

# Epilepsia polimorfa de la infancia: revisión de 5 casos

Dra. Viviana Granados

Residente del Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Nacional Cayetano Heredia

Dra. Patricia Campos

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Dr. Daniel Guillén

Jefe del Servicio Neurología Pediátrica. Hospital Nacional Cayetano Heredia

## RESUMEN

**Objetivos:** Presentar una serie de 5 casos de epilepsia polimorfa de la infancia y mostrar las repercusiones clínicas y pronóstico de un síndrome epiléptico escasamente descrito.

**Materiales y Métodos:** Se describieron retrospectivamente cinco pacientes con el diagnóstico de esta patología según los criterios propuestos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE-1989), registrándose antecedentes perinatales, de inmunización, familiares, características de las crisis, hallazgos electroencefalográficos y de neuroimágenes.

**Resultados:** En todos los pacientes se evidenció las tres fases descritas en la evolución de este síndrome epiléptico catastrófico: fase febril, fase catastrófica y fase de secuelas. En 4 de los pacientes, el inicio del cuadro convulsivo fue desencadenado luego de una inmunización con DPT asociado a fiebre y sólo en uno no se demostró ninguna relación con un agente causal. El antecedente familiar de epilepsia sólo se presentó en un paciente.

La edad de inicio de las crisis varió entre los 3 y 8 meses (media de 5.5 meses) siendo tónico-clónica en 2 de los casos y parciales en los 3 restantes. Las crisis mioclónicas sólo se presentaron en un caso.

En todos los pacientes se realizó estudios electroencefalográficos, en la mayoría de los casos inicialmente normales con hallazgos posteriores de punta-onda o polipunta-onda focales o generalizados, además todos tuvieron estudios de TAC o RMN que casi siempre no mostraron anomalías estructurales. Sin embargo, se encontró la asociación con otro tipo de malformaciones como trastornos de la migración neuronal (caso 2). No hubo retraso del desarrollo psicomotor en ninguno de los casos antes del inicio de las crisis, observándose que el inicio del deterioro se dio a partir del segundo año de vida.

**Conclusiones:** La epilepsia polimorfa de la infancia es un síndrome epiléptico relativamente raro. Se asocia más frecuentemente en un inicio a crisis febriles atípicas en el primer año de vida desencadenadas por algún agente infeccioso o atribuida a una reacción post-vacunal deduciéndose que la patogénesis de esta entidad probablemente esté condicionada por factores constitucionales, genéticos, estructurales o inmunológicos. Posteriormente las crisis polimorfas y rebeldes al tratamiento aparecen asociadas o no a fiebre y el deterioro en el desarrollo se inicia, dándole por su evolución, el carácter de catastrófico al cuadro, siendo entonces importante realizar estudios complementarios que ayuden al diagnóstico diferencial con otras patologías.

**Palabras clave:** Epilepsia polimorfa de la infancia. Epilepsia mioclónica severa. Epilepsia mioclónica de Dravet.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia polimorfa de la infancia o epilepsia mioclónica severa de la infancia de Dravet inicialmente descrita en 1981 y luego por Dalla Bernardina en 1982<sup>(1,2,3)</sup>, debe este nombre a su condición evolutiva caracterizada por la aparición de crisis de tipo variado, polimorfas, y sin necesidad de la presencia de mioclonías<sup>(4, 5)</sup>, siendo reconocida como síndrome epiléptico en la última clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) en 1989 dentro del grupo de epilepsias y síndromes epilépticos sin determinación focal o generalizada<sup>(6, 19)</sup>. Forma parte de las denominadas epilepsias catastróficas por su

evolución tórpida y rebeldía al tratamiento con fármacos antiepilépticos convencionales<sup>(7, 16)</sup>.

Es un síndrome caracterizado por sus manifestaciones clínicas, como el inicio de crisis en el primer año de vida de tipo clónicas generalizadas o unilaterales, al inicio en un contexto febril, frecuente historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles, recurrencia precoz, posterior presencia o no de mioclonías o variabilidad en el tipo de crisis con rebeldía en el tratamiento, EEG normales con aparición posterior de trazados anormales y un compromiso en el desarrollo psicomotor normal en el primer año<sup>(8, 9, 17)</sup>.

