

SÍNDROMES EPILÉPTICOS EN PEDIATRÍA ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

JORGE VIDAURRE, JOHN R. MYTINGER

Neurology Department, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, USA

Dirección postal: Jorge Vidaurre, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, Columbus, Ohio 43205, USA

E-mail: Jorge.vidaurre@nationwidechildrens.org

Resumen

La clasificación de síndromes epilépticos en pediatría ha sufrido cambios significativos. En el 2017, la Comisión en Nosología y Definiciones de la Liga Internacional Contra La Epilepsia propuso una nueva clasificación y definición y estableció criterios, mandatorios, de exclusión y de alerta para los diferentes síndromes. El objetivo de este artículo no es revisar detalladamente cada uno de estos síndromes, pero enfatizar en los que han sufrido cambios importantes en terminología o en los cuales se ha obtenido consenso o se han diseñado nuevos métodos para optimizar el diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: epilepsia, síndromes, pediatría

sus or new methods to improve diagnosis and treatment have been designed.

Key words: epilepsy, syndromes, pediatrics

La Comisión en Nosología y Definiciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE por las siglas en inglés) define "síndrome" como un grupo de síntomas clínicos y hallazgos electroencefalográficos característicos, asociados a una etiología específica¹. Esta comisión propuso una nueva clasificación y definición de los síndromes epilépticos en el 2017. Muchos síndromes se dividieron por la edad de inicio, dejando un lugar para las epilepsias generalizadas idiopáticas. Estos fueron posteriormente subdivididos en generalizados, focales, generalizados y focales, con una categoría especial para las encefalopatías epilépticas y del desarrollo. A través de un consenso Delphi modificado se propusieron criterios, mandatorios, de exclusión y de alerta para los diferentes síndromes¹.

El objetivo de este artículo no es revisar en detalle cada uno de estos síndromes, pero enfatizar los síndromes que han sufrido cambios importantes en terminología. Uno de los cambios principales es la sustitución del término "benigno" por "autolimitado".

Abstract

Epilepsy syndromes in pediatrics: What's new?

The classification of epilepsy syndromes in pediatrics has undergone significant changes. In 2017, the International League Against Epilepsy Task Force on Nosology and Definitions proposed a new classification and definition and established mandatory, exclusionary, and alert criteria for the diagnosis of the different syndromes. The goal of this article is not to provide an extensive review of each syndrome, but to focus on syndromes that suffered important changes in terminology and/or when consen-

Presentamos una breve revisión de síndromes autolimitados, en los cuales hay una probabilidad alta de remisión espontánea y las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, las cuales se asocian a déficits cognitivos y de comportamiento.

Síndromes epilépticos autolimitados en neonatos e infantes

El Comité de Nosología y Definiciones de la ILAE incluye en este grupo desde neonatos hasta niños de 2 años de edad².

Epilepsia neonatal (familiar) autolimitada

La epilepsia neonatal autolimitada puede ser familiar o no familiar. Este síndrome es causado principalmente por variantes patogénicas en el gen *KCNQ2* y menos frecuentemente *KCNQ3* y *SCN2A*, con variantes patogénicas *de novo*, causando casos no-familiares². Los criterios mandatorios requieren la presencia de crisis tónicas focales al inicio. El componente tónico o clónico focal puede alternar lados y puede haber evolución a crisis bilaterales tónico-clónicas (BTCs) o *mioclonus* (patrón secuencial). Se pueden observar signos autonómicos, como cianosis y apnea. Estas crisis generalmente ocurren entre los 2-7 días de edad y remiten usualmente a las 6 semanas. El desarrollo es normal, pero 1/3 de los pacientes puede presentar crisis futuras³. Al inicio de la crisis, el electroencefalograma (EEG) puede presentar un patrón típico de atenuación difusa de la actividad eléctrica⁴.

Epilepsia neonatal e infantil familiar autolimitada

Este síndrome tiene un patrón de herencia dominante, con crisis manifestadas en el periodo neonatal o en la infancia, en diferentes miembros de la familia¹, pero generalmente entre los 2 días y 7 meses de edad. Variantes patogénicas *de novo* podrían manifestarse como casos “no familiares”. Este síndrome se asocia principalmente con variantes patogénicas en el gen *SCN2A*, pero también con el gen *KCNQ2*⁵. Las crisis epilépticas pueden ser similares a las observadas en la epilepsia neonatal autolimitada y usualmente son fáciles de controlar.

