

ENCEFALOPATIAS EPILEPTICAS DE LA INFANCIA

PATRICIA CAMPOS *, GULLERMO CRUZ **

RESUMEN — Se presenta una serie de 23 casos de encefalopatías epilépticas de la infancia, vistos en los consultorios externos de Neuropediatría del Hospital General Cayetano Heredia y Neurología del Hospital IPSS. Guillermo Almenara (Lima, Perú) entre Enero-1984 y Octubre-1988, con un seguimiento entre 6 meses y 4 años 6 meses para cada paciente. Del total, uno correspondió al síndrome de Ohtahara, 9 fueron West y 13 Lennox-Gastaut. Se revisan las características clínico electroencefalográficas de cada uno de los grupos y su evolución. Con relación al síndrome de Ohtahara llama la atención el buen pronóstico encontrado en este paciente; de los 9 West únicamente 2 evolucionaron para Lennox-Gastaut y de estos últimos ninguno tuvo antecedente de West y contrariamente a lo esperado y teniendo en cuenta los factores de riesgo para mal pronóstico, la mayor parte de nuestros pacientes tuvieron un buen control de crisis.

PALAVRAS-CHAVE: epilepsia, infancia, encefalopatía epiléptica, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut.

Infantile epileptic encephalopathies.

SUMMARY — We present the study of 23 pediatric cases with infantile epileptic encephalopathies at the ambulatory neuropediatric facility of the Hospital Base Cayetano Heredia and ambulatory neurologic facility of Hospital IPSS Guillermo Almenara (Lima, Perú) between January 1984 and October 1988 with 6 to 54 months follow-up. There was one patient with Ohtahara syndrome, 9 with West syndrome and 13 with Lennox-Gastaut syndrome. The clinical and electroencephalographic characteristics were reviewed and related with the outcome. Despite the general characteristics of Ohtahara syndrome our patient had a good prognosis; only two West evolve into Lennox-Gastaut and none of these was West. Although the common features in these syndrome include frequent and intractable seizures and grave prognosis most of our patients had a good control of seizures.

KEY WORDS: epilepsy, infancy, epileptic encephalopathy, West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome.

Los síndromes epilépticos de la infancia de difícil control han demostrado tener clara relación con la edad, lo cual es particularmente cierto para el síndrome de West y el de Lennox Gastaut. Así, el primero caracterizado por espasmos tónicos en flexión y/o extensión se inicia entre los 3 y 7 meses de edad, en tanto que el de Lennox-Gastaut lo hace frecuentemente después de los 2 años. No fue hasta 1976 en que Ohtahara añadió un tercer síndrome que lleva su nombre¹² a estas encefalopatías epilépticas de la infancia, al describir niños con espasmos tónicos de inicio precoz (desde el período neonatal hasta los 3 meses). De esta manera, estos 3 síndromes comparten características clínicas importantes entre las que se cuentan: su asociación con retardo mental y com-

* Profesora Auxiliar, Departamento de Neurología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Hospital Cayetano Heredia; ** Profesor Auxiliar, Departamento de Neurología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Hospital IPSS Guillermo Almenara. Aceite: 05-março-1992.

promiso neurológico, su polietilogía, pobre pronóstico, evolución en el tiempo de un síndrome a otro y probablemente una fisiopatología común subyacente. Parece ser que la expresión clínica no es sino una reacción a diferentes factores que actuarían en estadios específicos del desarrollo cerebral, dando lugar al mismo tiempo a un patrón EEG mas o menos caracterizado para cada etapa de la vida. El reconocimiento precoz de estos síndromes es de vital importancia en la edad pediátrica, sobre todo por el pobre pronóstico de vida y de secuelas que conllevan.

En el presente estudio presentamos 23 pacientes con encefalopatías epilépticas de la infancia y estudiamos sus características clínicas y EEG y su seguimiento en el tiempo.

