

ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS DE INICIO EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES

GRACIELA DEL PILAR GUERRERO RUIZ

Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Resumen Recientemente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) socializó la clasificación propuesta para síndromes epilépticos de inicio neonatal y hasta los primeros 2 años de edad, dividiéndolos en síndromes epilépticos autolimitados y las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (DEEs). En esta revisión nos dedicaremos a las DEEs, definidas como trastornos donde existe deterioro del desarrollo relacionado tanto con la etiología subyacente independiente de la actividad epileptiforme como con la encefalopatía epiléptica. Estas incluyen en el período neonatal la encefalopatía epiléptica infantil temprana o síndrome de Ohtahara y la encefalopatía mioclónica temprana, ahora agrupadas bajo la denominación de encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano (EIDEE). El síndrome de espasmos epilépticos infantiles, la epilepsia de la infancia con crisis migratorias y el síndrome de Dravet forman parte de las encefalopatías de inicio en el lactante. La importancia del reconocimiento temprano de las encefalopatías epilépticas radica no solo en el control de las crisis epilépticas, sino en detener el deterioro intentando cambiar el curso de la enfermedad. Es fundamental conocer la etiología evitando medicamentos que puedan exacerbar las crisis y empeorar el curso, aplicando medicina de precisión así como identificando pacientes candidatos a cirugía temprana de epilepsia.

Palabras clave: encefalopatía epiléptica, crisis epilépticas, encefalopatía, espasmos epilépticos, síndrome de Ohtahara, síndrome de Dravet

Abstract *Epileptic encephalopathies of onset in neonates and infants.* The International League Against Epilepsy (ILAE) recently socialized the proposed classification for epileptic syndromes of neonatal onset and up to the first 2 years of age, dividing them into self-limited epileptic syndromes and epileptic and developmental encephalopathies (DEEs). In this review we will focus on DEEs, defined as disorders in which there is developmental impairment related to both the underlying aetiology independent of epileptiform activity and epileptic encephalopathy. These include early infantile epileptic encephalopathy or Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy in the neonatal period, now grouped under the name of epileptic and early childhood developmental encephalopathies (EIDEE). Infantile epileptic spasms syndrome, childhood epilepsy with migratory crises and Dravet syndrome are part of the infant-onset encephalopathies. The importance of early recognition of epileptic encephalopathies lies not only in the control of epileptic seizures, but also in stopping deterioration by trying to change the course of the disease. It is essential to know the etiology, avoiding medications that can exacerbate seizures and worsen the course, applying precision medicine as well as identifying candidate patients for early epilepsy surgery.

Key words: encephalopathy; epileptic seizures; epileptic encephalopathy; Dravet syndrome, Ohtahara syndrome, epileptic spasms

El término encefalopatías epilépticas ha incluido varias entidades que cursan con frecuente actividad epileptiforme interictal que típicamente causa un impacto adverso en el desarrollo, causando enlentecimiento o regresión cognitiva y del comportamiento más allá de lo esperado para las lesiones de base¹. En forma reciente la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) socializó la propuesta de clasificación, definición y nomenclatura para designar los síndromes epilépticos de inicio en el período neona-

tal y los primeros dos años de vida², la cual incluye los síndromes autolimitados y las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (DEEs). El concepto de encefalopatía epiléptica y del desarrollo contempla que los niños se presentan con una epilepsia grave de inicio temprano, con compromiso del desarrollo que podría ser atribuido tanto a la etiología como a los efectos adversos de la actividad epiléptica no controlada².

Los pacientes pueden presentar diferentes tipos de crisis incluyendo estado epiléptico y aunque algunas encefalopatías podrían no tener una alta tasa de eventos ictales, es frecuente que el deterioro sea mayor en períodos de frecuentes crisis con resistencia a los tratamientos farmacológicos^{3,4}.