Epilepsia infantil (familiar) autolimitada

Este síndrome es causado por variantes patogénicas, principalmente en el gen *PRRT2*, el cual también se asocia con disquinesia paroxística kinesiogénica, y raramente a los genes *SCN8A* y *SCN2A*. En los casos familiares como los no familiares, las crisis generalmente ocurren entre los 3-20 meses y la mayoría alrededor de los 6 meses. El criterio mandatorio por la ILAE es que las crisis sean focales, con arresto del comportamiento, automatismos, versión cefálica y movimientos clónicos, que pueden alternar lado. Estas pueden progresar a crisis BTCs y ser frecuentes, pero generalmente remiten al año y el desarrollo es normal. Se ha descrito un patrón de puntas en la región media en el EEG. El inicio ictal es usualmente en las regiones temporales u occipitales.

Otros síndromes autolimitados incluyen la epilepsia genética con crisis febriles plus y la epilepsia mioclónica de la infancia².

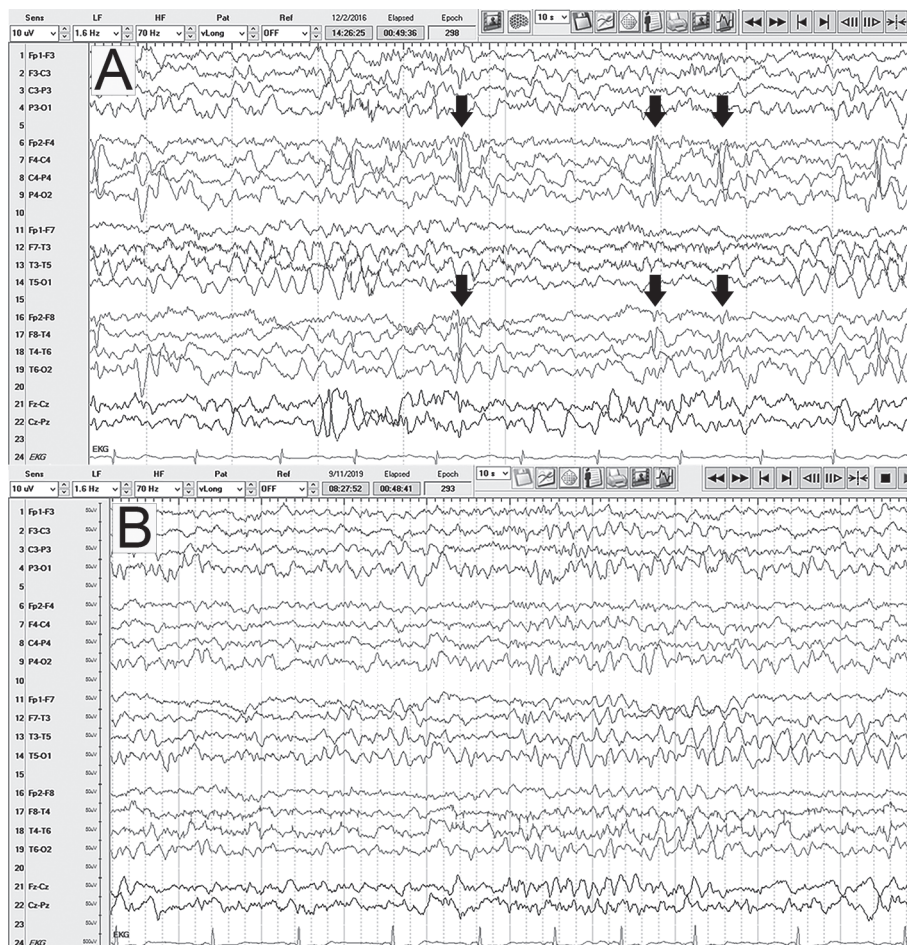
Síndromes epilépticos autolimitados en la niñez

En esta sección se describirán los síndromes focales más frecuentes observados a esta edad, a los que también se les adjudicó el término autolimitados sustituyendo la palabra “benignos”, ya que demuestran remisión completa.

