

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V10190597

Infantile spasmer

Marie Prél¹, Rikke S. Møller², Maria J. Miranda^{*3} & Christina Engel Hoei-Hansen^{*1}

1) BørneUngeKlinikken, Rigshospitalet

2) Dansk Epilepsi Center, Filadelfia, Dianalund

3) Afdeling for Børn og Unge, Herlev Hospital

Ugeskr Læger 2020;182:V10190597

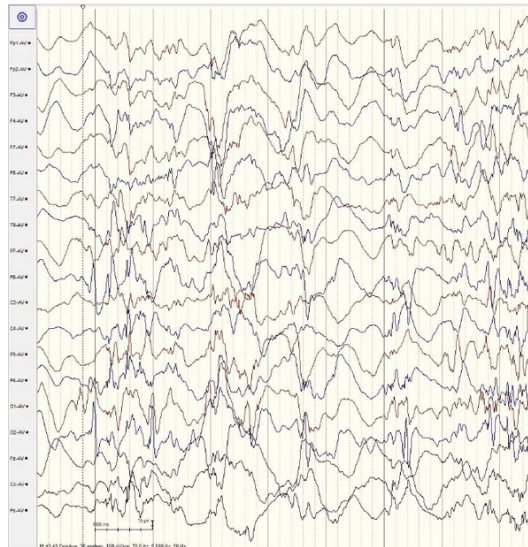
Infantile spasmer (IS) hører under gruppen epileptiske udviklingsencefalopatier, dvs. tidligt debuterende epilepsier, som kan have mange ætiologier, og hvor hovedparten har ledsagende påvirket psykomotorisk udvikling. Incidensen er 0,2-0,4/1.000 levendefødte, svarende til ca. 20 nye tilfælde om året i Danmark [1]. Den enkelte spasme involverer hals, krop, arme og ben og er oftest symmetrisk, men kan være asymmetrisk, særligt ved fokale cerebrale misdannelser. Spasmerne består af en aksial kontraktion, som varer 0,2-2 s, samt fleksion af overekstremiteter evt. kombineret med ekstension af underekstremiteter. Anfaldene kommer typisk i serier a 20-40 spasmer med 5-30 s mellemrum. Serierne er ofte kortere ved debut, hvilket understreger behovet for at foretage elektroencefalografi (EEG). Der kan være ledsagende gråd. Anfald i serier hos børn under 18 måneder bør betragtes som værende suspekter for IS.

HOVEDBUDSKABER

- Infantile spasmer er en alvorlig epileptisk encefalopati og elektroencefalografi anbefales ved alle anfald i serier hos børn under 18 måneder.
- Udredning er potentielt ekstensiv grundet mange ætiologier: misdannelser i hjernen samt metaboliske og genetiske sygdomme.
- Behandling med vigabatrin påbegyndes hurtigst muligt.

Op mod 85% af børn med IS vil blive betydeligt udviklingshæmmede, da der ofte er alvorlige tilgrundliggende sygdomme. Wests syndrom ses hos ca. to tredjedele og består af IS, stagnation af psykomotorisk udvikling og hypsarytmi, som kan ses på EEG (**Figur 1**).

FIGUR 1 / Elektroencefalogram (EEG) hos en seks måneder gammel dreng med infantile spasmer af ukendt årsag. Der ses affladning af EEG under spasmer (iktalt EEG). EEG ved infantile spasmer viser ofte hypersarytmi, en kaotisk blanding af lavfrekvent baggrundsaktivitet (slow waves) og multifokale spikes med høj amplitude.



Gengivet med tilladelse fra patientens forældre.

I denne artikel beskrives fremskridt inden for genetisk og metabolisk udredning. Det er påvist, at tidlig behandling har betydning for prognosen [2], og behandlingsstrategien er ændret på baggrund af ny evidens, hvilket er implementeret i en ny landsdækkende retningslinje for IS.