Muchos de los pacientes tiene causas estructurales y metabólicas pero los avances recientes en genética han permitido encontrar bases moleculares que permiten dirigir mejor el tratamiento. Es fundamental no solo detener las crisis para evitar el deterioro sino conocer la etiología, evitando medicamentos que pueden empeorar un cuadro como en el caso de la carbamazepina y la oxcarbazepina en mutaciones con pérdida de la función del canal de sodio que se presenta en la mutación de la subunidad alfa 1 del canal del sodio SCN1A en el caso del síndrome de Dravet y de ésta seleccionar medicamentos como el stiripentol o la fenfluramina³; pero además considerar el uso de los mismos bloqueadores de sodio, carbamazepina u oxcarbazepina en la encefalopatía temprana neonatal donde la mutación en el gen SCN1A genera una ganancia de la función.

La evolución y pronóstico de estas entidades depende de la edad de presentación, de las comorbilidades, de la rapidez con que seleccionemos el tratamiento adecuado y especialmente de la etiología; de esta manera podríamos hacer medicina de precisión, eligiendo el mejor medicamento anti-crisis para cada paciente, evitando algunos, supliendo un error metabólico o identificando tempranamente lesiones estructurales indicativas de cirugía de epilepsia que mejoren el pronóstico y el curso de estas enfermedades.

En la presente revisión nos dedicaremos a las encefalopatías epilépticas de presentación en el neonato y el lactante puntualizando los hallazgos clínicos, electroencefalográficos, imagenológicos y metabólicos, así como los avances moleculares y tratamientos recomendados.

Encefalopatías epilépticas neonatales

Clásicamente han sido conocidas como encefalopatías con patrón de “estallido – supresión” de inicio en los primeros 3 meses de vida¹, caracterizadas por pobre respuesta a los tratamientos antiepilépticos, alta mortalidad y grave compromiso del desarrollo en los que sobreviven⁵.

En la reciente clasificación de la ILAE se han denominado “Encefalopatías epiléptica y del desarrollo infantil temprano (EIDEE)” agrupando el espectro de las reconocidas epilepsia mioclónica temprana (EMT) y la encefalopatía epiléptica infantil temprana o Síndrome de Ohtahara^{2, 6} debido a que ambos síndromes comparten el mismo patrón electroencefalográfico, edad de inicio, pronóstico así como tipos de crisis aunque predominen las mioclonias en la primera y las crisis tónicas en el Síndrome de Ohtahara; las etiologías estructurales en el S. de Ohtahara y las metabólicas en la EMT⁵. Los criterios diagnósticos incluyen²:

- Inicio de la epilepsia en los primeros 3 meses con crisis típicamente resistentes al tratamiento
- Examen neurológico anormal, alteraciones de la postura, tono o movimiento
- Compromiso del desarrollo moderado a profundo evidente con el tiempo
- Electroencefalograma interictal anormal con patrón estallido supresión, enlentecimiento difuso o descargas multifocales
- Estudios metabólicos, neuro-imagenológicos o genéticos esclarecen la etiología en aproximadamente 80% de los casos

Dentro de las causas metabólicas podemos encontrar hiperglicemia no cetósica, deficiencia de co-factor de molibdeno, deficiencia de sulfito oxidasa, acidemiametilmalónica y propiónica, déficit de piridoxina, déficit de *PNPO* (*piridoxina 5'-fosfato oxidasa*) y enfermedad de Menkes, entre otros.

Cada vez se reconocen más genes involucrados en estos trastornos^{7, 8}, por ejemplo, el gen *STXBP1* asociado al síndrome de Ohtahara en el 30% de los casos, *KCNQ2* en el 20%, *SCN2A* en el 10%. Algunos genes podrían correlacionarse con un tipo de crisis, como las variantes patogénicas de los genes *KCNQ2*, *SCN2A*, *STXBP1*, *KCNT1* con crisis secuenciales y crisis tónicas, componente autonómico, *SCN8A* con crisis focales, *CDKL5* con espasmos tónicos hiperkinéticos y *UBA5* con crisis mioclónicas².