Epilepsia autolimitada con puntas centro-temporales

Este síndrome es también conocido como “epilepsia Rolándica benigna”. La edad de presentación es entre los 4-10 años⁵. El estado cognitivo es normal, pero se puede observar déficit de atención e hiperactividad o problemas relacionados al lenguaje, pero sin regresión cognitiva. Entre los criterios mandatorios propuestos por la ILAE, están la presencia de crisis focales, manifestándose con disartria, sialorrea y movimientos unilaterales clónicos o tónico-clónicos de la boca. Estas crisis incluyen parestesias unilaterales de la lengua, boca o encías, y pueden evolucionar rápidamente a crisis hemi-clónicas o crisis BTCs. Se puede también observar parálisis de Todd postictal. El 80-90% de las crisis ocurre durante el sueño y remite en la adolescencia. El EEG demuestra puntas bifásicas de alta amplitud, en las regiones centro-temporales (Fig. 1),

Figura 1 | Epilepsia autolimitada con puntas centro-temporales. A: Niño de 10 años. El electroencefalograma demuestra puntas estereotipadas centro temporales derechas (flechas), activadas por somnolencia. B: Resolución de la actividad epileptiforme a los 13 años



activadas por sueño, pero las regiones frontales, occipitales y línea media pueden estar involucradas⁵.

En la mayoría de los casos no se ha identificado causa genética, aunque las variantes patogénicas heterocigotas en *GRIN2A* con un fenotipo clásico, pueden evolucionar a una encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante sueño.

Epilepsia autolimitada con síntomas autonómicos

Este síndrome anteriormente conocido como “síndrome de Panayiotopoulos”, se presenta entre los 3-6 años. Las crisis son infrecuentes, pero

prolongadas, constituyendo la principal casusa de estado epiléptico afebril observados a esta edad. Las crisis focales con síntomas autonómicos, con o sin alteración del estado de conciencia, son un criterio mandatorio. Estas incluyen vómito, palidez, cambios cardiovasculares, etc. El EEG demuestra puntas focales o multifocales, activadas por somnolencia (al inicio, involucrando regiones posteriores, pero después áreas centro-temporales o frontales). El desarrollo es normal y no hay regresión cognitiva. El síndrome tiende a remitir en la adolescencia y puede observarse evolución a otros síndromes, incluyendo la epilepsia autolimitada con puntas centro-temporales.

Un cambio conceptual de encefalopatía epiléptica a encefalopatía epiléptica y del desarrollo

En el 2010 la ILAE definió “encefalopatía epiléptica”⁶. En el 2017 el término “encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED)” se adoptó⁷. Esto es porque en la mayoría de los casos el deterioro en el comportamiento no solo depende de la encefalopatía epiléptica, sino también de la etiología subyacente. Aquí se discutirán ciertas EED que han sufrido cambios importantes en la terminología, que se han descrito recientemente o en las cuales se ha llegado a un consenso en cuanto a diagnóstico y tratamiento.

Encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprana

Debido a las similitudes entre el síndrome de Ohtahara y la encefalopatía mioclónica temprana, la comisión de ILAE, en el año 2022, combinó estos síndromes en uno solo y se lo denominó “encefalopatía epiléptica infantil temprana”². El inicio es antes de los 3 meses de edad y requiere la presencia de crisis tónicas y/o mioclónicas, además de un EEG interictal con patrón de “brote -supresión” o puntas multifocales con actividad de fondo lenta. La mayoría de las crisis son refractarias a medicamentos, aunque trastornos metabólicos pueden responder a terapia específica (epilepsia dependiente a piridoxina y la deficiencia de -piridox(am)ina-5'-fosfato-oxidasa) o defectos genéticos (SCN2A, SCN8A o KCNQ2) que muestran buena respuesta a los bloqueadores de canales de sodio.