ÆTIOLOGI

Forbedrede metoder inden for genetisk testning har medført, at man nu kan påvise ætiologien til IS i ca. 60% af tilfældene [3]. Årsagerne kan være både præ-, peri- og postnatale. De prænatale årsager udgør ca. 55% (f.eks. cerebrale malformationer, tuberøs sklerose (TS), cerebrale blødninger/infarkter, punktmutationer, Downs syndrom, kopiantalsvariationer (deletioner/duplikationer) og mitokondriesygdomme), de perinatale årsager udgør ca. 25% (f.eks. hypoksisk-iskæmisk encefalopati, intraventrikulær hæmoragi eller periventrikulær leukomalaci), og de postnatale årsager udgør ca. 8% (f.eks. cerebrale infektioner, traumer og sent debuterende metaboliske sygdomme). Andre årsager som f.eks. benigne hjernetumorer udgør ca. 12% [3].

NEUROKUTANE SYGDOMME

TS er en autosomal dominant sygdom, der i 85-90% af tilfældene skyldes en mutation i *TSC1* eller *TSC2*. På MR-skanning vil der ses karakteristiske cerebrale tubera. Incidensen af TS er angivet at være op til 1/6.000 nyfødte [4]. Hovedparten af patienterne har epilepsi, der som regel starter med IS. Initialt ses der ofte en god effekt af behandling med vigabatrin, men over tid udvikles der behandlingsrefraktær multifokal epilepsi hos de fleste. I nogle lande anbefales det at foretage

regelmæssige EEG 'er hos spædbørn med TS for at opdage evt. abnormt EEG forud for anfaldsdebut mhp. tidlig behandling [5]. EEG-screening af asymptomatiske børn med TS er endnu ikke implementeret i Danmark. Resultater fra randomiserede kontrollerede studier angående dette spørgsmål afventes.

Andre neurokutane sygdomme med øget forekomst af IS er neurofibromatose type 1, som er karakteriseret ved café au lait-pletter på huden og neurofibromer i nervesystemet, Sturge-Webers syndrom, hvor der er misdannelser i blodkar i bl.a. hud og hjerne, og Pallister-Killians syndrom, hvor der er særlige ansigtstræk, sparsomt hår og pigmentforandringer [3].

METABOLISKE SYGDOMME

Metaboliske sygdomme er relativt sjældne hos børn med IS [3], men de er vigtige at erkende, da der kan være indikation for sygdomsspecifik behandling, herunder en særlig diæt. IS kan bl.a. ses ved fenyلكetonuri, bipterinmangel, pyridoxinmangel og mitokondriesygdomme [3].

KROMOSOMFEJL

Mange kromosomfejl er associerede med IS. For patienter med Downs syndrom ses der epilepsi hos 5-10%, hvoraf halvdelen har IS som første anfaldstype [6]. Tidligt debuterende epilepsi ses hos patienter med 1p36-deletionssyndrom, og hos ca. 60% vil der udvikles IS [7]. Hos patienter med 15q-inversions-duplikations-syndrom ser man også en overhyppighed af IS [8]. Williams syndrom er et mikrodeletionssyndrom på kromosom 7, hvor få patienter vil udvikle IS, men hvor der er dårlig prognose [9] (Tabel 1).

TABEL 1 / De hyppigste kromosomale forandringer og enkeltgennygdomme, som ses ved infantile spasmer [3].