Numerosos estudios han establecido múltiples causas responsables de la epilepsia polimorfa, ya sea de origen genético o inmunológico, sin embargo la etiología aún es desconocida.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio retrospectivo en el que se revisaron las historias clínicas de cinco pacientes diagnosticados de epilepsia polimorfa de la infancia, tomándose en cuenta los criterios diagnósticos según la ILAE.

Las variables estudiadas fueron edad de inicio de las crisis, características, asociación con fiebre, inmunizaciones, intervalo de tiempo hasta aparición de segunda crisis, presencia o no de mioclonías, variedad de tipo de crisis durante su evolución, estudios electroencefalográficos y neurorradiológicos, terapéutica y compromiso en el desarrollo psicomotor.

Las edades en que los pacientes fueron remitidos a la consulta médica fluctuaron entre los 3 meses y 8 meses. Todos los pacientes fueron sometidos a algún tipo de estudio de neuroimagen, cuatro tenían estudio de TC y todos RM. Se presenta una serie de cinco pacientes en los que se confirmó el diagnóstico durante el seguimiento. Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las manifestaciones clínicas que motivaron la consulta médica: características de las crisis convulsivas, posibles factores desencadenantes asociados a hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen, siendo los antecedentes perinatales tenidos en cuenta por posibles hechos en común entre ellos.

#### RESULTADOS

En este trabajo se presentan los hallazgos encontrados en una serie de 5 pacientes (4 mujeres y 1 varón) cuyo diagnóstico definitivo fue epilepsia polimorfa de la infancia. Desde el punto de vista clínico destacaba el inicio de las crisis que varió entre los 3 meses y 8 meses de edad (media de 5.5 meses) siendo desencadenadas por fiebre en todos ellos, 4 casos relacionados con la vacunación, y en 1 caso con estado epiléptico de inicio. No hubo diferencia significativa en cuanto al tipo de crisis de inicio, 3 casos de crisis parciales y 2 de crisis tónico-clónicas generalizadas; ni del intervalo hasta la 2ª crisis, 3 casos al mes y 2 a los 5 meses (media 3 meses); ni en el grado de afectación del desarrollo psicomotor posterior, que era bastante similar fuera uno u otro el tratamiento establecido.

Tres niños padecieron al menos en una ocasión de estado epiléptico, todos antes de los 24 meses y con características heterogéneas: tónico-clónico generalizada o clónica generalizada y en uno asociada a fiebre (caso 1)

Las crisis mioclónicas sólo se constataron en el caso 5 iniciándose en este paciente a los 3 años. Durante la evolución, los cinco pacientes mostraron un amplio espectro de tipo de crisis: tónica-clónicas generalizadas, parciales motoras, parciales complejas, tónicas y/o atónicas apareciendo en una primera etapa en el contexto de episodios febriles para expresarse con toda su severidad en una segunda etapa entre el segundo y tercer año de vida, con acortamiento del intervalo entre crisis a medida que el tiempo transcurre y con aparición de retraso psicomotor cuya intensidad varía a lo largo de la evolución.

Lo importante del periodo perinatal está resumido en la Tabla 2. Solamente un paciente (caso 4) tenía el antecedente familiar de epilepsia, no siendo los antecedentes perinatales de gran importancia en esta serie. Fuera de algunas complicaciones perinatales inherentes a cualquier embarazo y parto normal, no se evidenció ninguna variable constante en el periodo prenatal o perinatal que pudiera hacer sospechar en forma precoz, del desarrollo posterior del cuadro. Sin embargo, el antecedente de inmunización con DPT cobra importancia como desencadenante de inicio de crisis en 4 de los casos mostrando la alta frecuencia con que se puede asociar este antecedente a esta entidad pudiendo ser considerado uno de los factores más importantes en la sospecha diagnóstica precoz de este síndrome epiléptico.

El seguimiento de los pacientes varió entre los 6 meses y 7 años (media de 3 años 6 meses). Durante la evolución, el deterioro en el desarrollo psicomotor se observó en 4 de los 5 pacientes, evidenciado siempre a partir de los 2 años por retraso motor y solo en un caso la afectación se dio principalmente en el área del lenguaje.

