

APORTE DE LA ACADEMIA IBEROAMERICANA DE NEUROPEDIATRÍA AL CONOCIMIENTO DE LA EPILEPSIA AUTOLIMITADA DEL LACTANTE*

ROBERTO H. CARABALLO

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

*CONFERENCIA MAGISTRAL: PREMIO SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL

Dirección postal: Roberto H. Caraballo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina

E-mail: robertohcaraballo@gmail.com

Resumen

Desde la primera presentación en el IV Congreso de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica en 1995, nuestro grupo ha estudiado las epilepsias autolimitadas del lactante (EAL), tanto familiares y no familiares, corroborando que pertenecen a una misma entidad por sus características clínicas, electroencefalográficas y excelente pronóstico. Se encontraron asociaciones con discinesias paroxísticas y migraña, como también con la migraña hemipléjica, la ataxia episódica y la discapacidad intelectual en casos atípicos. Las mutaciones en *PRRT2* son la principal causa de EAL. Sin embargo, otros genes, como *SCN2A*, *KCNQ2-3* y *SCN8A*, han sido reconocidos. Los fármacos para las crisis focales que actúan sobre los canales de sodio son los indicados. En emergencias, durante las convulsiones agrupadas, es importante el uso de benzodicepinas. En esta publicación, hacemos un recorrido de nuestro aporte en EAL desde nuestra primera contribución hasta la actualidad y además realizamos una revisión de la literatura existente sobre el tema.

Palabras clave: epilepsias autolimitadas, lactante, discinesias paroxísticas, *PRRT2*, pronóstico

Abstract

Contribution of the Iberoamerican Academy of Neuropediatrics to the knowledge of self-limited epilepsy in infants

Since the first presentation at the IV Iberoamerican Academy of Neuropediatrics Congress in 1995, our group

has studied self-limited infantile epilepsy (SeLIE), both familial and non-familial, corroborating that they belong to the same entity due to their clinical and electroencephalographic characteristics and excellent prognosis. Associations were found with paroxysmal dyskinesias and migraine, as well as with hemiplegic migraine, episodic ataxia and intellectual disability in atypical cases. Mutations in *PRRT2* are the main cause of SeLIE, however, other genes, such as *SCN2A*, *KCNQ2-3* and *SCN8A*, have been recognized. Drugs for focal seizures that act on sodium channels are indicated. In emergencies, during cluster seizures, the use of benzodiazepines is important. In this publication, we review our contribution in SeLIE from our first report to the present and review the existing literature on the subject.

Key words: self-limited epilepsies, infant, paroxysmal dyskinesia, *PRRT2*, prognosis

En el ámbito del IV Congreso de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica (AINP) que se llevó a cabo en Viña del Mar en agosto de 1995, nuestro grupo obtiene el primer premio a mejor póster sobre las convulsiones benignas familiares del lactante, como se llamaba inicialmente. Eso motivó una publicación en la Revista de Neurología de Barcelona¹. Esta última publicación indexada produjo que el Dr. Szepletowski nos invitara a estudiar genéticamente a nuestros pacientes, en donde comprobamos su relación con el cromosoma².

En un estudio clínico con formas familiares y no familiares, nosotros demostramos que ambos grupos presentan características clínicas, electroencefalográficas y evolutivas similares, motivo por el cual se las considera una misma entidad³.

También describimos estas entidades asociadas a discinesia paroxística cinesigénica (DPC) de aparición tardía ligadas al cromosoma 16. Posteriormente, se identifica el gen *PRRT2* como la causa más frecuente de EAL. El gen *PRRT2* representa la causa más frecuente de epilepsias autolimitadas del lactante (EAL) familiares y no familiares con o sin DPC asociadas. Además, se reconocieron pacientes con características clínicas similares asociados además a migraña⁴.

Finalmente se encontraron casos familiares con edad de comienzo intermedia entre las formas neonatales y las formas del lactante. Encontraron una mutación *missense* en el gen *SCN2A* y reforzaron la existencia de la entidad “convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante”^{5,6}.