Síndrome de espasmos epilépticos infantiles

La triada clásica del síndrome de West incluye espasmos infantiles (EI), hipsarritmia y arresto psicomotor⁸. Sin embargo, solo alrededor de 60% de los pacientes muestra hipsarritmia^{9,10}. Los autores argumentan que, aunque esté presente, la resolución de la hipsarritmia postratamiento no siempre equivale a “remisión electroencefalográfica”. Un estudio prospectivo, observacional, demostró que niños con EI sin hipsarritmia pueden ser excluidos del tratamiento estándar (dosis altas de prednisolona, ACTH o vigabatrina)¹¹, presumiblemente porque no cumplen con los criterios del síndrome de West. Niños que no recibieron terapia estándar tuvieron tasas me-

nores de remisión. Este estudio reportó que la presencia o ausencia de hipsarritmia en el EEG no tenía ningún impacto en la respuesta a tratamiento. Finalmente, es importante mencionar que el grado de acuerdo entre lectores del EEG para la determinar la presencia de hipsarritmia, es pobre, creando dificultades desde el punto de vista clínico y de investigación¹².

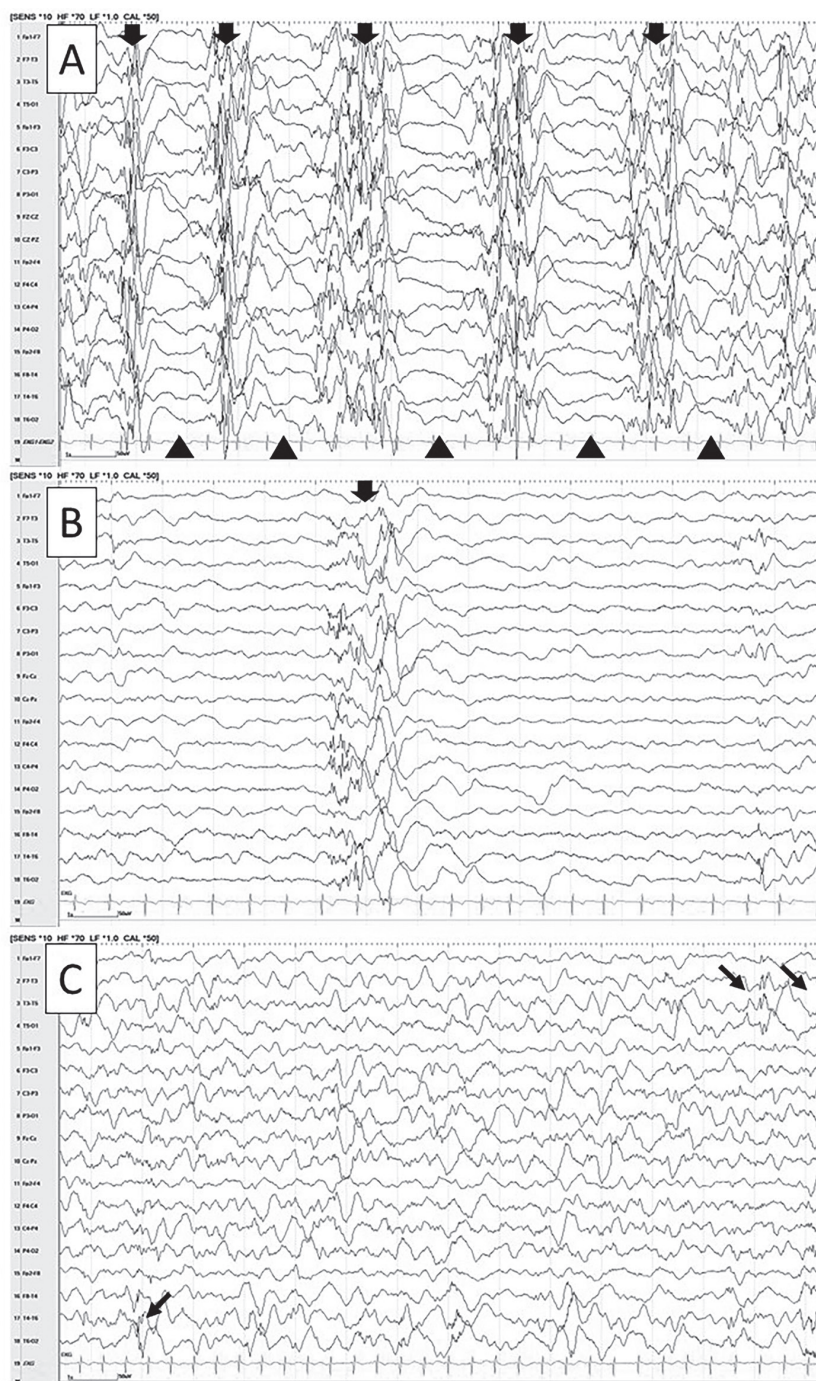
Para evitar estos problemas la ILAE propuso en el 2022 el término “síndrome de espasmos epilépticos infantiles” para sustituir “síndrome de West”. Aquí la presencia de hipsarritmia no es uno de los requisitos y solo se necesita la identificación de EI y un EEG con actividad epileptiforme de cualquier tipo². En países de escasos recursos sin acceso a EEG, el síndrome puede ser diagnosticado por un clínico con experiencia, si se observa (en persona o por video) episodios típicos de EI ocurriendo en serie².

