

SÍNDROMES EPILÉPTICOS NEONATALES

GRACIELA DEL PILAR GUERRERO RUIZ

Servicio de Neuropediatría, Hospital Militar Central,
Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Dirección postal: Graciela del Pilar Guerrero, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Transversal 3 N° 49-00, Bogotá, Colombia

E-mail: plrguerrero@yahoo.com

Resumen

Los síndromes epilépticos neonatales hacen parte de las epilepsias de origen genético y metabólico en esta edad y aunque no son la causa más frecuente de crisis neonatales, su reconocimiento temprano permite dirigir mejor su enfoque diagnóstico y tratamiento. Pueden clasificarse en síndromes neonatales autolimitados y encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano (EIDEE). Aunque pueden mostrar semiología similar en algunos tipos de crisis, como las secuenciales, e incluso comparten alteraciones en genes comunes en su etiología, su evolución es muy diferente. En los síndromes autolimitados, las crisis remiten en los primeros meses de vida alcanzando un desarrollo psicomotor normal, lo que da su nombre de autolimitado; sin embargo, el término benigno no debe utilizarse dado que algunos pueden presentar recurrencia de crisis, trastornos del movimiento o trastornos del aprendizaje. En las EIDEE las crisis suelen ser refractarias al tratamiento y se comprometen funciones cerebrales y el neurodesarrollo. En esta revisión describiremos el fenotipo electroclínico de los síndromes epilépticos neonatales, los genes más frecuentemente involucrados y su espectro clínico, su enfoque diagnóstico, así como los tratamientos recomendados.

Palabras clave: crisis neonatales, epilepsia familiar autolimitada, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, epilepsia genética

Abstract

Neonatal epileptic syndromes

Neonatal epileptic syndromes are part of the genetic and metabolic epilepsies in this age group. Although they are not the most frequent cause of neonatal seizures, their early recognition allows for better diagnostic and therapeutic approaches. These syndromes can be classified into self-limited neonatal syndromes and early infantile epileptic and developmental encephalopathies (EIDEE). While they may share semiology in some types of seizures, such as sequential, and even share alterations in common genes in their etiology, their evolution is very different. In self-limited neonatal syndromes, seizures typically resolve within the first months of life with normal psychomotor development, giving rise to the term self-limited. However, the term benign should not be used as some may present recurrence of seizures, movement disorders, or learning disorders. In the case of EIDEE, seizures are usually refractory to treatment, affecting brain functions and neurodevelopment.

In this review, our aim was to describe the electro-clinical phenotype of neonatal epileptic syndromes, the most frequently involved genes and their clinical spectrum, their diagnostic approach, as well as the recommended treatments.

Key words: neonatal seizures, self-limited familial epilepsy, developmental and epileptic encephalopathy, neonatal epilepsy genetics

Las crisis epilépticas en el recién nacido (RN) son una urgencia neurológica por la alta morbi-mortalidad que conllevan. Ocurren entre 1-4/1000 RN vivos a término¹. La principal causa son las crisis agudas provocadas (antiguamente sintomáticas) y dentro de estas continúa siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) la más importante seguida de infecciones, alteraciones vasculares, trastornos metabólicos y malformaciones cerebrales. Las epilepsias autolimitadas representan alrededor del 3% y las causas desconocidas cerca del 9%, donde probablemente se encuentren pacientes con encefalopatías epilépticas y del desarrollo². Cuando consideramos solo las causas de crisis refractarias en el período neonatal, este porcentaje se eleva al 30%³.

El cerebro del RN tiene mayor excitabilidad y susceptibilidad a presentar crisis epilépticas. Las sinapsis excitatorias predominan en las estructuras límbicas y redes corticales y la expresión del cotransportador de cloro KCC1 lleva a acúmulo de cloro intracelular; la baja densidad de receptores inhibidores KCC2 que no se expresan hasta después de los seis meses de vida, contribuyen al papel excitatorio paradójico del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en el RN⁴.