CASUÍSTICA Y METODO

Se presentan 23 casos vistos en el consultorio externo de Neuropediatría del Hospital General Base Cayetano Heredia y consultorio externo de Neurología del Hospital IPSS Guillermo Almenara como casos nuevos o continuadores, entre Enero-1984 y Octubre-1988, con edades que oscilan entre 2 meses y 10 años al momento de la primera consulta, con seguimiento entre 6 meses y 4 años 6 meses. En todos los casos se procedió a interrogatorio pormenorizado de las características clínicas de las crisis, historia de antecedentes personales y familiares, terapia y control de crisis; se realizó un EEG inicial y un EEG a los 6 ó 12 meses siguientes de rutina, no excluyéndose el pedir EEG entre esos periodos si lo ameritaba el control de crisis; se realizó ecografía cerebral y/o TAC dependiendo del caso, test para errores innatos de metabolismo y reacciones serológicas para infecciones congénitas (TORCHS), así como dosajes enzimáticos para patologías metabólicas específicas si el cuadro lo sugería.

Se realizó asimismo test de Gesell de evaluación de desarrollo psicomotor a los 3, 6, 9, 12 y 24 meses en los mas pequeños y tests de evaluación de edad mental en los mayores. Evaluación oftalmológica en los menores de 2 años y potenciales evocados auditivos.

RESULTADOS

En relación a clasificación de los síndromes tenemos 1 paciente con síndrome de Ohtahara, 9 con West y 13 con Lennox Gastaut (Tablas 1 y 2).

Síndrome de Ohtahara — Se trata de un paciente masculino, de raza blanca, con 2 meses de edad al momento de la primera consulta, con espasmos tónicos en flexión desde los 20 días de vida, presentando además crisis versivas derechas. El examen neurológico no evidenció señales de localización y su Gesell tuvo 85% a los 3 meses. El antecedente importante: parto con fórceps e hipoxia grado I/II. Exámenes auxiliares: todos negativos y el EEG hipsarrítmico con salvas de supresión. El control a los 3 y 6 meses lo encuentra asintomático, con desarrollo psicomotor levemente atrasado y recibiendo ácido valproico y carbamazepina. En el control posterior con 3 años de edad tiene un desarrollo psicomotor muy levemente atrasado y ya sin tratamiento.

Síndrome de West — Se trata de 9 pacientes, 5 de sexo femenino y 4 de sexo masculino con edades de inicio de crisis entre 2 y 28 meses (5 antes de los 6 meses), uno solo con inicio a los 17 meses. Con relación a etiología y siguiendo la clasificación usada por Jeilinger en 1987, aproximadamente la mitad, 4 pacientes pertenecen al grupo de lesiones embriofetales, mal formaciones o cuadros congénitos: quistes porencefálicos, esclerosis tuberosa, atrofia córtico-subcortical sin causa determinada y síndrome de Alcardi; 2 casos por lesiones peri o pos natales, 1 caso de secuelas mixtas y 2 casos idiopáticos (Fig. 1).

Al examen neurológico todos presentaban atraso en el desarrollo psicomotor moderado a severo, 1 con hemiparesia y 1 con microcefalia. Desde el punto de vista EEG, 8 de ellos presentaron hipsarrítmia y únicamente un trazado fue normal de inicio. De los registros hipsarrítmicos, 2 de ellos tenían salvas de supresión y uno era una hemihipsarrítmia (Fig. 2). En la evolución clínica, con seguimiento entre 6 meses y 4 años 6 meses, un paciente no controló y evolucionó rápidamente hacia síndrome de Lennox-Gastaut con pobre control de crisis y predominio de ausencias, 2 controlaron parcialmente siendo los espasmos, menos frecuentes pero presentes a pesar de la medicación (ambos habían recibido 2 ó mas cursos de ACTH con mejoría parcial), 6 controlaron totalmente las crisis, a pesar de haber cambiado de forma clínica de presentación en 3 (en la evolución uno desarrolló crisis unilaterales, otro movimientos involuntarios y el tercero síndrome de Lennox-Gastaut). En relación a medicación 8 de ellos

Tabla 1. Encefalopatías epilépticas de la infancia: estudio en 23 casos.