Kromosom	Gen	Syndrom	Funktion	Kandidatgen	Arvegang	Køn	Fænotype ud over epilepsi
<i>Kromosomale forandringer</i>							
Trisomi 21	-	Downs syndrom	-	-	Sporadisk	Begge	MR, dysmorft ansigt, okulære/orale/ortopædiske anomalier, medfødt hjertefejl, gastrointestinale misdannelser, nedsat hørelse, hypotoni.
1p36	-	1p36-deletionssyndrom	-	-	AD, ca. 95% de novo	Begge	MR, forsinket vækst, hypotoni, forsinket sprog, nedsat syn og hørelse, malformationer, dysmorft ansigt
7q11.23-q21.1	-	7q11.23-q21.1-deletionssyndrom	-	<i>MAGI2</i>	AD	Begge	Forsinket sprog og motorisk udvikling, hypotoni, ufrivillige bevægelser, makrocefali
15q11q13	-	15q-inversions-duplikations-syndrom	-	-	De novo	Begge	Hypotoni, forsinket motorisk/sproglig udvikling, MR, dysmorft ansigt, strabismus, pubertas praecox
12p-mosaiktetrasomi	-	Pallister-Killians syndrom	-	-	De novo	Begge	MR, dysmorft ansigt, abnormt hår, pigmentforandringer i huden, misdannelse af indre organer, intet sprog, svært forsinket motorisk udvikling
17p13.3	-	Miller-Diekers syndrom	-	<i>PAFAH1B1 (LIS1)</i>	AD eller sporadisk	Begge	MR, forsinket udvikling, spasticitet og hypotoni, dysmorft ansigt, lissencefali
<i>Enkeltgennygdomme</i>							
9q34.13	<i>TSC1</i>	-	Tumorsuppressor	-	AD, ca. 70% de novo	Begge	Tuberøs sklerose, cerebrale tubera, subependymale noduli, og pigmentforandringer i huden
16p13.3	<i>TSC2</i>	-					
Xp22.13	<i>CDKL5</i>	-	Ser-/Thr-proteinkinase	-	X-bundet dominant	Piger	Tidligt indsættende intraktabel epilepsi, Retts syndrom-lignende, hypotoni, bevægeforyrrelser, MR
9q34.11	<i>STXBPI</i>	-	Syntaxinbindende protein	-	AD	Begge	Tidligt indsættende epileptisk encefalopati, hypotoni, MR og hypomyelinisering

AD = autosomal dominant; IS = infantile spasmer; MR = mental retardering.

MONOGENE ÅRSAGER

Der er stor genetisk heterogenitet ved IS, og de novo-mutationer dominerer [10]. Mulige ætiologier kan omfatte mutationer i en lang række gener inklusive CDKL5-mutationer [11] og de novo-mutationer i autosomale gener som f.eks. *STXBPI* [12] eller *SCN2A* [13], der koder for en spændingsafhængig natriumkanal.

DIAGNOSTIK

Diagnosen IS stilles på det karakteristiske anfaldsmønster. For at understøtte diagnosen anbefales det at foretage EEG inden for første døgn. Op mod 70% har hypsarytmi interiktalt, hvilket giver et kaotisk, svært paroksyttisk EEG-mønster uden normal baggrundsaktivitet [14] (Tabel 2). Hvis der ikke ses hypsarytmi, er EEG'et ofte svært abnormt eller bliver det inden for den første uge.

TABEL 2 / Ætiologiske undersøgelser ved infantile spasmer.

Undersøgelse	Mulige fund der kan guide ætiologisk forklaring
EEG	Hypsarytmi, svært abnormt ofte multifokalt EEG eller evt. normale forhold de første dage efter debut
Blodprøver: rødt/hvidt blodbillede, nyretal, levertal, laktat	Ledsagende organpåvirkning (sjældent) eller forhøjet laktatniveau ved mitokondriesygdom
MR-skanning af cerebrum	Misdannelser, f.eks. dysplasi, lissencefali, corpus callosum-hypoplasi, polymikrogyri, septo-optisk dysplasi mfl. Tegn til neurofibromatose, tuberøs sklerose, tidligere infarkt, blødning, infektion følger
Metaboliske analyser med urin-metabolisk screening, plasma-aminosyrer, lysosomale enzymer	Mitokondriesygdom, Menkes sygdom, propionsyreæmi, B ₁₂ -vitaminmangel, neurotransmittersygdom mfl.
Genpanel, array-CGH	Se Tabel 1
CT af cerebrum	Forkalkninger efter f.eks. tidligere TORCH-infektion
Lumbalpunktur: celler, glukose, laktat, protein og aminosyreprofil	Mitokondriesygdom, neurotransmittersygdom, metabolisk sygdom
Øjenlæge	Cherry red spots ved metaboliske sygdomme, hamartomer ved tuberøs sklerose

CGH = komparativ genomisk hybridisering; EEG = elektroencefalografi; TORCH = toksoplasmose, anden årsag, rubella, cytomegalovirus og herpes simplex.