Los recientes avances en técnicas diagnósticas tanto moleculares como de monitoreo electroencefalográfico y el estudio de fenotipos a lo largo del tiempo, han permitido dilucidar mejor los síndromes epilépticos, logrando diagnósticos más tempranos, tratamientos dirigidos y mejor pronóstico.

Los síndromes epilépticos neonatales pueden clasificarse en síndromes epilépticos neonatales autolimitados (familiares) que incluyen la epilepsia neonatal autolimitada (familiar) (SeLNE), anteriormente llamada epilepsia neonatal familiar benigna (OMIM_121200) y la epilepsia autolimitada neonatal-infantil familiar (SeLFNIE), previamente conocida como epilepsia benigna familiar neonatal-infantil⁵ y las encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano (EIDEE) que agrupan la epilepsia mioclónica temprana (EMT) y la encefalopatía epiléptica infantil temprana o síndrome de Ohtahara⁶. Estos dos grupos: autolimitados y encefalopatías, comparten características semiológicas en algunas crisis epilépticas e incluso algunos genes como

etiología, pero tienen hallazgos en examen físico, evolución y pronóstico completamente diferentes. Las epilepsias neonatales autolimitadas son desórdenes autosómicos dominantes y las EIDEE tienen diversas etiologías estructurales, metabólicas y genéticas con diferente patrón de herencia. Algunas variantes en un mismo gen podrían dar fenotipos electroclínicos en los dos extremos, es el caso de algunos genes relacionados con canalopatías (KCNQ2, KCNQ3, SCN2A y SCN8A). Los genes relacionados con sinapsis o sinaptopatías (STXBP1, GNAO1, ARX) se asocian con EIDEE³.

El gen KCNQ2 (20q13), se expresa fetalmente en las neuronas tanto en excitación como en inhibición, disminuyendo después del nacimiento. Variantes patogénicas en KCNQ2 pueden conducir a un espectro de trastornos que van desde SeLNE a EIDEE. Las asociadas a pérdida de función se relacionan con más frecuencia a SeLNE. Variantes con ganancia de función se han relacionado con retardo en el desarrollo psicomotor incluso sin crisis neonatales y algunos con crisis posteriormente⁷. Situaciones similares se han encontrado con KCNQ3, cuya ganancia de función provoca fenotipos de EIDEE y en estos casos tienen una herencia recesiva. Variantes en SCN2A (2q24.3), SCN8A y PRRT2 al igual pueden ofrecer fenotipos en el espectro de SeLFNIE y EIDEE⁸.

Otro aspecto a tener en cuenta es que variantes específicas en KCNQ2, SCN2A, y SCN8A provocarán un fenotipo más leve en casos de mosaicismo, en el espectro de epilepsias neonatales autolimitadas y en caso de estados de no mosaico se provocará un fenotipo de encefalopatía. La descendencia tendrá un riesgo de entre el 0% y el 50% de heredar la variante en un estado de no mosaico, así lo harán verse más gravemente afectado^{5,9}.

Sin duda, el espectro de manifestaciones fenotípicas es amplio dados los fenómenos de expresividad variable y por ende no es suficiente conocer el gen afectado para dilucidar el pronóstico.

A continuación describiremos cada uno de los síndromes epilépticos neonatales; sus características electroclínicas, etiología, tratamiento y pronóstico.

Síndromes epilépticos neonatales autolimitados (familiares)

Dentro de este grupo se encuentra la SeLNE familiar y la SeLFNIE. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) los agrupa en síndromes epilépticos autolimitados del neonato y del lactante, considerando también a la epilepsia infantil autolimitada (familiar) (SeLIE)⁵, pero en esta revisión ésta no será incluida debido a que no tiene un inicio neonatal.