Semiología de las crisis

El diagnóstico de EIDEE requiere una o más de las siguientes crisis: mioclonías, espasmos, crisis tónicas y crisis secuenciales², las cuales ocurren incluso desde el primer día de vida. Los espasmos epilépticos y las crisis tónicas pueden ocurrir en salvas con un componente focal o asimétrico y también pueden presentarse crisis focales comprometiendo solo un hemisferio. Muchas pueden correlacionarse con alteración estructural⁵.

Las mioclonias son más frecuentes en la EMT y pueden ser axiales, segmentarias o erráticas, éstas últimas pasando de la cara a una extremidad. Es infrecuente que sean generalizadas.

Con frecuencia crisis focales tónicas o clónicas se preceden o se siguen de una mioclonía o una crisis tónica asimétrica que podrían iniciar o terminar con un componente autonómico o apnea y desaturación; este tipo de crisis se ha denominado crisis secuenciales en la última clasificación de crisis neonatales de la ILAE⁶ y pueden verse también en síndromes autolimitados neonatales o encefalopatías asociadas con mutaciones en *KCNQ2*, *KCNQ3*; que pueden beneficiarse del uso de carbamazepina^{6, 7}.

Hallazgos electroencefalográficos

Inicialmente los registros pueden ser normales, pero rápidamente se pierde el patrón esperado para la edad, con pérdida de la organización y aparición del patrón estallido supresión que en el síndrome de Ohtahara se presenta tanto en la vigilia como en el sueño y en la EMT es más notorio durante el sueño (Fig. 1). También puede observarse el compromiso de un solo hemisferio (hemiestallido) relacionado con lesiones estructurales como hemimegalencefalia, esquizencefalia, síndrome de Aicardio actividad paroxística interictal focal sobrepuesta.

El patrón de estallido supresión consiste en brotes de actividad delta o theta de alto voltaje asincrónicos mezclados con puntas o polipuntas de hasta 150 a 350 μ Vol de amplitud, de 1 a 6 segundos de duración que alternan con períodos de quiescencia o supresión de 2 a 5 o hasta 18 segundos de duración de menos de 10 μ Vol^{9, 10}.

Tratamiento

La refractariedad al tratamiento es común a menos que se tenga una etiología estructural quirúrgica, desórdenes metabólicos o genéticos tratables como el déficit de Glut 1 que responde a dieta cetogénica. Pacientes con variantes patogénicas en SCN2A o SCN8A podrían responder a dosis altas de bloqueadores de canales de sodio².

La epilepsia dependiente de piridoxina (ALDH7A/ Antiquitin) responde a la administración de vitamina B6