Una alternativa para el análisis del EEG interictal es el *Burden of Amplitudes and Epileptiform Discharges (BASED) score* (Fig. 2). Múltiples estudios han demostrado tasas altas de concordancia entre lectores del EEG usando el BASED score¹²⁻¹⁴. La publicación del 2024 incluye acceso gratis a un programa de entrenamiento, para aprender de una manera rápida como usar este método¹⁴. La Escala BASED va de 0 (normal) a 5 (altamente sugestivo de encefalopatía epiléptica). El score BASED también incluye criterios de remisión electroencefalográfica, ofreciéndole al médico clínico un instrumento objetivo para evaluar “respuesta a tratamiento” y decidir sobre la duración de este mismo.

Sin embargo, los autores del BASED han enfatizado la importancia de la evaluación clínica sobre cualquier método de análisis del EEG, para tomar decisiones con respecto al tratamiento, especialmente cuando el nivel de concordancia no es perfecto¹⁴.

En conclusión, los nuevos criterios brindan más flexibilidad e inclusividad, lo que permite eliminar errores como el no ofrecer terapia estándar a niños sin el patrón de hipsarritmia. La terapia estándar es fuertemente recomendada como terapia de primera línea¹⁵, dado las bajas tasas de remisión con terapias no estándar, como topiramato. La terapia estándar también se recomienda como segunda o tercera opción

Figura 2 | BASED score 2021. Paciente de 7 meses con espasmos infantiles. A: BASED score pretratamiento de 5 (≥ 3 focos de puntas, independientes, presentes en $\geq 50\%$ de la muestra analizada durante sueño). Este hallazgo, sugiere fuertemente la presencia de una encefalopatía epiléptica. También se observa el agrupamiento de puntas multifocales (flechas) y atenuación paroxística de voltaje (cabezas de flecha). B: BASED score de 4, por el agrupamiento de puntas multifocales irregulares, residuales (flechas), 11 días después de iniciado tratamiento con dosis altas de prednisolona. A pesar de la resolución clínica de espasmos, no se cumplen criterios de remisión electrográfica. C: BASED score de 3 por la presencia de puntas en ≥ 3 focos ocupando $< 50\%$ de la muestra (flechas), 19 días después de iniciar vigabatrina, indicando remisión electroencefalográfica.



En pacientes con un score de 4-5 pretratamiento, se necesita una mejoría a un score de 3 para cumplir criterio de remisión electrográfica

cuando una de las terapias estándar falla como primera opción. Hay que considerar que ese síndrome es el que más responde a tratamiento de todas las encefalopatías y el tratamiento efectivo y temprano está asociado a mejor pronóstico.

Encefalopatía epiléptica infantil tardía

Este término no ha sido reconocido oficialmente por la ILAE. Estos niños presentan características diferentes a la encefalopatía infantil temprana, síndrome de espasmos epilépticos infantiles o Lennox-Gastaut. Para el diagnóstico se requiere la presencia de EI -crisis tónicas y/o crisis mioclónicas-tónicas (que pueden coexistir con EI, crisis tónicas o mioclónicas)-. Estas aparecen usualmente a los 18 meses y son precedidos por otras crisis alrededor de los 6 meses. La epilepsia es médicamente refractaria¹⁶.

En nuestra experiencia, hemos observado niños con EI evolucionar a una encefalopatía epiléptica infantil tardía. Los espasmos son reemplazados por la combinación de crisis como EI-crisis tónicas, crisis mioclónicas-tónicas o crisis mioclónicas. Un estudio encontró que 1/3 de estos niños tenía historia de síndrome de espasmos epilépticos infantiles¹⁶.