Estos síndromes comparten características que los definen:

- Herencia autosómico dominante
- Inicio neonatal
- Estudios de laboratorio normales
- Resonancia magnética cerebral (RMC) normal
- Crisis secuenciales o crisis motoras focales
- Historia familiar positiva de epilepsias familiares autolimitadas
- Tratamiento de primera línea con bloqueadores de sodio

Epilepsia neonatal autolimitada (familiar) (SeLNE)

Es un trastorno autosómico dominante, anteriormente conocido como epilepsia neonatal familiar benigna. Las crisis inician entre el 2º y 7º día de vida en un recién nacido sano. Clásicamente de tipo secuencial con un inicio tónico asimétrico seguido de componente clónico focal, movimientos cefálicos o desviación ocular, automatismos (masticación o llanto estridente) y signos autonómicos como apnea y cianosis. Generalmente son breves, 1 o 2 minutos de duración, rara vez de 10 minutos, pero ocurren varias veces al día (hasta 30) con lateralidad cambiante entre crisis. El estado epiléptico es raro¹⁵. El 90% remite dentro de los primeros 6 meses, mediana de 6 semanas, con o sin medicación. El RN tiene un examen neurológico normal antes y luego de las crisis y los exámenes paraclínicos incluyendo RMC son normales. Estos hallazgos le dan la connotación de autolimitadas y anteriormente benignas, pero pueden recurrir con crisis febriles o afebriles en la infancia o adolescencia en un 10–30% y ocasionalmente cursar con retardo en el desarrollo, trastornos del neurodesarrollo (espectro autista) o trastornos del aprendizaje¹⁰. Existe antecedente familiar de epilepsia neonatal, aunque algunos casos son esporádicos.

Los hallazgos electroencefalográficos (EEG) interictales son frecuentemente normales, pero pueden observarse puntas focales o multifocales. El patrón de *theta pointu alternant* se observa en algunos casos, éste no es específico de esta entidad y consiste en actividad theta alterna o discontinua, que puede entremezclarse con ondas agudas^{5,10}.

El EEG ictal frecuentemente se asocia a supresión generalizada seguido de ondas lentas simétricas o asimétricas evolucionando a brotes de polipunta de alto voltaje seguidos de supresión. En el electroencefalograma de amplitud integrada (aEEG) típicamente se aprecia un ascenso súbito del margen inferior y superior seguido de marcada depresión que corresponde a la supresión postictal¹¹. El postictal es corto o no existe.

KCNQ2 (OMIM 602235) es el gen responsable en más del 80% de los casos de SeLNE. Codifica una subunidad del canal de potasio que controla la excitabilidad neuronal. Las variantes en este gen ocasionan en las SeLNE una pérdida de función. Se calcula una penetrancia de cerca del 80%¹².

Las variantes KCNQ3 (OMIM 602232) se identifican en aproximadamente el 5% de las familias SeLNE. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 8 (q24) y codifica para una subunidad del canal de potasio voltaje dependiente. Se expresa en neuronas excitadoras e inhibitoras y la expresión aumenta desde la última etapa de la vida fetal hasta la infancia. Tiene una penetrancia en SeLNE de aproximadamente el 80%¹³. En forma ocasional se pueden encontrar variantes de SCN2A en familias con SeLNE¹³.

El tratamiento ante la sospecha incluye bloqueadores de sodio tipo carbamazepina, oxcarbazepina o fenitoína con buena respuesta¹⁴. No se conoce muy bien la duración de los tratamientos, algunos reportes sugieren extenderlos hasta los 12 a 18 meses⁵.

Epilepsia autolimitada familiar neonatal-infantil (SeLFNIE)

Anteriormente se conocía como epilepsia benigna familiar neonatal-infantil. Los pacientes siempre tienen antecedente familiar de crisis neonatales o infantiles. Las crisis inician entre el primer día y los 23 meses de edad (mediana: 13 semanas), 50% con inicio de crisis durante el

primer mes de vida y remiten entre los 12 y 24 meses de edad (mediana: 5 meses)¹⁰. Los hallazgos clínicos, incluyendo semiología de las crisis y paraclínicos, son similares a la SeLNE con neurodesarrollo y examen previo y posterior normal. Frecuentemente el EEG interictal es normal. Los pacientes pueden tener recurrencia de crisis o ataxia episódica más adelante especialmente los relacionados con SCN2A^{8,12}.