Recientemente estos síndromes fueron definidos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como epilepsias autolimitadas del lactante (EAL)⁷ que conforman un síndrome epiléptico caracterizado por una edad de comienzo en los primeros dos años de vida en un niño normal. Este síndrome abarca el grupo con herencia autosómica dominante y comienzo típico alrededor de los primeros 6 meses de edad y el grupo de pacientes sin antecedentes familiares, con crisis de comienzo unos meses más tarde. Las crisis son focales, con generalización secundaria o no, y pueden ocurrir agrupadas, varias veces por día. En la mayoría de los casos, el electroencefalograma (EEG) interictal es normal. La evolución es excelente con desarrollo psicomotor normal luego de las crisis⁵⁻⁷.

La EAL representa entre el 7% y el 9% de todas las epilepsias que comienzan antes de los 2 años de edad y su incidencia se estima en 14.2/100 000 nacidos vivos⁷. Se ha observado que las EAL son aún más frecuente de lo sospechado y representan en niños en el primer año de vida la segunda forma de epilepsia más común luego del síndrome de West. En una serie descrita por nuestro grupo, las crisis infantiles benignas figuraban como el tercer tipo de epilepsia más frecuente en los 2 primeros años de vida³.

El objetivo de este estudio fue hacer un recorrido de nuestro aporte desde nuestra primera contribución presentada en el congreso de la AINP hasta la actualidad y realizar una revisión de la literatura existente sobre el tema.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática conforme a las directrices del PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) usando las bases de datos PubMed, Scopus y LILACS, enfocándonos particularmente en lo publicado por nuestro grupo y trabajos en colaboración con otros expertos en estos síndromes.

Resultados

Etiología

EAL tiene una herencia autosómica dominante. Inicialmente los estudios genético mostraron que estas entidades se asociaron a diferentes cromosomas confirmando su heterogeneidad genética⁵. En 2001, nuestro grupo encontró ligamiento al cromosoma 16p12-q12, la misma región que para las convulsiones infantiles y co-reoatetosis en siete familias que tenían solo EAL².

La secuenciación del exoma completo identificó mutaciones en el gen *PRRT2* como causa principal de EAL asociada o no a DPC. *PRRT2* se localiza en la región cromosómica 16p11.2 y codifica una proteína de membrana, que interactúa con la proteína asociada a sinaptosomas 25 kDa (SNAP-25). La mutación c.649_650insC es la más común y se ha asociado a diferentes fenotipos, casos familiares y no familiares de EAL, con o sin DPC, y migraña⁶.

Además de *PRRT2*, también se han descrito mutaciones en los genes *SCN2A*, *KCNQ2-3* y *SCN8A* en la EAL. El 10% de las familias sigue sin tener un diagnóstico genético y serán necesarios más estudios para llenar definitivamente este vacío⁶.

Recientemente, nuestro grupo reportó tres pacientes con mutaciones en el gen *PRRT2* con fenotipos variables en el mismo paciente. Dos de ellos tenían episodios de paroxismos no epilépticos y crisis focales de inicio en los primeros años de vida con buena respuesta a la carbamazepina, siendo uno de ellos no familiar. El otro desarrolló simultáneamente espasmos epilépticos

cos. El neurodesarrollo era normal en ambos. El tercer paciente presentó epilepsia focal de inicio temprano farmacorresistente que evolucionó a punta onda continua durante el sueño asociada a deterioro cognitivo y ataxia. En este paciente, además de la mutación en el gen *PRRT2*, se identificó una nueva variante patogénica *SCN1A*⁸.

Características clínicas

La edad de inicio de EAL es entre los 3 y 20 meses, el pico de mayor presentación de las formas familiares es entre los 4 y 7 meses. Los antecedentes familiares son similares a otros síndromes epilépticos idiopáticos que pueden afectar a la primera o segunda generación. Afecta por igual a ambos sexos.

El desarrollo psicomotor de todos los niños con EAL es normal antes del comienzo de las crisis. Un hallazgo común en la mitad de los casos es la ocurrencia de crisis agrupadas, que son de corta duración y repetidas, con un máximo de 10 a 12 por día. Las crisis pueden ser más prolongadas en el comienzo y durar entre 3 y 5 minutos. Las crisis agrupadas pueden permanecer de 1 a 4 días. Las crisis no progresan a estado de mal epiléptico. La edad mediana de comienzo es algo menor en los casos familiares (6.5 meses; rango: 3-20 meses) que en los no familiares (9 meses; rango: 3-23 meses). Los padres y familiares afectados, en los casos familiares, han tenido el mismo tipo de crisis y similar edad de comienzo: 6 meses (rango: 4-13 meses). Es interesante describir la secuencia de las crisis caracterizadas por un inicio focal de crisis de inmovilidad, desviación oculocefálica lenta hacia un lado, hipertonia generalizada, cianosis y sacudidas unilaterales del miembro, las cuales se tornan bilaterales y sincrónicas o asincrónicas. Las sacudidas bilaterales y asincrónicas son características de este síndrome. Las crisis son estereotipadas, pero el sentido de la desviación oculocefálica algunas veces cambia entre una crisis y otra en el mismo paciente^{5,6}.

