

EPILEPSIAS DE ORIGEN METABÓLICO EN EL NEONATO

JAUME CAMPISTOL PLANA

Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Deu, Barcelona, España

Resumen Las enfermedades neurometabólicas que manifiestan convulsiones y epilepsia constituyen un amplio grupo de trastornos hereditarios. Se pueden presentar a cualquier edad desde el período neonatal hasta la adolescencia. Las manifestaciones epilépticas pueden ser muy variadas y, en general, se trata de epilepsias refractarias a los fármacos antiepilépticos. La fenomenología epiléptica no contribuye al diagnóstico. Se deben conocer los errores innatos del metabolismo que responden al empleo de cofactores. En descompensaciones agudas es fundamental dar soporte nutricional, hidroelectrolítico y respiratorio. Es muy posible que en pocos años se pueda conocer el perfil metabólico de estas enfermedades y así profundizar en el diagnóstico no invasivo y ofrecer mayores posibilidades terapéuticas para la epilepsia y especialmente para la enfermedad de base. No debemos olvidar los desórdenes metabólicos transitorios y los desequilibrios hidroelectrolíticos dentro de las causas de las convulsiones, en especial en el período neonatal, que se deben identificar y tratar precozmente para evitar daños mayores.

Palabras clave: epilepsia, neonato, vitaminas, cofactores

Abstract *Epilepsies of metabolic origin in the neonate.* Neurometabolic diseases that manifest seizures and epilepsy are a large group of inherited disorders. They can present at any age from the neonatal period to adolescence. The epileptic manifestations can be very varied and, in general, they are epilepsies refractory to antiepileptic drugs. Epileptic phenomenology does not contribute to the diagnosis. The inborn errors of metabolism that respond to the use of cofactors should be known. In acute decompensation, it is essential to provide nutritional, hydroelectrolytic and respiratory support. It is possible that in a few years we can detect the metabolic profile of these diseases, thus knowing better the diagnosis non-invasively and offering greater therapeutic possibilities for their epilepsy and especially for the underlying disease. We must not forget the transitory metabolic disorders and the electrolyte imbalances within the causes of seizures, especially in the neonatal period, and must be identified and treated early to avoid major damages.

Key words: epilepsy, newborn, vitamins, cofactors

Los errores innatos del metabolismo (EIM) constituyen un amplio grupo de trastornos hereditarios (se han identificado más de 1000), causados por mutaciones en genes que controlan el metabolismo intermediario de carbohidratos, lípidos y proteínas, pero también el metabolismo energético, de las macromoléculas y de los metales, entre otros. La incidencia de estas enfermedades en conjunto es baja (1:2000-3000 recién nacidos vivos). Sin embargo, hoy en día se diagnostican más y precozmente; el 25% de ellas en el período neonatal¹. Se conocen 450 EIM con repercusión básicamente en el sistema nervioso que consideraremos neurometabólicas².

Independientemente del tipo de sustrato metabólico afectado se presentan en cualquier época de la vida y con manifestaciones neurológicas muy variadas. El 40-50%

de los EIM pueden manifestar convulsiones/epilepsia y los factores desencadenantes pueden ser muy diversos en función del desorden metabólico que se produzca y la edad del paciente. La edad de manifestación de las epilepsias neurometabólicas depende también de factores ligados al desarrollo del sistema nervioso. En otros casos se debe a factores desencadenantes que causan la descompensación de una maquinaria celular precaria limitada por mutaciones^{2,3}.

Diagnóstico de las enfermedades neurometabólicas que causan epilepsia

El enfoque diagnóstico frente a un paciente con convulsiones/epilepsia en el período neonatal con sospecha de EIM incluye: una detallada anamnesis, el árbol familiar, un completo examen físico y neurológico y una serie de exploraciones complementarias. Hay que poner especial énfasis en la analítica, que a veces confirma la enfermedad o al menos sirve para circunscribirla dentro de

un grupo de procesos metabólicos que serán después investigados en mayor profundidad (Tabla 1). No debemos olvidar otros exámenes complementarios de gran utilidad como las neuroimágenes, resonancia magnética (RM) craneal y con espectroscopia (RMS) que permiten la identificación de un número creciente de metabolitos en el sistema nervioso de manera no invasiva; estudios neurofisiológicos y, en casos concretos, exploraciones más complejas. Otros sustratos metabólicos son detectables directamente en fluidos biológicos, en cultivos celulares (fibroblastos) o en biopsias (músculo/hígado). El proceso diagnóstico no concluye hasta precisar la anomalía genética y su investigación, cuando sea aconsejable, en los miembros de la familia¹⁻³. Es posible diagnosticar algunas enfermedades neurometabólicas *post-mortem* y se recomienda investigar a los pacientes epilépticos fallecidos sin diagnóstico etiológico, mediante un protocolo específico⁴.