SCN2A (2q24.3) es el gen principal asociado con SeLFNIE, en el 80% de los casos, codifica la subunidad alfa de canales de sodio dependiente de voltaje y se expresa predominantemente en neuronas corticales excitatorias y neuronas del cerebelo. Las variantes sin sentido de SCN2A con efectos de ganancia de función están relacionadas ya sea con epilepsia autolimitada familiar o EIDEE.

Variantes en el gen PRRT2 y SNC8A se asocian menos comúnmente con la clínica de SeLFNIE y están más comúnmente asociadas con SeLIE y con EIDEE^{5,12}.

El tratamiento recomendado son los bloqueadores de sodio al igual que en SeLNE con las mismas dudas con respecto a la duración del mismo¹⁴.

Encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano (EIDEE)

Recientemente la ILAE publicó el consenso de la clasificación de los síndromes epilépticos de inicio en neonatos y lactantes donde agrupó el espectro de los síndromes de Ohtahara o encefalopatía epiléptica infantil temprana y la epilepsia mioclónica temprana (EMT) bajo la denominación de "Encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano (EIDEE)". Esto en razón de que comparten la edad de inicio, hallazgos electroencefalográficos y de examen físico, así como la evolución y pronóstico. Comparten también muchos tipos de crisis, aunque predominan las mioclonías y las causas metabólicas en la EMT; las crisis tónicas y la etiología estructural y genética en el síndrome de Ohtahara, lo cual llevó a considerarlas entidades independientes durante mucho tiempo⁶.

El diagnóstico de EIDEE requiere una o más de las siguientes crisis: mioclonías, espasmos, crisis tónicas o crisis secuenciales. El inicio de crisis en estos pacientes es temprano, incluso

prenatal, hasta los primeros 3 meses. El examen neurológico es anormal frecuentemente desde el nacimiento: hipotonía, compromiso de conciencia, retardo en el desarrollo, refractariedad al tratamiento y evolución catastrófica con alta mortalidad.

Clásicamente han sido conocidas como encefalopatías con patrón "estallido-supresión" por los hallazgos en el EEG. Los EEG pueden ser normales inicialmente pero rápidamente se pierde la organización y se adquiere el patrón de estallido-supresión, más notorio en sueño en EMT y durante la vigilia y sueño en el síndrome de Ohtahara. Puede existir hemiestallido por lesión estructural con actividad focal sobrepuesta en el síndrome de Ohtahara¹⁵. Los estudios metabólicos y genéticos esclarecen el 80% de los casos⁶.

Las malformaciones del desarrollo cortical son causas comunes. Actualmente se reconocen cada vez más genes relacionados con éstas (ARX, PNKP, CASK, PIK3R2, PIK3CA, DEPDC5, entre otros)¹⁶.

Como causas genéticas de EIDEE se describen numerosas variantes *de novo* en genes relacionados con canalopatías (KCNQ2 y SCN2A) o sinaptopatías (ARX y STXBP1).

El gen STXBP1 se ha asociado al síndrome de Ohtahara en el 30% de los casos, KCNQ2 en el 20%, SCN2A en el 10%¹⁷. Se han correlacionado algunos genes con el 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 y UBA5 con crisis mioclónicas⁶.

Dentro de las causas metabólicas podemos encontrar múltiples defectos, entre ellos déficit de sulfito oxidasa/cofactor molibdeno, hiperglicemia no cetósica, deficiencia de sulfito oxidasa, defecto del transportador de glutamato mitocondrial (mutaciones en el gen SLC25A22), déficit de holocarboxilasa sintetasa, acidemia metilmalónica y propiónica, déficit de piridoxina, déficit de PNPO y enfermedad de Menkes, entre otros^{3,15}.

Los pacientes requieren estudios de RMC, monitoreo electroencefalográfico, estudios metabólicos y genéticos.

El tratamiento estará dirigido a la etiología cuando es posible; quirúrgico en caso de lesión estructural, dieta cetogénica en déficit del

transportador de glucosa GLUT1, suplemento vitamínico en defectos metabólicos específicos, bloqueadores de sodio en variantes de genes asociados a canalopatías^{14,15}.