Los pacientes con variantes patogénicas de *PRRT2* pueden desarrollar DPC desde la infancia hasta la adolescencia, comenzando generalmente alrededor de los 10 años (rango: 5-20 años). Las crisis, que son breves (30-60 segundos) y desencadenadas principalmente por movimientos bruscos tras un periodo de reposo, disminuyen gradualmente durante la adolescencia y re-

miten en la tercera década de vida y responden muy bien a los bloqueantes de canales de sodio. Se han descrito casos "atípicos" caracterizados por el desarrollo de dificultades de aprendizaje o con aparición de convulsiones esporádicas durante la edad adulta. Las variantes patogénicas de *PRRT2* también se han asociado a trastornos neurológicos, como la migraña hemipléjica, la ataxia episódica y la discapacidad intelectual⁶.

La discapacidad intelectual está asociada a mutaciones bialélicas de *PRRT2* o microdeleciones 16p11.2 que a menudo muestran graves déficits del neurodesarrollo además de los clásicos trastornos paroxísticos del movimiento y convulsiones. La discapacidad intelectual en pacientes con mutaciones bialélicas de *PRRT2* indica un efecto de dosis génica en el que una proteína *PRRT2* fuertemente reducida o ausente conduce a un fenotipo más grave⁶.

Epilepsia autolimitada familiar neonatal-infantil

Las crisis familiares con comienzo entre la edad neonatal y la lactancia fueron descritas por primera vez en 1983. La edad de comienzo de las crisis varió desde los 2 días de vida hasta los 3.5 meses y se propuso denominarlas "convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante". Se encontró una mutación *missense* en el *SCN2A*⁶. Las crisis son similares a las EAL. Los EEG interictales son normales o muestran descargas inespecíficas en áreas posteriores. Cuando se registran los EEG ictales, evidencian descargas focales de comienzo posterior. Todos los pacientes tienen un desarrollo normal antes y después de la aparición de las crisis^{5,6}.

Convulsiones benignas del lactante asociadas con gastroenteritis leve

Los primeros casos de asociación entre EAL y gastroenteritis leve fueron descritos en 1982. Estos lactantes, previamente sanos y de entre 6 meses y 3 años de edad, presentan crisis generalizadas afebriles que suelen ocurrir en grupos. Los exámenes de laboratorio, incluyendo glucosa en sangre y LCR, son normales, al igual que los EEG interictales. La evolución de estos pacientes es excelente.

Las convulsiones asociadas con gastroenteritis leve se relacionan con las EAL familiares^{5,9}. Hemos estudiado niños con EAL que posteriormente presentaron convulsiones asociadas a

gastroenteritis por rotavirus¹⁰. Estos casos representan una asociación particular entre las EAL familiares y las convulsiones por rotavirus, pero no se encontró la presencia del gen PRRT2⁵.

Características electroencefalográficas

Los EEG interictales son normales tanto en los casos familiares como en los que no lo son. Vigevano y col.⁶ encontraron ondas lentas y espigas lateralizadas en las áreas occipitoparietales en los registros electroencefalográficos interictales.

La característica electroencefalográfica de la epilepsia focal idiopática de la infancia con espigas en línea media durante el sueño del lactante es la presencia de típicos paroxismos focales electroencefalográficos en línea media, que se propagan a regiones centrales y más rara vez, temporales durante el sueño lento. Las describimos como “una espiga rápida de bajo voltaje, seguida de una onda lenta más alta y acampanada. La edad de desaparición de las espigas en la línea media estuvo entre los 3 años y los 5 años y 6 meses, aunque recientemente observamos su persistencia a los 8 años de edad en una niña sana¹¹. En la Figura 1 se muestra la espiga característica de la EAL con el patrón EEG durante el sueño.