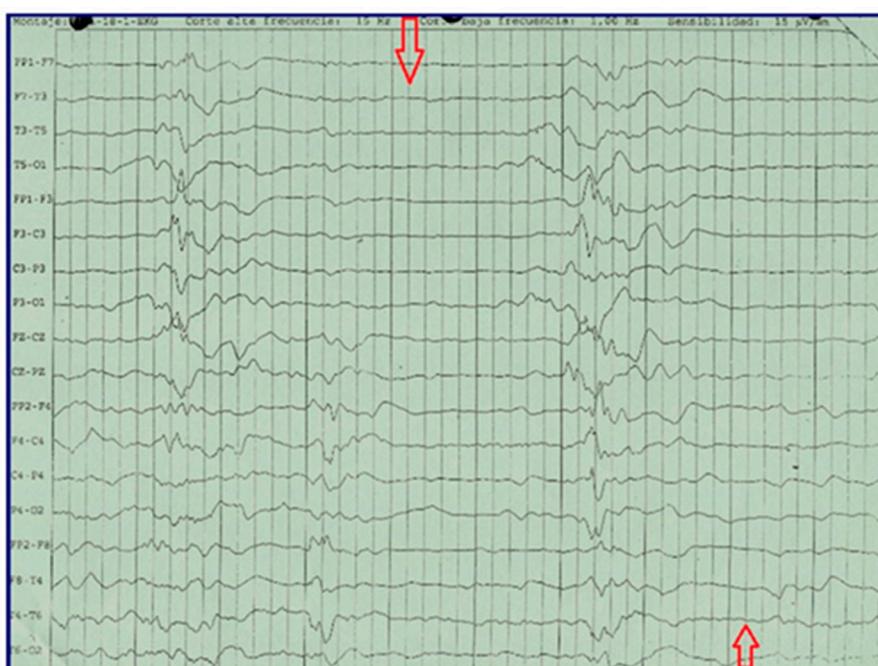
100 mg seguidos de 15-30 mg/k/d. La epilepsia dependiente de piridoxal 5'fosfato PLP (PNPO), a 30 mg/k/d de PLP dividido en 3 dosis y las crisis respondedoras a ácido fólico (FARS), a 0.5-1 mg/k/d de ácido fólico con dosis de mantenimiento de 2-5 mg/k/d.

Epilepsia infantil con crisis focales migratorias (EIMFS)

Clásicamente se presenta en los primeros 6 meses de vida en niños sin antecedente de noxa perinatal, inicialmente con crisis focales motoras clónicas aisladas, con o sin componente autonómico con correlación electroencefalográfica topográfica caracterizada por actividad rítmica theta que posteriormente va migrando a otra región, asociado a un enlentecimiento difuso de la actividad de base¹. Las crisis se hacen cada vez más frecuentes y son refractarias al tratamiento asociadas a estado epiléptico. Se han descrito crisis tónicas focales o multifocales, eventualmente espasmos pero las mioclonias son criterio de exclusión². Una videoelectroencefalografía podría evidenciar mejor el patrón migratorio.

Causa un deterioro marcado y progresivo del desarrollo con pérdida de habilidades adquiridas, hipotonía, microcefalia y falta del contacto visual, trastornos de motilidad gástrica y movimientos anormales. Los pacientes tienen imágenes de resonancia cerebral normales o con hallazgos sutiles y estudios metabólicos normales o aislados casos de defectos de glicosilación y con frecuencia no

Fig. 1.— Estallido supresión. Paciente con hiperglicinemia no cetósica



tienen antecedente familiar. Fue descrita inicialmente en 1995¹¹ y durante muchos años se desconoció su causa. Se reconocen ahora más de 30 genes asociados: *KCNT1*, *SCN2A*, *SCN1A*, *PLCB1*, *GABRB3*, *HCN1*, *SCN8A*, *SMC1A*, *BRAT1*, *SLC12A5*, *SLC25A22*, *ITPA* y *KARS*, entre otros^{8, 12}.

La mutación más común es en el gen del canal de potasio *KCNT1*, que se ha relacionado con otros fenotipos, como en epilepsia frontal nocturna autosómica dominante. Todas las mutaciones en *KCNT1* asociadas a epilepsia determinan ganancia de función.

Síndrome de espasmos epilépticos infantiles (IESS)

Se denomina en forma más amplia para incluir pacientes que presentan espasmos epilépticos aislados que no cumplen la triada clásica del síndrome de West: espasmos infantiles, retardo en el desarrollo psicomotor e hipsarritmia mencionada por el Dr. West en su descripción inicial^{15, 13} y luego descrita en 1951 por Vázquez y Turner quienes la denominaron "epilepsia en flexión generalizada".