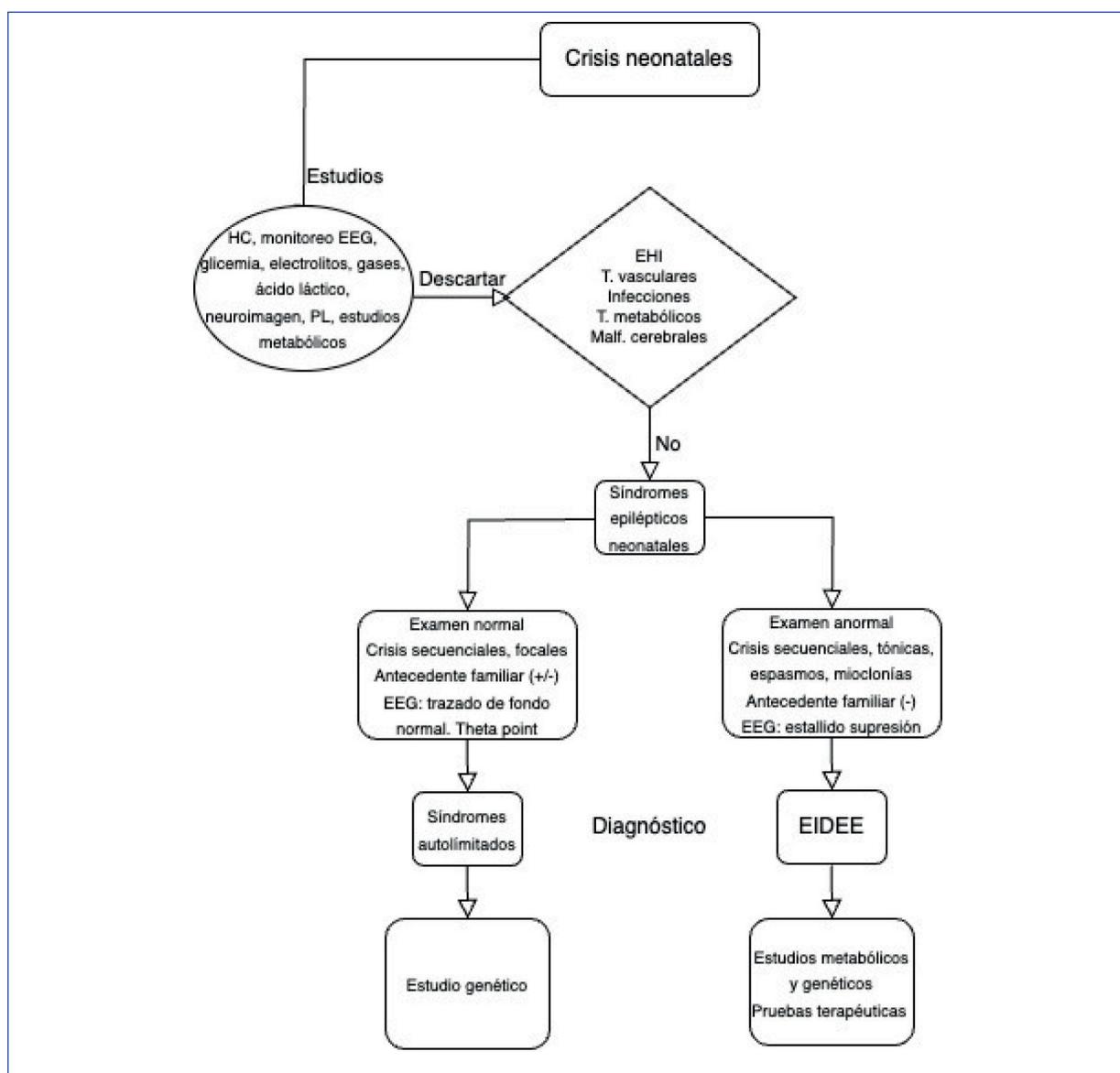
Conclusiones

Los síndromes epilépticos neonatales incluyen un espectro de trastornos que van de curso autolimitado a catastrófico. Los hallazgos clínicos nos orientan en el diagnóstico pero la similitud en las crisis y la frecuencia de las mismas,

ausencia de antecedente familiar en algunos casos, sumado al inicio de tratamiento con fenobarbital con limitación para evaluar el estado de conciencia y realizar un examen neurológico confiable, dificultan en algunos pacientes el diagnóstico.