Tratamiento de las epilepsias neurometabólicas

No es lo mismo tratar una epilepsia, que un EIM con epilepsia. En fase aguda el procedimiento es igual, sin embargo se debe tener muy presente el desequilibrio neurometabólico que se produce en una descompensación; tratarlo, dar soporte nutricional, hidro-electrolítico, respiratorio y tratar el edema cerebral^{1, 5}.

La exsanguinotransfusión es eficaz cuando se deben eliminar los metabolitos tóxicos. La diálisis peritoneal ofrece una alternativa más simple y, cuando se precisa de forma muy urgente, la hemodiálisis.

Una vez diagnosticado el EIM se debe valorar una posible dieta para evitar o sustituir la vía metabólica comprometida. Es importante conocer que existe una serie de EIM con epilepsia que no responden a los fármacos antiepilépticos (FAEs) (Tabla 2). En estos

TABLA 1.– *Alteraciones bioquímicas en neonatos con epilepsia sugestivas de errores innatos del metabolismo*

Elevación amonio
Disminución glucemia
Acidosis láctica
Alteración perfil ácidos orgánicos/aminoácidos/lípidos (plasma/orina/LCR)
Trastornos coagulación
Alteraciones hidroelectrolíticas
Disfunción renal/hepática
Pancitopenia
Descenso glucosa (LCR)
Alteración perfil neurotransmisores

LCR: líquido cefalorraquídeo

TABLA 2. *Errores innatos del metabolismo de presentación en neonatos-lactantes con convulsiones/epilepsias y con respuesta a tratamientos distintos de los fármacos antiepilépticos*

Convulsiones dependientes de piridoxina (<i>ALDH7A1</i>)
Epilepsias que responden al piridoxal 5-fosfato (<i>PNPO</i>)
Convulsiones neonatales que responden al ácido fólico (<i>ALDH7A1</i>)
Déficit de holocarboxilasas
Déficit de serina
Déficit de sulfito oxidasa
Hiperglicinemia no cetósica
Leucinosis
Citopatías mitocondriales (<i>CoQ10</i> , <i>POLG</i> , <i>MTAP6</i>)
PKU con defectos síntesis/reciclaje BH4
Acidurias orgánicas
Déficit primario de folato cerebral (<i>FOLR-1</i>)
Déficit de GLUT-1 (<i>SLC2A1</i>)
Enfermedad de Menkes (<i>ATP7A</i>)

casos, los estudios complementarios y el empleo de los cofactores pueden permitir el control de las crisis y evitar el deterioro.

Clasificación de las epilepsias neurometabólicas

Se han propuesto diversos sistemas de clasificación de acuerdo a mecanismos moleculares o celulares, susceptibilidad al tratamiento, evolución clínica y otros criterios. En esta revisión trataremos las convulsiones y epilepsias debidas a EIM del neonato⁶.

Priorizaremos los EIM mayormente relacionados con epilepsia y las opciones terapéuticas disponibles.

Defectos del metabolismo del ácido γ -aminobutírico (GABA)

Convulsiones dependientes de la piridoxina

Constituyen un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva debidas a una anomalía de actividad de la decarboxilasa del ácido glutámico, que provoca un descenso del ácido γ -aminobutírico (GABA). Las crisis son debidas al déficit enzimático de la antequitina. En su forma neonatal, las convulsiones se inician intraútero o inmediatamente después del parto, con espasmos o crisis generalizadas y estado de mal convulsivo. Entre los episodios, el niño presenta hipotonía, pobre contacto, movimientos oculares erráticos y mioclonías desencadenadas por estímulos acústicos⁷. Existen casos