Grundig anamnese og klinisk undersøgelse inkl. undersøgelse af hud er afgørende. Ætiologisk udredning kan med fordel foretages i to runder. Initialt anbefales almene blodprøver og målinger af bl.a. væsketal, levertal, thyroideatal og laktatniveau som led i afdækning af øvrige organmanifestationer. Genetisk udredning kan starte med et genpanel, som detekterer punktmutationer omfattende de hyppigste genetiske/metaboliske årsager (akut sygt barn-panel, som omfatter knap 3.000 gener), og derefter evt. array-komparativ genomisk hybridisering mhp. detektion af kopiantalsvariationer. Endvidere anbefales metabolisk udredning med plasmaaminosyrer og urinmetabolisk screening. Billeddiagnostik anbefales i rolig fase i form af MR-skanning af hjernen. Ved manglende påvist ætiologi vil man i anden runde lede efter yderligere sjældne genetiske sygdomme, som ville kunne findes ved f.eks. trio-exomsekventering, eller bestemte metaboliske sygdomme, som ville kunne findes ved lumbal punktur (primært glukosetransporter 1-mangel eller neurotransmittersygdomme), og udføre CT af cerebrum til påvisning af forkalkninger, som bl.a. ses ved intrauterine infektioner.

DIFFERENTIALDIAGNOSER

Hos nogle børn kan de nedennævnte tilstande være svære at skelne klinisk fra IS. Her kan tidligt iktalt EEG (optaget under anfaldet) og forældrefilmoptagelse hjælpe. 1) Benigne spædbarnsmyoklonier og spædbarnskolik kan ligne spasmer, hvilket også er tilfældet, når småbørn har reflux ved Sandifers syndrom. 2) Ohtahas syndrom medfører spasmelignende anfald, hvor den toniske fase er længere end ved IS. EEG viser kontinuerligt burst-suppression-mønster, både i vågen tilstand og under søvn. Anfaldene kan senere vise sig som spasmer. 3)

Tidlig myoklon encefalopati er en epilepsitype med fokale anfald og myoklonier, der typisk ses ved metabolisk sygdom. EEG vil vise burst-suppression-mønster, men kun under søvn, og anfaldene ændres ikke til spasmer senere.

BEHANDLING

Behandlingen af IS er kontroversiel og har igennem årtier bestået af kortikosteroider som førstevalg og primært adrenokortikotropin (ACTH). Andre steroider anvendes også, herunder tetracosid (i Storbritannien), hydrocortison (i Frankrig og Danmark) og prednisolon for at undgå bivirkninger af ACTH som f.eks. hypertension, irritabilitet, infektion og i sjældne tilfælde død på grund af sepsis [15]. Det første store randomiserede studie i Storbritannien [16] viste, at de forskellige kortikosteroider var lige effektive, og efter dette studie er man gået væk fra ACTH-injektioner mange steder. I en amerikansk multicenter, prospektiv database [17] fandtes, at 55% af de patienter, der fik ACTH som førstebehandling, responderede, mens det gjaldt for 39% af dem, der fik prednisolon, og 36% af dem, der fik vigabatrin. Valget af behandling var ikke randomiseret, men op til den enkelte læge. *Baram et al* [18] fandt større effekt af højdosis-ACTH end af prednisolon, mens *Hrachovy et al* [19] fandt samme effekt af lavdosis-ACTH som af prednisolon.