	Ohtahara	West	Lennox-Gastaut	Total
Edad de inicio				
1 - 3 meses	1	4	0	5
3 - 6 meses		1	1	2
6 - 12 meses		3	4	7
1 - 2 años		1	3	4
2 - 5 años			2	2
Mayor de 5 años			3	3
Tipo de crisis				
Espasmos infantiles		5	0	5
Espasmos infantiles otras	1	6		7
Tónicas			10	10
Atónicas			11	11
Parciales			9	9
Ausencias atípicas			3	3
Retardo psicomotor				
Leve	1		1	2
Moderado		5	4	9
Severo		4	8	12
Compromiso ocular				
Retinopatía	0	1	0	1
EEG				
Normal		1		1
Hipsarritmia		6		6
Hipsarritmia con salvas	1	2		3
Hemihipsarritmia		1		1
Punta-onda <2.5 Hz			13	13
Actividad focal		1	4	5
Control de crisis				
Bueno	1	5	5	11
Regular		2	5	7
Sin cambios		1	3	4
Desconocido		1	0	1

Tabla 2. Encefalopatías epilépticas de la infancia: etiología.

	Ohtahara	West	Lennox-Gastaut	Total
Malformaciones congénitas del SNC				
Quiste porencefálico	—	1	—	1
Hidrocefalia	—	1	1	2
Atrofia córtico subcortical	—	1	1	2
Esclerosis tuberosa	—	1	—	1
Secuela problemas perinatales	—	2	3	5
Secuela de infección del SNC				
Bacteriana	—	—	2	2
Viral	—	1	2	3
Panencefalitis pos rubeóla	—	—	1	1
Neurolipidosis	—	—	1	1
Idiopáticas	1	2	2	5
Total	1	9	13	23

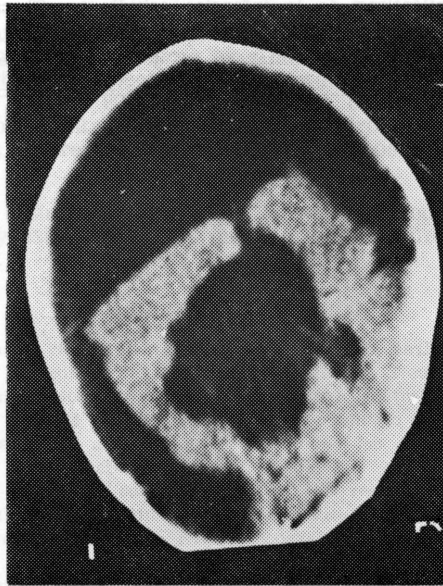


Fig. 1. Holoprosencefalia: niña de 2 años con síndrome de West.

recibieron valproato de sodio (30-60 mg/kg/d) asociado a una o 2 drogas mas (3 de ellos con clobazam) y uno se controló con asociación de CBZ y clonazepam.

La evolución EEG fue variada, 3 pasaron a lentificación difusa, 2 a multifocal, un normal varió a hipsarritmia con salvas de supresión y lo contrario también ocurrió.

Síndrome de Lennox-Gastaut — Tenemos 13 pacientes con edades de inicio entre 4 meses y 8 años, 8 de sexo femenino y 5 masculino, 8 de ellos con inicio precoz antes de los 2 años.

En el exámen neurológico, todos con retardo mental de grado variable: 8 severos, 4 moderados y 1 leve. Dos pacientes con hemiplejía y uno con movimientos involuntarios.

Con respecto a etiología: 8 con secuelas de problemas perinatales (hipoxia neonatal) o pos-natales (meningitis y encefalitis), un caso se trató de una panencefalitis por rubeóla, 2 con problemas congénitos, (hidrocefalia y atrofia córtico-subcortical), 2 idiopáticos, 1 neurolipidosis (gangliosidosis GM1 tipo 2).

Los tipos de crisis mas frecuentemente presentados fueron las tónicas y atónicas en combinaciones variables con parciales con ausencias atípicas. El EEG fue con registro de punta-onda y/o polipunta-onda menor de 2.5 Hz en todos los casos, con focos adicionales bien definidos (3 de ellos temporales) y en el caso de panencefalitis por rubeóla con salvas de supresión (Fig. 3).

El seguimiento varió entre 1 y 4 años, habiendose encontrado que: 3 pacientes no controlaron sus crisis; el de la panencefalitis pos rubeóla que además tuvo un deterioro progresivo; un paciente con secuela de hipoxia y de meningitis que evolucionó a crisis atónicas y parciales motoras; y una paciente que falleció y en quien solo se pudo demostrar atrofia córtico-subcortical. En 5 el control fue parcial, habiendo aparecido otro tipo de crisis además de las ya existentes, y en 5 el control fue total. En el paciente de la gangliosidosis el deterioro siguió evolucionando lentamente pero estuvo libre de crisis. Otra paciente desarrolló crisis límbicas con sintomatología vegetativa que se controlaron con la adición de carbamazepina (CBZ). Los otros simplemente dejaron de tener crisis.