Es una epilepsia edad dependiente que ocurre entre 1 y 24 meses, predominantemente en lactantes, con un pico entre los 3 y 7 meses, se deben considerar otras encefalopatías si inician antes de los 3 meses. Clínicamente está caracterizada por la presencia de espasmos de tipo flexor, extensor o mixtos frecuentemente en salvas^{2, 13}. Los episodios al inicio y en los pacientes parcialmente tratados pueden ser sutiles y mostrarse solo como una pequeña superversión de mirada; característicamente ocurren en salvas y pueden tener un componente focal. Los padres refieren con frecuencia pérdida del contacto visual de manera inicial.

En el 55% de los casos se aprecian lesiones estructurales por noxa perinatal, malformación cerebral, anomalías del desarrollo cortical, infecciones intrauterinas, síndromes neurocutáneos - el más frecuente, la esclerosis tuberosa -; rara vez los pacientes tienen antecedente familiar de epilepsia.

El pronóstico está relacionado con la etiología y el reconocimiento temprano, así como su tratamiento adecuado y oportuno. Los pacientes sin alteración estructural tienen un mejor pronóstico^{2, 5}.

Cuando solo contamos con EEG basal y no con videoelectroencefalografía debemos tener en consideración que los hallazgos electroencefalográficos, especialmente al inicio del cuadro, ocurren durante el sueño no REM y los registros de vigilia y de sueño REM pueden ser normales o en ocasiones muestran actividad interictal focal.

Los espasmos generalmente aparecen al despertar, por lo tanto, la grabación debe continuar por lo menos 15 minutos después del alertamiento¹⁴.

El uso de electrodos adicionales de EMG en deltoides es muy útil, en términos de reconocer el espasmo y diferenciarlo de mioclonias y convulsiones tónicas.

La mayoría de los espasmos epilépticos tienen una contracción fásica de 1 a 2 segundos con correlación electromiográfica en forma de rombos o signos de mitad de rombo. En mioclonías se observan breves contracciones de menos de 1 segundo sin morfología típica. En convulsiones tónicas se observa una contracción sostenida y homogénea durante más de 2 segundos.

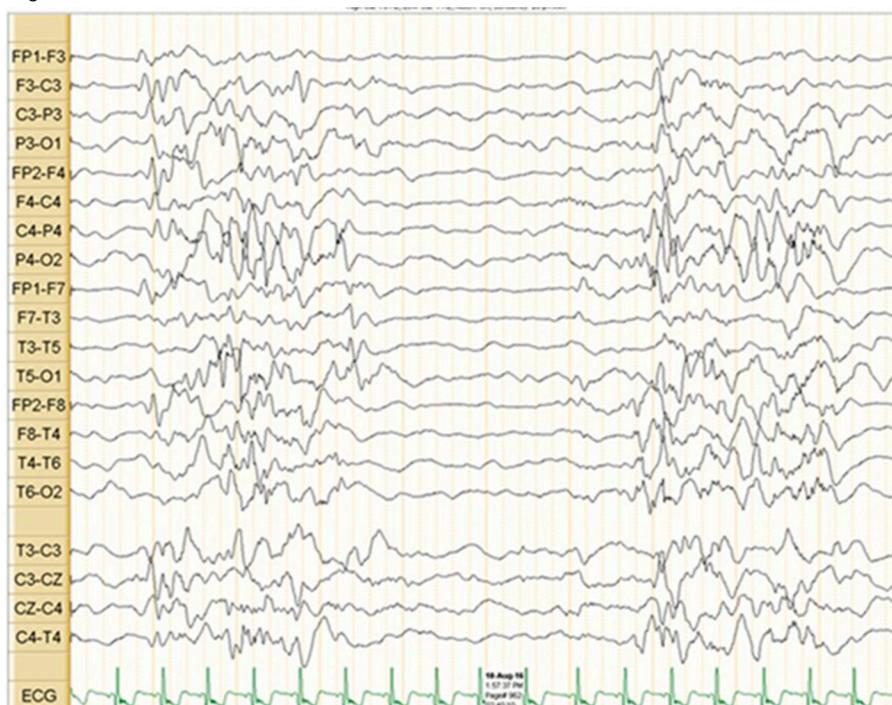
El patrón de hipsarritmia clásico, una vez instaurado el cuadro, consiste en un patrón caótico que desorganiza el trazado de fondo. En vigilia se aprecia actividad de alto voltaje de puntas y ondas lentas multifocales o focales que pueden variar de localización y duración con un predominio posterior pero que nunca es rítmica⁵. En sueño no REM se fragmenta adquiriendo un patrón pseudoperiódico (Fig. 2) y desaparece en sueño REM. Se han descrito diferentes variantes de hipsarritmia como la hipsarritmia con incremento de sincronización interhemisférica, hipsarritmia asimétrica, hipsarritmia con episodios de atenuación de voltaje, hipsarritmia con componente focal y otros^{14, 15}.