I et studie, hvor effekten også blev sammenlignet på længere sigt, fandt *Lux et al*, at det efter to uger var mere sandsynligt at blive spasmeфри ved hormonel behandling end ved behandling med vigabatrin [16], men ikke ved 14-månedersalderen. Ved ukendt ætiologi var der dog en signifikant øget effekt af kortikosteroider frem for vigabatrin på barnets udvikling ved 14-månedersalderen [20].

Vigabatrin har været brugt i bl.a. Danmark og Frankrig som førstevalg i flere år, mens man i andre lande først for nylig er begyndt at bruge dette præparat, idet det ikke tidligere var godkendt. I Danmark anbefales en pragmatisk tilgang med at give vigabatrin før steroid i maksimalt fem dage for at afprøve, om det er tilstrækkeligt. *Eliyan et al* [21] undersøgte 102 børn med IS, hvor man gav højdosisprednisolon og derefter ACTH ved manglende effekt af prednisolon. De fandt, at effekten af prednisolon + ACTH var højere end effekten af prednisolon alene. I en ny metaanalyse [22] har man også sammenlignet effekten af prednisolon og ACTH. Der sås ingen forskel i tid til remission af spasmer, men hysarytmi svandt hurtigere ved behandling med ACTH end ved behandling med prednisolon.

Senest har *O' Callaghan et al* [23] i et stort randomiseret studie undersøgt effekten af prednisolon alene i forhold til prednisolon + vigabatrin, og de fandt en signifikant øget effekt i spasmestop mellem dag 14 og dag 42 ved kombinationsbehandlingen. Ved 18-månedersalderen var der dog ikke bedre effekt af kombinationsbehandlingen end af prednisolon alene på udvikling eller tilstedeværelse af epilepsi [24]. Den seneste analyse af de forskellige behandlingsalgoritmer har som mange af de tidligere den ulempe at være en retrospektiv analyse [25], og der er behov for

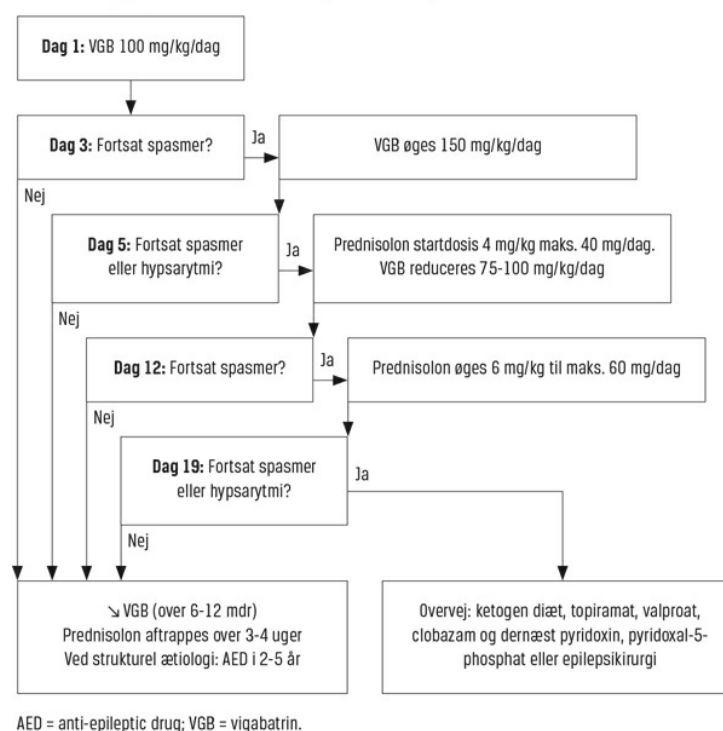
protokoller af kombinationsbehandling med lang opfølgningstid.