Tal como se indica en la tabla 3, en los estudios electroencefalográficos (EEG) se observaron trazados inicialmente normales en la mayoría de los casos, con aparición en dos de los pacientes de paroxismos focales o generalizados de punta-onda o polipunta-onda desde su inicio o en los controles posteriores (caso 2). También se observó en un trazado focalización posterior (caso 2).

En la tabla 3 se indican los hallazgos obtenidos por TC, RM, así como la existencia o no de asociación con otro tipo de malformaciones del sistema nervioso central. Todos los casos tuvieron estudios neurorradiológicos: TC craneal (4 casos) y todos los casos RM cerebral objetivándose sólo en un caso la presencia de un trastorno de la migración neuronal no evidenciado por la TC (caso 2).

La respuesta a fármacos antiepilépticos (FAE) fue decepcionante en todos los casos durante la fase

catastrófica en la que parecen ser resistentes a los fármacos convencionales recurriéndose a la politerapia en diversas combinaciones sin éxito, siendo el valproato de sodio el medicamento más usado sólo o en combinación en esta serie. Sólo en un paciente se logró un mejor control de crisis con monoterapia usando topiramato (tabla 3).

## DISCUSIÓN

La epilepsia mioclónica severa o epilepsia polimorfa de la infancia denominada así por Cavazzuti et al, dada la variedad de crisis que aparecen a lo largo de su evolución natural, o Síndrome de Dravet, en reconocimiento a los trabajos en la identificación clínica de la enfermedad por parte de la Dra. Charlotte Dravet, constituye una de las formas de epilepsia más grave de la infancia. Es una entidad poco frecuente, tiene una incidencia de 1:40,000 niños menores de 7 años<sup>(10, 21, 22)</sup>, una prevalencia de 29.5% de las epilepsias mioclónicas<sup>(2)</sup> y del 3.2% de la epilepsias que se observan en el primer año de vida<sup>(11)</sup>.

Según gran parte de estudios, parece existir un predominio del sexo masculino sobre el femenino, en una proporción de 2:1, no observado en la mayoría de series publicadas recientemente ni en la nuestra donde predominan las mujeres<sup>(8-10, 14)</sup>.

Los antecedentes perinatales o natales no parecen de relevancia; sin embargo, existe la historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles con una frecuencia de 20-25% observado también en nuestra serie, lo que haría pensar en un patrón genético aún no determinado<sup>(1, 3, 9, 19)</sup>, mientras para otros autores este porcentaje podría llegar hasta el 50%<sup>(12-14, 21)</sup>.

Recientes estudios señalan como probable responsable del proceso a una mutación de la sub-unidad alfa de un canal neuronal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A) ubicado en el cromosoma 2q24 que permitiría el cribado en las fases iniciales de la enfermedad así como correlacionar el fenotipo y el genotipo del síndrome<sup>(10, 12, 18-20)</sup>.

La alta frecuencia con que se relaciona el inicio de crisis y la inmunización con DPT observada en nuestra serie (un caso tras la primera dosis, uno tras la segunda y dos luego de la tercera) y en otra serie recientemente<sup>(14)</sup>, nos hace pensar que no se trata de una simple coincidencia etérea considerada por otros autores<sup>(8)</sup>, además las crisis febriles que siguieron a la vacunación antipertussis en nuestros casos no pueden considerarse como crisis febriles simples por sus características y duración, alejándose la posibilidad de encefalopatía post-vacunal. La endotoxina pertussis ha demostrado alterar los sistemas catecolaminérgicos y

gabaérgicos del cerebro así como afectar el endotelio permitiendo el paso de la proteína pertussis a través de la barrera hematoencefálica que producen fenómenos que permiten la pérdida de la autorregulación vascular cerebral<sup>(14)</sup>.

Por otro lado, se están estudiando las posibles alteraciones inmunológicas y se ha encontrado dentro de los hallazgos más importantes un descenso de IgA y de la IgG2, incremento de IgG1 así como trastorno en el funcionamiento de los linfocitos T y B<sup>(14, 15)</sup>.