atípicos que pueden debutar más tardíamente incluso con síndrome de West o con retardo sin epilepsia^{7, 8}. El trazado del electroencefalograma (EEG) revela salvas asíncronas de actividad epileptiforme generalizada de elevado voltaje, en ocasiones multifocal, complejos punta onda lenta o un trazado hipsarrítmico. En algunos casos, se encuentra en el líquido cefalorraquídeo (LCR) elevación de ácido pipecólico como marcador biológico de la enfermedad. El déficit enzimático se confirma en fibroblastos y se ha identificado el gen de la antiquitina *ALDH7A1* (2q31). Es óptima la respuesta a la piridoxina endovenosa (100 mg), con desaparición de las crisis en pocos minutos y normalización del EEG en 24-48 h, pero puede requerirse ventilación asistida los primeros días. Se recomienda mantener el tratamiento de por vida, con una dosis de 15-30 mg/kg/día y doblar la dosis en caso de infecciones y situaciones de estrés. Las dosis altas de piridoxina pueden causar polineuropatía.

Si bien la evolución de la epilepsia es favorable, muchos pacientes presentan retardo del desarrollo y especialmente del lenguaje, y se recomienda la triple terapia con piridoxina, suplementos de L-arginina y restricción de lisina^{7, 8}. Recientemente han sido identificados, en algunos casos similares, mutaciones en el gen *PROSC* que participa en la regulación homeostática de los niveles de piridoxal 5'-fosfato (PLP) libres⁹.

Convulsiones sensibles al piridoxal 5-fosfato

En 2003 se informó acerca de un grupo de recién nacidos con crisis resistentes a los FAEs y a la piridoxina, y que denominaron encefalopatía epiléptica neonatal¹⁰. Los análisis bioquímicos detectaron una elevación de glicina, treonina, 3-metoxitirosina y 3-orto-metil-dopa, junto a un descenso de hidroxil-indol acético y de piridoxal-5-fosfato en LCR y en otros tejidos. En orina se ha confirmado una elevación del ácido vanil-láctico¹⁰. Se ha demostrado un defecto a nivel de la enzima piridoxina-5'-fosfato oxidasa (PNPO) responsable entre otros de la conversión del piridoxol fosfato a piridoxal fosfato; la forma activa de vitamina B6 que puede actuar como cofactor en más de 140 reacciones enzimáticas. Se ha identificado el gen responsable (*PNPO*)^{10, 11}. Las crisis responden al piridoxal-5-fosfato (50 mg) por vía oral o endovenosa. En 60 minutos ceden las crisis, pero puede aparecer hipotonía, depresión respiratoria y neurológica; y en pocos días recuperan la normalidad y desaparecen definitivamente, siempre que se mantenga la terapia (30-50 mg/kg/d por vía oral). Sin embargo, es común el retardo del desarrollo neurológico, especialmente si la terapia se inicia tardíamente.

Defectos de GABA transaminasa

Se trata de una entidad infrecuente que cursa con crisis en período neonatal y elevación de los niveles de GABA en LCR, con escasas opciones terapéuticas¹⁻³.

Epilepsias que responden a las vitaminas

Convulsiones folínico sensibles

Hylland y Torres describieron un grupo de pacientes con crisis neonatales refractarias y que respondían al ácido folínico (3-5 mg/kg/d) después de un período de tiempo variable¹³. Una vez controladas las crisis fue posible retirar los FAEs y mantener el ácido folínico. A pesar de ello, los pacientes manifestaron retraso en el desarrollo. El análisis de aminas biógenas en LCR mediante cromatografía líquida de alta resolución, demostró un componente "X" aún no identificado que quizás podría emplearse como marcador en esta enfermedad. Recientemente se han descrito algunos pacientes con respuesta a la piridoxina y mutación en el gen *ALDH7A12*¹⁴.

Deficiencia de holocarboxilasas

Pueden manifestar, entre otros síntomas, convulsiones refractarias. Bioquímicamente se caracterizan por la presencia de hiperlactatemia, acidosis metabólica y alteración en el perfil de ácidos orgánicos en orina. En el déficit de holocarboxilasas el 70% de los pacientes debutan precozmente con convulsiones de varios tipos, refractarias a los FAEs. En ocasiones, pueden llegar a manifestar un trazado hipsarrítmico. En el déficit de biotinidasa la sintomatología se inicia a partir de los tres meses de edad. El tratamiento con biotina mejora el control de la epilepsia y parcialmente el cuadro clínico^{1, 2, 5}.