Der er påvist gavnlig effekt ved tidlig iværksat behandling og tidlig klinisk respons på behandlingen hvad angår psykomotorisk udvikling og forekomsten af epilepsi senere. Det er forsøgt analyseret, om behandlingen kan tilrettes efter årsag, og det er bl.a. fundet, at børn med Downs syndrom ikke havde yderligere gavn af vigabatrin end af prednisolon alene [3]. I mange studier er det påvist, at børn med IS uden kendt årsag responderede bedst på steroid [26, 27].

Aktuelt anbefalet behandlingsalgoritme i Danmark

Behandling startes hurtigst muligt efter EEG-verificering af diagnosen (**Figur 2**). Hvis der ikke er mulighed for at foretage EEG inden for et døgn, kan behandling påbegyndes ud fra de kliniske symptomer (dokumenteret på video). Vigabatrin normaliserer ikke EEG i løbet af få dage, så vigabatrinbehandling vil ikke forhindre, at diagnosen vil kunne stilles.

FIGUR 2 / Flow chart for behandling af infantile spasmer.



På dag 1 påbegyndes der behandling med vigabatrin 100 mg/kg/dag. Der orienteres om bivirkninger i form af sløvhed, obstipation og risiko for synsfeltsdefekt, hvorfor der anbefales regelmæssig kontrol ved en øjenlæge. Forekomsten af klinisk betydende synsfeltsdefekt er meget lav ved behandlingsvarighed under et år. Abnorme fund ved elektroretinografi efter vigabatrinbehandling synes at være irreversible [28]. På dag tre øges vigabatrindosis ved fortsatte spasmer til 150 mg/kg/dag. På dag fem påbegyndes der behandling med prednisolon 4 mg/kg/dag, maks. 40 mg/dag ved fortsatte spasmer og/eller EEG med tegn på hysarytmi. Elektrolytniveauet, blodtrykket og urinstiks kontrolleres løbende. Der orienteres om bivirkninger i form af irritabilitet. I forbindelse med påbegyndelse af prednisolonbehandling reduceres vigabatrindosis

til 75-100 mg/kg/dag. På dag 12 øges prednisolondosis til 6 mg/kg/dag, maks. 60 mg/dag ved fortsatte spasmer. Fra dag 19 aftappes steroiddosis over 3-4 uger, hvis barnet er spasme frit, og EEG er uden tegn på hypsarytmi. Vigabatrinbehandlingen fortsættes i 6-12 måneder. Hvis der ses læsioner på en MR-skanning, skiftes der til et andet antiepileptikum, og denne behandling fortsættes i flere år. Ved fortsatte spasmer påbegyndes der behandling i form af ketogen diæt [29] eller nyt antiepileptikum f.eks. topiramat.

PROGNOSE

Prognosen afhænger primært af ætiologien, idet prognosen er bedre, når der ikke påvises en tilgrundliggende årsag. Dårlige prognostiske markører er forsinket udvikling før IS-debut og sent iværksat behandling.

Yuskaitis et al [30] har påvist normal udvikling hos 15% af børn med IS uden kendt årsag. Blandt de 85% med forsinket udvikling var der 50%, som havde svært forsinket udvikling.

Osborne et al [3] har fundet en bedre prognose ved cerebrale blødning og infarkter end ved andre ætiologier.

KORRESPONDANCE: Marie Prével. E-mail: mariepreel@gmail.com

*) delte sidsteforfatterskab

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 6. april 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Forældre til barn med infantile spasmer og til neurofysiolog Martin Fabricius takkes for samtykke og hjælp til illustration.

SUMMARY

Infantile spasms

Marie Prével, Rikke S. Møller, Maria J. Miranda & Christina Engel Hoei-Hansen:

Ugeskr Læger 2020;182:V10190597

Infantile spasms (IS) is a severe developmental and epileptic encephalopathy, occurring mainly in children aged 3-18 months. IS have multiple aetiologies, and the treatment differs accordingly. Early diagnosis and treatment may improve the outcome, but many patients are initially misdiagnosed. Evaluation includes seizure semiology, electroencephalography, cerebral magnetic resonance imaging and genetic and metabolic testing. Treatment varies among centres, and initial treatment may include vigabatrin and/or corticosteroids. In recent years, as summarised in this review, knowledge has substantially increased regarding genetic aetiologies and treatment regimens.