Ictalmente se distinguen 3 patrones: una onda lenta trifásica de alto voltaje difusa, una descarga rápida de bajo voltaje, o un aplanamiento difuso de la actividad de corta duración. Los hallazgos tanto ictales como interictales pueden ser asimétricos cuando existe una lesión estructural.

Se han encontrado varias mutaciones en estudio de pacientes sin noxa clara, destacando *STXBP1*, *ARX* (en varones), *CDKL5* (en niñas), *SPTAN1*, *SCN1A*, *GRIN2A*, *GRIN 2 B*, *STXB1*, *SLC2A1*, *CASK*, *ALG13*, *PNPO*, *CDKL5*, *MAGI2*, *SCN1A*, *SCN2A*, *STK9*, *DCX* y *ADXL*⁸.

El tratamiento hormonal (con corticotropina intramuscular o corticoides orales) y la vigabatrina son la primera elección, pero la duración y dosis de cada uno varían entre guías. Nosotros usamos el protocolo sugerido por Hussain y col.¹⁶ frecuentemente combinado con vigabatrina, este último de elección en esclerosis tuberosa¹⁷. Otros tratamientos, considerados de segunda línea, incluyen ácido valproico, topiramato, benzodiazepinas, levetiracetam, rufinamida, zonisamida, dieta cetogénica y piridoxina. Es fundamental actuar rápido y tomar conductas en corto tiempo intentando control completo clínico y electroencefalográfico para mejorar el pronóstico siguiendo algoritmos como el último propuesto en la revisión de Iype y Koshy¹⁷.

Fig. 2.– Síndrome de West. Sueño no REM



Síndrome de Dravet

Inicialmente conocida como epilepsia mioclónica grave de la infancia; sin embargo, las mioclonias no son su manifestación inicial y se han descrito casos sin mioclonias. Sus primeras manifestaciones ocurren en el primer año de vida con crisis convulsivas generalizadas, unilaterales o focales asociadas a fiebre, frecuentes o recurrentes y prolongadas. Disminuyen en duración con el tiempo y en el segundo o tercer año de vida se presenta *mioclonus* masivo con cambios electroencefalográficos *mioclonus*-serrático usualmente fragmentario no asociado a cambios electroencefalográficos. Posteriormente persisten las crisis frecuentes de mioclonias, focales o de ausencias atípicas, asociados a deterioro cognitivo y del lenguaje.

El EEG inicialmente puede ser normal, a pesar de la frecuencia de las crisis convulsivas. Hacia el segundo año aparecen complejos de punta onda o polipunta onda lenta rápida aislados o en brotes generalizados, focales o multifocales. La fotoestimulación es positiva en el 40% de los pacientes¹⁸.

Con los años se aprecian puntas multifocales u ondas agudas que aumentan durante el sueño lento y el trazado de fondo se hace lento. Sobre el vértex y regiones centrales se puede observar ritmo theta de 5-6cps desde el inicio.