Los registros electroencefalográficos ictales muestran una descarga focal caracterizada por un ritmo reclutante de amplitud creciente con difusión al hemisferio homo y contralateral. El evento ictal muestra un comienzo de las crisis ya sea en un hemisferio o en el otro.

Discusión

Todos los niños tienen un desarrollo psicomotor normal, y algunas veces, una evidente recurrencia familiar; estas observaciones pueden conducir al diagnóstico de epilepsia autolimitada. El seguimiento y los estudios electroencefalográficos de estos pacientes confirman el diagnóstico de formas con excelente pronóstico. La resonancia magnética (RM) de cerebro es siempre normal, al igual que todos los estudios diagnósticos.

Aun cuando estos niños tienen RM normales, es necesario realizar esos estudios para descartar la epilepsia estructural o lesional. Sin embargo, en los casos con un claro patrón de herencia autosómica dominante y características clínicas evidentes de benignidad, es posible posponer el estudio.

Las epilepsias focales en el lactante fueron consideradas durante mucho tiempo de origen lesional y mal pronóstico. Además, algunos autores dudaron acerca de la existencia de las epilepsias focales idiopáticas en la lactancia temprana⁵. En la Tabla 1 consideramos los diagnósticos diferenciales de EAL con otras entidades epilépticas autolimitadas y con síndromes epilépticos estructurales y de causa desconocida de comienzo en el mismo período etario.

Las crisis en estas formas de EAL no requieren tratamiento, pero en la práctica clínica no siempre la decisión es sencilla. Es difícil no tratar estas epilepsias al comienzo, dado que estos lactantes tienen crisis agrupadas. En los casos

Figura 1 | El electroencefalograma durante el sueño muestra una espiga seguida por una onda lenta amplia en línea media

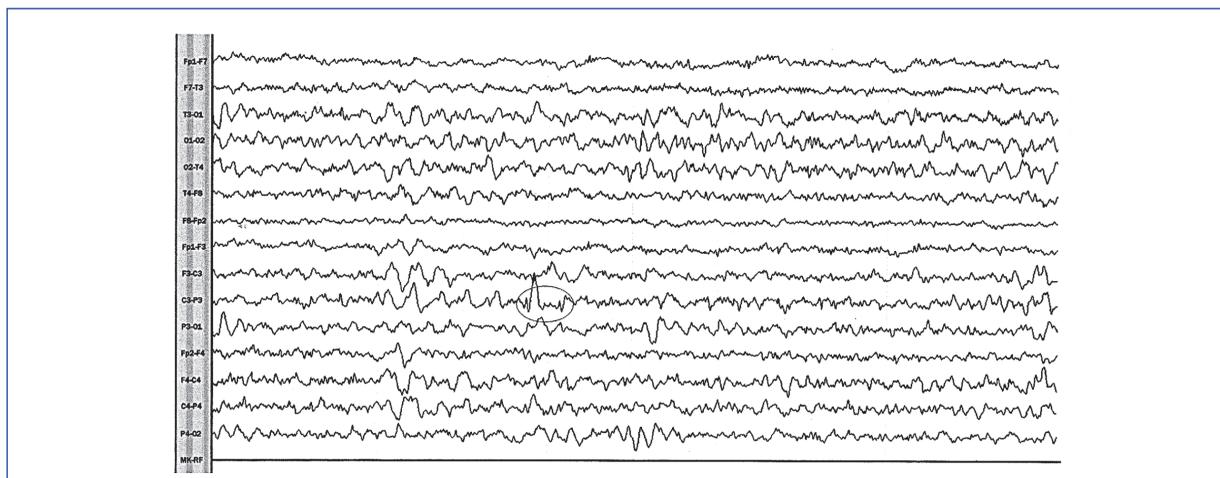


Tabla 1 | Epilepsias autolimitadas del lactante familiares y no familiares y los síndromes relacionados, y el diagnóstico diferencial entre epilepsias autolimitadas del lactante y otros síndromes epilépticos

EAL familiares y no familiares del lactante y síndromes relacionados
EAL familiares del recién nacido-lactante
EAL familiares y discinesias paroxísticas
EAL familiares y migraña hemipléjica familiar
EAL con espigas-ondas en línea media durante el sueño
Convulsiones benignas del lactante con gastroenteritis leve
Diagnóstico diferencial entre las EAL y otro síndromes epilépticos
- Epilepsias autolimitadas de la niñez con espigas centrotemporales de inicio temprano
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Síndrome de West idiopático
- Espasmos epilépticos sin hipsarritmia
- Epilepsias focales con causa desconocida
- Epilepsias secundarias a lesión estructural
- Crisis secundarias a errores congénitos del metabolismo (dependencia de piridoxina)

EAL: epilepsias autolimitadas del lactante

con tratamiento farmacológico se podría suspender la medicación antes de los 2 años libres de crisis⁵.