LITTERATUR

1. Riikonen R. Epidemiological data of West syndrome in Finland. *Brain Dev* 2001;23:539-41.
2. Lux A. Neurodevelopmental status in infantile spasms and West syndrome: the challenge of assessment. [Dev Med Child Neurol](#) 2019;61:1244.
3. Osborne JP, Edwards SW, Dietrich Alber F et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS). *Epilepsia* 2019;60:1861-9.
4. Reinhard M, Sund L, Gebaeuer Madsen et al. Udredning, opfølgning og behandling af tuberøs sklerose-kompleks. *Ugeskr Læger* 2019;181:V05190293.
5. Curatolo P, Nabbout R, Lagae K et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol* 2018;22:738-48.
6. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord* 2011;13:1-7.
7. Bahi-Buisson N, Guttierrez Delicado E, Soufflet C et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008;49:509-15.
8. Battaglia A. The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognizable neurogenetic disorder. *Brain Dev* 2005;27:365-9.
9. Marshall CR, Young Ej, Pani AM et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet* 2008;83:106-11.
10. Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet* 2014;23:4846-58.
11. Nemos C, Lambert L, Giuliano F et al. Mutation spectrum of CDKL5 in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet* 2009;76:375-1.
12. Otsuka M, Oguni H, Liang JS et al. STXBP1 mutations cause not only Ohtahara syndrome but also West syndrome – result of Japanese cohort study. *Epilepsia* 2010;51:2449-52.
13. Ogiwara I, Ito K, Sawaishi Y et al. De novo mutations of voltage-gated sodium channel alpha1 gene SCN2A in intractable epilepsies. *Neurology* 2009;73:1046-53.
14. Poulat AL, Lesca G, Sanlaville D. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. [Eur J Paediatr Neurol](#) 2014;18:176-82.
15. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G et al. Infantile spasms. *Arch Neurol* 1986;43:1107-10.
16. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773-8.
17. Knupp KG, Coryell J, Nickels KC et al. Response to treatment in a prospective national infantile spasms cohort. *Ann Neurol* 2016;79:475-84.
18. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A et al. High-dose corticotrophin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996;97:375-9.
19. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P et al. Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983;103:641-4.
20. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol* 2005;4:712-7.
21. Eliyan Y, Heesch J, Alayari A et al. Very-high-dose prednisolone before ACTH for treatment of infantile spasms: evaluation of a standardized protocol. *Pediatr Neurol* 2019;99:16-22.
22. Luo KR, Tang J, Mu DZ. Effect of prednisolone and adrenocorticotrophic hormone in the treatment of infantile spasms: a meta analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2019;21:656-62.
23. O'Callagan FJK, Edwards SW, Alber FD et al. Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomized, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol* 2017;16:33-42.
24. O'Callagan FJK, Edwards SW, Alber FD et al. Vigabatrin with hormonal treatment versus hormonal treatment alone (ICISS) for infantile spasms: 18-month outcomes of an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:715-25.
25. Hahn J, Park G, Kang HC et al. Optimized treatment for infantile spasms: vigabatrin versus prednisolone versus combination therapy. *J Clin Med* 2019;8:E1591.

26. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-58.
27. Riikonen R. Infantile spasms: therapy and outcome. *J Child Neurol* 2004;19:401-4.
28. Hébert-Lalonde N, Carmant L, Major P et al. Electrophysiological evidences of visual field alterations in children exposed to vigabatrin early in life. *Pediatr Neurol* 2016;59:47-53.
29. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010;51:1403-7.
30. Yuskaitis CJ, Ruzhnikov MRZ, Howell KB et al. Infantile spasms of unknown cause: who can have a good outcome? *Pediatr Neurol* 2018;87:48-56.