Aunque no es absoluto, las crisis secuenciales nos pueden orientar hacia una canalopatía que responde a tratamiento con bloqueadores de sodio tanto en síndromes autolimitados como EIDEE.

Figura 1 | Esquema diagnóstico



HC: historia clínica; EEG: electroencefalograma; PL: punción lumbar; EIDEE: encefalopatías epilépticas y del desarrollo infantil temprano

Todos los pacientes deben ser estudiados tempranamente con estudios metabólicos y bien sea con panel genético o exoma, debido a que nos orientan en toma de decisiones terapéuticas, realizar asesoramiento genético y ofrecer un pronóstico. En los estudios genéticos, siempre debemos revisar la variante reportada en las bases de datos. Si la variante ya se ha descrito anteriormente, se puede ofrecer un pronóstico más confiable. Recordar la variabilidad fenotípica que incluye miembros de una misma familia.

Es importante hacer seguimiento de los pacientes debido a la probabilidad de recurrencia de crisis y trastornos del desarrollo en síndromes autolimitados.

En EIDEE es fundamental intentar identificar la causa para orientar el tratamiento adecuado y ofrecer pruebas terapéuticas con vitaminas (piridoxina, piridoxal-5-fosfato o ácido fólico) cuando no tenemos diagnóstico.

Finalmente, no debemos olvidar que frente a un paciente con crisis neonatales debemos considerar siempre las causas más comunes primero, sin dejar de estar alerta a signos o síntomas que sugieran un síndrome epiléptico como se muestra en la Figura 1. Tener en cuenta causas tratables, en las que con métodos disponibles en nuestro medio podemos realizar diagnóstico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Pisani F, Facini C, Bianchi E, Giussani G, Piccolo B, Beghi E. Incidence of neonatal seizures, perinatal risk factors for epilepsy and mortality after neonatal seizures in the province of Parma, Italy. *Epilepsia* 2018; 59: 1764- 73.
2. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. *J Pediatr* 2016; 174: 98-103.
3. Fons-Estupina MC. Neonatal onset of epileptic syndromes. Causations and diagnostic process. *Rev Neurol* 2018; 66: 61- 9.
4. Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, et al. NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 2005; 11: 1205-13.
5. Millevert CH, Weckhuysen S. ILAE genetic literacy series: self-limited familial epilepsy syndromes with onset in neonatal age and infancy. *Epileptic Disorders* 2023; 25: 445-53.
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.
7. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012; 71: 15-25.
8. Cornet MC, Cilio MR. Genetics of neonatal-onset epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2019; 162: 415-33.
9. Milh M, Lacoste C, Cacciagli P, et al. Variable clinical expression in patients with mosaicism for KCNQ2 mutations. *Am J Med Genet A* 2015; 167: 2314-8.
10. 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.
11. Vilan A, Mendes Ribeiro J, Striano P, et al. A distinctive ictal amplitude-integrated electroencephalography pattern in newborns with neonatal epilepsy associated with KCNQ2 mutations. *Neonatology* 2017; 112: 387-93.
12. Spoto G, Saia MC, Amore G, et al. Neonatal seizures: an overview of genetic causes and treatment options. *Brain Sci* 2021; 11: 1295.
13. Piro E, Nardello R, Gennaro E, et al. A novel mutation in KCNQ3-related benign familial neonatal epilepsy: electroclinical features and neurodevelopmental outcome. *Epileptic Disord* 2019; 21: 87-91
14. Debopam S. Recent advances in the diagnosis and treatment of neonatal seizures. *Neuropediatrics* 2021; 52: 73-83.
15. Guerrero GP. Epileptic encephalopathies of onset in neonates and infants. *Medicina (B Aires)* 2022; 82: 13-8.
16. Axeen E, Olson H. Neonatal epilepsy genetics. *Semin Fetal Neonatal Med* 2018; 23: 197-203
17. 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.