Podemos deducir que existen factores constitucionales, genéticos o inmunológicos aún en estudio, que pudieran ponerse de manifiesto frente a algunos factores que actuarían como tóxicos, lo que explicaría la alta frecuencia del inicio de crisis posvacunales en este síndrome epiléptico.

Se describen tres estadios evolutivos bien definidos de la enfermedad descritos muy acertadamente por Lambarri et al<sup>(8)</sup> como fase febril, fase catastrófica y fase de secuelas.

En la fase febril, las crisis suelen iniciarse entre los 3 y 8 meses de edad, habitualmente clónicas generalizadas o unilaterales, de duración variable, precipitadas generalmente por fiebre con recurrencia temprana, EEG tanto en vigilia como en sueño y desarrollo psicomotor normal lo que hace que en muchos casos se cataloguen como convulsiones febriles o crisis febriles plus haciéndose difícil su diagnóstico precoz (8-10). Más tarde, las crisis febriles se alternan con afebriles, apareciendo incluso la fiebre con posterioridad como si representase un fenómeno pos-ictal<sup>(10)</sup>.

Un número de síndromes epilépticos pueden iniciarse con una convulsión febril, pudiendo hacer difícil el diagnóstico de esta entidad al inicio al confundirse con una convulsión febril sin implicancias de secuelas posteriores<sup>(12, 13)</sup>.

Durante la segunda fase, llamada también catastrófica o de estado, generalmente a partir del segundo año de vida, comienzan a aparecer crisis afebriles, mioclónicas, estados convulsivos y crisis polimorfas, de diferente semiología, resistentes a distintas combinaciones de antiepilépticos, correlacionándose con la aparición de anomalías paroxísticas en el EEG de tipo punta-onda y polipunta-onda con lentificación del patrón de base con respuesta a la fotosensibilidad en forma precoz en el 50% de los casos. Lo habitual es la presencia de uno o dos tipos de crisis por un determinado periodo de tiempo para luego variar a otro tipo durante la evolución. El inicio de las mioclonías, cuando aparecen, se ha correlacionado con el inicio de

un franco deterioro en la funciones cognitivas del paciente (caso 5). El progreso en el área del lenguaje se detiene, aparecen trastornos de conducta de tipo hiperactividad, actitud oposicionista e irritabilidad, hay un retraso motor evidente con afectación de la motricidad fina, marcha inestable, ataxia y signos piramidales de aparición gradual<sup>(1, 2, 8, 10, 21, 22)</sup>.

Por último, la fase de secuelas o de deterioro neuropsicológico lento constituye el estadio final en el que se observa un deterioro neurológico y cognitivo grave. Es difícil precisar el tiempo de inicio de esta fase, pero se ha calculado oscila entre los 6 y 12 años coincidiendo con la disminución en el número de crisis, desaparición de ciertos tipos de crisis sobretodo la mioclonías. El retraso intelectual grave, las dificultades motores y la ataxia precisan que estos pacientes tengan que recibir enseñanza especial<sup>(8, 10, 22)</sup>.

En los estudios de neuroimagen (TC y RM) la normalidad en los hallazgos ocurre en la mayoría de las series, al igual que en la nuestra<sup>(1, 2, 8, 10, 14)</sup>. Las descripciones de alteraciones corticales o del cerebelo, hipodensidades de sustancia blanca, zonas de hipoperfusión por SPECT son escasas<sup>(8, 10, 22)</sup>.

El tratamiento con FAE convencionales resulta un fracaso en casi todos los casos durante la segunda fase en que aparecen las crisis polimorfas con un intervalo de tiempo muy corto entre ellas, constituyendo una situación caótica al iniciarse politerapias en diferentes combinaciones sin éxito, observándose que la introducción de un nuevo FAE puede controlar por un tiempo la crisis para luego reaparecer en un periodo de tiempo variable con igual frecuencia o variando el

tipo de crisis haciendo casi imposible el manejo de estos pacientes<sup>(8)</sup>. Los fármacos que han mostrado mayor eficacia, aunque siempre relativa son el valproato de sodio (VAL) usado en altas dosis, benzodiacepinas como clonacepan (CLZ) o clobazán generalmente asociado al valproato, topiramato (TPM) que ha demostrado ser eficaz en varias series asociado a valproato o incluso como monoterapia con una reducción en la frecuencia de crisis de más del 50% y estiripentol en asociación pero que ha demostrado su eficacia aún sólo en ensayos clínicos<sup>(19)</sup>. El uso de inmunoglobulina endovenosa ha demostrado la reducción de las crisis en un 30% de casos y en otras opciones se encuentran fármacos como la zonisamida (ZNS) o la primidona (PRM) en dosis crecientes<sup>(21, 22)</sup>.