Defectos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Deficiencia de sulfito oxidasa

El defecto de sulfito oxidasa, uno de los aminoácidos sulfurados, puede presentarse aislado o combinado, en relación con la deficiencia de una pterina específica dependiente de molibdeno. Se diagnostica por la elevación de sulfito en orina y acúmulo de aminoácidos sulfurados, particularmente S-sulfocisteína en plasma y orina. Es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva que se manifiesta con crisis rebeldes y patrón EEG de salva-

supresión. Recientemente se han comunicado resultados favorables con la piranopterina monofosfato cíclica por vía endovenosa^{2,3,5}.

Déficit de adenilsuccinato liasa

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo de las purinas que se manifiesta habitualmente con crisis en los primeros días de vida o epilepsia de inicio en la infancia, que se asocia a retraso psicomotor progresivo, rasgos autistas, afectación cerebelosa y piramidal. En algún caso la D-ribosa permitió mejorar el control de las crisis de forma transitoria^{1,2,15}.

Defectos de los aminoácidos

Hiperglicinemia no cetósica

Es causada por un defecto de la actividad del sistema de degradación de la glicina¹. Existen formas de presentación neonatal y tardía. A los pocos días de vida aparece apnea episódica, hipo, alteraciones vegetativas, letargia progresiva y coma. Se acompaña de mioclonías segmentarias, erráticas, que pueden evolucionar a espasmos epilépticos y crisis focales refractarias a la medicación. El trazado del EEG se deteriora rápidamente, con períodos de salva-supresión. Se diagnostica por el aumento de glicina en LCR, que puede estar incrementada hasta 10 veces. El análisis de ácidos orgánicos en orina es necesario para el diagnóstico diferencial con las hiperglicinemias cetósicas o si reciben valproato sódico^{2,5}. El tratamiento consiste en la reducción del aporte de glicina mediante restricción de proteínas, glicina y serina, además de facilitar su eliminación con la administración de benzoato y exsanguinotransfusión con respuesta irregular. La respuesta a los FAEs es pobre y no debe emplearse ácido valproico que inhibe el metabolismo de la glicina^{2,5}.

Deficiencia de serina

Suele debutar con microcefalia congénita y crisis en los primeros meses de vida, que pueden evolucionar a síndrome de West. Existe un defecto de la enzima 3-fosfoglicerato dehidrogenasa. La RM craneal revela notable atrofia cerebral e hipomielinización. Los niveles de serina están muy bajos en plasma y LCR. La administración precoz, incluso intraútero, de suplementos de L-serina puede ser efectiva, si las crisis no se controlan puede añadirse L-glicina^{2,10}.

Leucinosis o enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

La sintomatología se debe al acúmulo de leucina, isoleucina y valina en plasma y tejidos. Existe una forma grave

de presentación durante la primera semana de vida y formas intermitentes. Aparecen convulsiones generalizadas, trazado EEG de salva-supresión y afectación del sensorio junto a un olor especial de la orina^{1,2}. El diagnóstico se basa en la detección del perfil característico en el estudio de aminoácidos plasmáticos y ácidos orgánicos en orina. El tratamiento en la fase aguda debe ser agresivo, con diálisis peritoneal o exsanguinotransfusión y aportar energía (glucosa y lípidos). La confirmación del defecto enzimático se realiza con la incorporación de leucina marcada con C₁₄ en leucocitos, fibroblastos y mediante la determinación de la actividad enzimática en fibroblastos.

Defectos del ciclo de la urea

La alteración de la ureagénesis, tanto por enzimopatías del ciclo de la urea como por otras causas secundarias que interfieren en este proceso, provoca hiperamonemia. Las manifestaciones clínicas son variables y un tercio de los casos se presentan en el período neonatal con síntomas de intoxicación y crisis generalizadas o erráticas y refractarias, letargia y coma. Es muy urgente el tratamiento de la hiperamonemia^{1,3}.