Durante las crisis agrupadas, estos niños a veces requieren una intervención de rescate con anticonvulsivos; la medicación aconsejada son las benzodiazepinas. Por lo tanto, los pediatras deben estar informados sobre las EAL para evitar un tratamiento agresivo. Para el manejo crónico de las crisis, sugerimos el uso de carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína y ácido valproico.

Los hallazgos genéticos en las EAL afectan los canales iónicos de sodio como también el reconocimiento del gen *PRRT2*, explicarían la buena respuesta a los fármacos que actúan sobre los canales de sodio⁸.

Todos los niños seguidos en el Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría J.P. Garrahan durante un período de 26 años, permanecieron sin crisis luego de la suspensión del tratamiento con un desarrollo neuropsicológico normal.

Durante el seguimiento de nuestros pacientes con EAL, los EEG de control no mostraron alteraciones, excepto en dos pacientes que presentaron espigas centrotemporales asintomáticas y en otros tres que desarrollaron características clínicas y electroencefalográficas de epilepsia autolimitada del niño con espigas centrotemporales. El padre de uno de estos pacientes y el primo de otro paciente tuvieron crisis aisladas

compatibles con convulsiones focales benignas del adolescente.

Como parte de nuestro desarrollo profesional, es importante comunicar experiencias en nuestra práctica diaria a través de presentaciones científicas incluidos los pósters y, a partir de una primera experiencia, continuar el desarrollo de una línea de trabajo que nos permite una coherencia utilizando un lenguaje metodológico correcto y de esa manera tener la posibilidad de aportar a nuevos conocimientos. Este comentario nos parece interesante para que los colegas, principalmente los jóvenes, lo tomen muy en cuenta en su recorrido profesional.

Conclusiones

EAL familiares y no familiares representan un único síndrome epiléptico autolimitado prevalente. Las formas no familiares son más frecuentes que las familiares. Las formas familiares presentan una heterogeneidad genética. Las EAL pueden asociarse a DPC, migraña y migraña hemipléjica.

La epilepsia autolimitada con espigas en línea media durante el sueño del lactante podría representar una forma de EAL. Las convulsiones del lactante asociadas a gastroenteritis por rotavirus presentan un patrón clínico similar a las EAL.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar

Bibliografía

1. Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. Convulsiones familiares benignas de la infancia. *Rev Neurol* 1997; 25: 682-4.
2. Caraballo R, Pavék S, Lemainque A, et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 788-94.
3. Caraballo RH, Cersósimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord* 2003; 5: 45-9.
4. Specchio N, Balestri M, Trivisano M, et al. Electroencephalographic features in Dravet syndrome: five-year follow-up study in 22 patients. *J Child Neurol* 2012; 27: 439-44.
5. Caraballo R. *Epilepsia en Pediatría: Manejo Práctico*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2021.
6. Vigevano F, Trivisano M, Specchio N, Caraballo R. Self-Limited (Familial) Infantile Epilepsy. En: Engel J Jr, Moshe S, eds.: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*, 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2024, pp 2838-43.
7. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1349-97.
8. Loos M, Touzon MS, Reyes G, Juanes M, Caraballo RH. Variable phenotypes in the same patient with PRRT2-associated disorders. *J Pediatr Epilepsy* 2024. doi: 10.1055/s-0044-1786374.
9. Caraballo RH, Gañez L, De los Santos C, Espeche A, Cersósimo R, Fejerman N. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: study of 22 patients. *Seizure* 2009; 18: 686-9.
10. Espeche AL, Caraballo RH. Benign infantile seizures associated with gastroenteritis and benign infantile seizures alone in the same patients: Related syndromes or coincidental entities? *Epilepsy Res* 2010; 92: 249-52.
11. Flesler S, Sakr D, Cersósimo R, Caraballo R. Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep: a new epileptic syndrome or a variant of benign focal epilepsy? *Epileptic Disord* 2010; 12: 205-11. amplia en línea media