El diagnóstico precoz debe sospecharse ante la presencia de convulsiones febriles de muy temprana edad, una duración más o menos prolongada, su alta recurrencia a pesar de tratamiento profiláctico, la relación con la vacunación con DPT, estudios electroencefalográficos y neurorradiológicos normales. Más adelante, la presencia de una gran variedad de tipos de crisis con aparición o no de mioclonías, el hallazgo de trazados anormales en el EEG, la resistencia al tratamiento antiepiléptico y el deterioro en el desarrollo confirmarán el diagnóstico.

El pronóstico es catastrófico conduciendo al paciente a un deterioro evolutivo neurológico y cognitivo irremediable a pesar del mejor control de crisis convulsivas en la última fase de la enfermedad, lo que hace pensar en la existencia de otras causas en la posible etiología de este síndrome.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dravet C, Bureau M, Roger J. Myoclonic epilepsies in childhood. In Akimoto H, Seino M, Ward A, eds. *Advances in epileptology: the XIIIth Epilpsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1982. p.135-40.
2. Dravet C, Bureau M, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: Jhon Libbey & Company;1992. p. 75-88.
3. Dalla Bernardina B, Capovilla C, Gattoni MB, et al. Épilepsie mioclonique grave de la première année. *Rev EEG Neurophysiol* 1982;12:21-5.
4. Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M. Follow-up of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:425-37.
5. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizure and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
6. Commission ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
7. Salas-Puig J. Mioclonías y epilepsia. *Rev Neurol* 2001;32:568-73.
8. Lambarri I, Garaizar C, Zuazo E, Prats JM. Epilepsia polimorfa de la infancia: revision de 12 casos. *An Esp Pediatr* 1997; 46:571-5.
9. Fernández-Jaén A, León MC, Martínez-Granero MA, Martínez-Bermejo A, Pascual-Castroviejo I. Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos. *Rev Neurol* 1998;26:759-62.
10. Martínez-Bermejo A, López-Martín V, Arcas J,

- Tendero A, Roche-Herrero MC. Epilepsia mioclónica grave de la infancia. Aspectos clínicos y paraclínicos. *Rev Neurol* 2003; 37:55-59.
11. Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol* 1997; 25:1521-4.
  12. Scheffer IE. Severe infantile epilepsies: molecular genetics challenge clinical classification. *Brain* 2003; 126: 513-4.
  13. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
  14. Nieto-Barrera M, Lillo MM, Rodríguez-Collado C, Candau R. Epilepsia mioclónica severa de la infancia: Estudio epidemiológico analítico. *Rev Neurol* 2000;30:620-4.
  15. Nieto-Barrera M, Roldán S, Sanchez B, Candau R, Rodríguez R: Estudio inmunológico en pacientes con epilepsia mioclónica severa de la infancia. *Rev Neurol* 2000;30:412-4.
  16. Kramer U. Epilepsy in the first year of life: A review. *J Child Neurol* 1999;14:485-9.
  17. Sarisjulis N, Gamboni B, Plouin P, Kaminska A, Dulac O. Diagnosing idiopathic/cryptogenic epilepsy syndromes in infancy. *Arch Dis Child* 2000;82:22-630.
  18. Herranz JL. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet). Aspectos genéticos. *Rev Neurol* 2003;37:60-3.
  19. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet). Ubicación nosológica y aspectos terapéuticos. *Rev Neurol* 2003; 37:64-8.
  20. Claes L, Del Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genetic* 2001;68:1327-32.
  21. Nieto-Barrera M. Mioclonías y epilepsias mioclonías en la infancia. *Rev Neurol* 1999;28:278-84.
  22. Palencia R. Epilepsias mioclónicas en la infancia. *Rev Neurol* 2000; 30:S15-S24.