Acidurias orgánicas

Se han descrito más de 80 acidurias orgánicas. Se pueden presentar en los primeros días de vida. En la fase aguda aparecen vómitos, crisis mioclónicas y de otros tipos, cuadro de intoxicación con afectación del estado general con letargia progresiva y coma, asociada con acidosis metabólica^{2,3}.

Enfermedades peroxisomales

Suelen debutar con crisis neonatales refractarias y puede presentarse también un trazado EEG de brotes-supresión. La elevación en plasma de los ácidos grasos de cadena muy larga orienta al diagnóstico. Las opciones terapéuticas son escasas^{1,2}.

Citopatías mitocondriales

Con frecuencia asocian en su evolución la epilepsia. En ocasiones se manifiestan ya en período neonatal con encefalopatía mioclónica, espasmos infantiles (mutaciones *MTAP6*, defectos del ADN mitocondrial y *POLG*-patías). Las opciones terapéuticas son escasas. No debemos olvidar los trastornos de la biosíntesis de CoQ10 con clínica multisistémica y respuesta al CoQ10 (20 mg/kg/día)^{2,3,17}.

Convulsiones en alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas

En el período neonatal especialmente pueden producirse con relativa facilidad descompensaciones/desequilibrios hidroelectrolíticos, déficits energéticos o intoxicaciones que, entre otras manifestaciones, pueden producir convulsiones. Se deben identificar y tratar precozmente para evitar secuelas que pueden ser graves. Se deben destacar y tratar las convulsiones por hipoglucemia, hipocalcemia e hipomagnesemia en los trastornos hidroelectrolíticos, incluso por hiperbilirrubinemia^{1,2}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Saudubray JM. Clinical approach to inborn errors of metabolism in paediatrics. En: Saudubray JM, van den Berghe G, Walter JH (eds). *Inborn metabolic diseases*, 5th ed. Berlin: Springer, 2012, pp 3-54.
- Campistol J, Plecko B. Treatable newborn and infant seizures due to inborn errors of metabolism. *Epileptic Disord* 2015; 3: 229-42.
- Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, et al. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev* 2013; 35: 827-41.
- Marín-Valencia I, Vilaseca MA, Thió M, García Cazorla A, Artuch R, Campistol J. Assessment of the perimortem protocol in neonates for the diagnosis of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr Neurol* 2010; 14: 125-30.
- Rahman S, Footitt EJ, Varadkar S, Clayton PT. Inborn errors of metabolism causing epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 23-36.
- Pascual JM, Campistol J, Gil-Nagel A. Epilepsy in inherited metabolic disorders. *Neurologist* 2008; 14: S2-14.
- van Karnebeek CD, Tiebout SA, Niermeijer J, et al. Pyridoxine-dependent epilepsy: an expanding clinical spectrum. *Pediatr Neurol* 2016; 59: 6-12.
- Porri S, Fluss J, Plecko B, Paschke E, Korff CM, Kern I. Positive outcome following early diagnosis and treatment of pyridoxal-5'-phosphate oxidase deficiency: a case report. *Neuropediatrics* 2014; 45: 64-8.
- Darin N, Reid E, Prunetti L, et al. Mutations in PROSC disrupt cellular pyridoxal phosphate homeostasis and cause vitamin-B6-dependent epilepsy. *Am J Hum Genet* 2016; 99: 1325-37.
- Clayton PT, Surtees RA, Devile C, et al. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 1614.
- Mills PB, Camuzeaux SS, Footitt EJ, et al. Epilepsy due to PNPO mutations: genotype, environment and treatment affect presentation and outcome. *Brain* 2014; 137: 1350-60.
- Hatch J, Coman D, Clayton P, et al. Normal Neurodevelopmental Outcomes in PNPO Deficiency: A Case Series and Literature Review. *JIMD Rep* 2016; 26: 91-7.
- Torres OA, Miller VS, Buist NM, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529-32.
- Stockler S, Plecko B, Gospe SM Jr, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency. Clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Mol Genet Metab* 2011; 104: 48-60.
- Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al. Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1413-7.
- van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Brilstra EH, et al. An update on serine deficiency disorders. *J Inher Metab Dis* 2013; 36: 613-9.
- Rahman S, Clarke CF, Hirano M. 176yh ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of coenzyme Q₁₀ deficiency. *Neuromuscul Disord* 2012; 22: 76-86.