Se encuentran mutaciones puntuales o variaciones en el número de copias en SCN1A en el 80% de los casos (*de novo* en >95%). La epilepsia asociada a mutaciones en SCN1A es un buen ejemplo de heterogeneidad fenotípica de las epilepsias genéticas. Aunque son la causa más frecuente del síndrome de Dravet, se han identificado mutaciones en SCN1A en pacientes con fenotipos benignos (convulsiones febriles, GEFS+, síndrome de Panayiotopoulos) o de tan mal pronóstico como la epilepsia migratoria, el síndrome de West o en la encefalopatía epiléptica precoz⁸.

Los fármacos más utilizados en el tratamiento incluyen ácido valproico, clobazam, topiramato y stiripentol. La dieta cetogénica, levetiracetam, zonisamida, perampamil, etosuximida pueden ser también de utilidad. Stiripentol, cannabidiol y fenfluramina son los únicos que disponen de un ensayo clínico para esta indicación.

Los bloqueantes del canal de sodio como lamotrigina, fenitoina o carbamazepina pueden determinar un agravamiento de crisis y están contraindicados.

Se describen mutaciones en otros genes responsables de cuadros similares (referidos a veces como síndromes de Dravet-like) entre los que destaca la protocadherina 19 (PCDH19), localizada en el cromosoma X y responsable del ‘síndrome de retraso mental (con o sin epilepsia) limitado a mujeres’. Otros genes identificados con el fenotipo

de Dravet son GABRA1, STXBP1, CHD2, SCN1B, SCN2A y raramente KCNA2, HCN1, and GABRG2^{18, 19}.

Conclusiones

Los avances en los últimos años en reconocimiento clínico, electroencefalográfico, estudios moleculares y trastornos metabólicos asociados a las encefalopatías epilépticas han permitido mejorar el enfoque terapéutico y el pronóstico de los pacientes con encefalopatías epilépticas intentando una medicina de precisión. La unificación de criterios diagnósticos para cada síndrome sugerida recientemente por la ILAE facilita su identificación y el manejo temprano de los mismos puede cambiar la evolución de muchos pacientes.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Dulac O. Epileptic encephalopathy. *Epilepsia*2001; 42: 23-6.
- Zuberi S, 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.
- Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind "Epileptic encephalopathy" and "Developmental and epileptic encephalopathy". *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24:11-4
- Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*2021;144:32-43.
- Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE neurophysiology task force (Part 2). *Epileptic Disord* 2017; 19:385-437.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE task force on neonatal seizures. *Epilepsia*2021; 62:615-28
- Debopam S. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures *Neuropediatrics*2021; 52:73-83.
- Gonsales MC, Montenegro MA, Soler CV, Coan AC, Guerreiro MM, Lopes-Cendes I. Recent developments in the genetics of childhood epileptic encephalopathies: impact in clinical practice. *ArqNeuropsiquiatr*2015; 73:946-58.
- Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23.
- Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th Ed. John LibbeyEurotext Ltd 2005; 39-50.
- Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995; 36 :1017-24.
- Burgess R, Wang S, McTague A, et al. The genetic landscape of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Ann Neurol* 2019; 86:821-31.
- Gaily E, Lommi M, Lapatto R, Lehesjoki AE. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population-based study. *Epilepsia* 2016; 57: 1594-601.
- Guerrero G. Hallazgos electroencefalográficos en síndromes epilépticos de la infancia en: *Electroencefalografía pediátrica práctica*. Asociación Colombiana de Neurología Infantil ASCONI 2017. En: <https://www.asconi.com.co>; consultado mayo 2022.
- Hrachovy RA, Frost Jr. JD. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 408-25.
- Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, et al. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia* 2014;55:103-7.
- Iype M, Koshy K. Management of infantile spasms: an updated review. *Int J of Epilepsy* 2020;6:4-14.
- Akiyama M, Kobayashi K, Ohtsuka Y. Dravet syndrome: a genetic epileptic disorder. *Acta Med Okayama* 2012;66:369-76
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet syndrome: a review of current management. *Pediatr Neurol* 2020; 107:28-40.