Síndrome de Dravet

La clasificación de la ILAE 2022, incluyó en los criterios diagnósticos crisis recurrentes, febriles o afebriles focales clónicas (hemiclónicas), focal-BTC y o crisis generalizadas clónicas con inicio entre los 1-20 meses de edad². Estas inician después de un periodo de desarrollo normal, pero luego hay discapacidad intelectual y epilepsia médicamente refractaria. Se ha publicado el consenso internacional acerca del diagnóstico y tratamiento, que es útil para el clínico¹⁷. Se recomienda test genético en todo niño de 2-15 meses con una primera crisis hemi-clónica pro-

longada o primer episodio de estado epiléptico asociado a fiebre o después de vacunación (sin causa aparente). También hubo consenso en que ácido valproico, clobazam, stiripentol y fenfluramine son terapias de primera línea, pero no hubo consenso en el orden en que se deben iniciar. Se propuso usar dieta después de fallar 3-4 medicamentos y también que se debería usar ácido valproico, clobazam y stiripentol antes de considerar estimulador del nervio vago. En nuestra experiencia y de otros investigadores, el stiripentol (combinado con clobazam) es útil para disminuir crisis prolongadas y evitar admisiones a cuidados intensivos

Conclusiones

La clasificación de síndromes epilépticos en pediatría ha sufrido cambios significativos y es importante para clínicos e investigadores el estar informados de la nueva terminología, para poder lograr una comunicación uniforme. La ILAE también ha creado una lista de criterios mandatorios, de alerta y de exclusión para los diferentes síndromes. El llegar a un diagnóstico específico es relevante desde el punto de vista pronóstico y de tratamiento, especialmente con el desarrollo de terapias específicas o de "precisión".

Además de familiarizarse con la nueva terminología, es importante conocer nuevos métodos de diagnóstico, como son el BASED score, el cual puede ser aplicado para definir remisión eléctrica y dirigir la duración de tratamiento en el síndrome de espasmos epilépticos infantiles. La ILAE también establece los exámenes de laboratorio mínimos necesarios en países con recursos limitados para el diagnóstico de los diferentes síndromes epilépticos¹.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: Report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1333-48.
2. 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.
3. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015; 56: 1071-80.

4. Kulkarni N, Mittlesteadt J, Vidaurre J. A case of neonatal seizures with an unusual electroclinical pattern. *Child Neurol Open* 2019; 6: 2329048X19890172.
5. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398-442.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
8. Mytinger JR. Definitions and diagnostic criteria for infantile spasms and West syndrome - historical perspectives and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2021; 38: 100893.
9. Gaily E, Liukkonen E, Paetau R, et al. Infantile spasms: diagnosis and assessment of treatment response by video-EEG. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 658-67.
10. Vendrame M, Guilhoto LM, Loddenkemper T, et al. Outcomes of epileptic spasms in patients aged less than 3 years: single-center United States experience. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 276-80.
11. Demarest ST, Shellhaas RA, Gaillard WD, et al. The impact of hypsarrhythmia on infantile spasms treatment response: Observational cohort study from the National Infantile Spasms Consortium. *Epilepsia* 2017; 58: 2098-103.
12. Mytinger JR, Hussain SA, Islam MP, et al. Improving the inter-rater agreement of hypsarrhythmia using a simplified EEG grading scale for children with infantile spasms. *Epilepsy Res* 2015; 116: 93-8.
13. Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, Stanek JR, Albert DVF. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res* 2021; 173: 106631.
14. Mytinger JR AD, Aylward SC, Beatty CW, et al. A multicenter training and interrater reliability study of the BASED score for infantile epileptic spasms syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2024. doi: 10.1097/WNP.0000000000001101. Epub ahead of print.
15. Patel AD, Berg AT, Billinghamurst L, et al. Quality improvement in neurology: Child neurology quality measure set: Executive summary. *Neurology* 2018; 90: 67-73.
16. Kacker S PC, Oetomo A, Nordli DR Jr. Late infantile epileptic encephalopathy: a distinct developmental and epileptic encephalopathy syndrome. *Epileptic Disorders* 2023; 26: 98-108.
17. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63: 1761-77.