La evolución EEG solo fue posible en 9 de los pacientes porque ellos se perdieron luego de un seguimiento bastante adecuado. Dos permanecieron con el mismo tipo de trazado, punta onda menor de 2.5 Hz, 2 únicamente con actividad de base lenta, 2 con lentificación y foco independiente temporal, 1 con patrón multifocal y 2 con actividad de tipo periódico, obviamente la PAN, y la otra fue la paciente con crisis límbicas.

En relación a medicación todos tuvieron un régimen de por lo menos 2 drogas y en 6 de ellos se usó clobazam con mejoría parcial o total del cuadro.

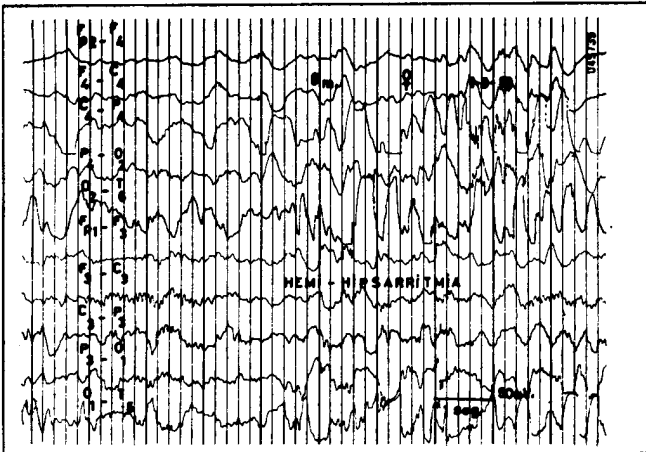


Fig. 2. Hemihipsaritmia: síndrome de West en una niña con un quiste porencefálico.

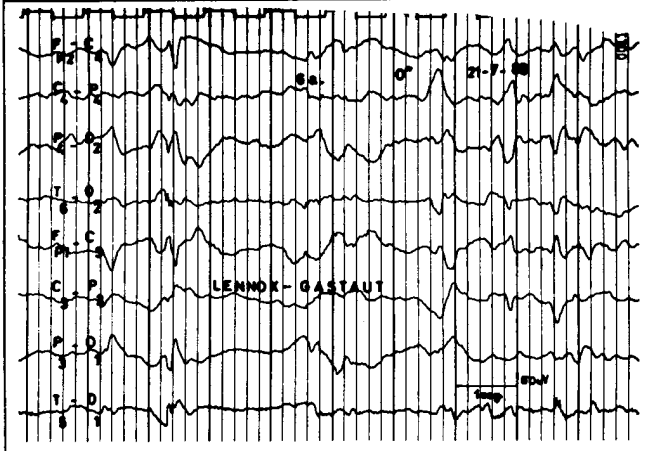


Fig. 3. EEG con punta-on-da menor de 2,5 Hz y actividad periódica en paciente con panencefalitis esclerosante post rubeola.

COMENTARIOS

Hasta 1987, Ohtahara había descrito 14 casos del síndrome de encefalopatías epilépticas de inicio precoz que lleva su nombre, con edades de inicio de los espasmos tan precoces como 1 día de vida, todos con gran compromiso neurológico, la mayor parte de ellos sintomáticos (malformaciones congénitas y síndrome de Aicardi, errores innatos de metabolismo y secuelas severas de problemas perinatales) y con porcentaje apreciable de mortalidad¹². El mismo año Clarke y col.⁴ describían 11 niños con el mismo síndrome, 8 de ellos de causa desconocida y con gran atraso en el desarrollo psicomotor. De otro lado, aunque el patrón de burst-suppression no implica un diagnóstico específico, o un sustrato anatomopatológico particular, si a un pobre pronóstico en la evolución independiente de la causa como lo demuestran Gloor y col.⁶ y Maheshwari y Jeavons¹⁰.

Para nuestro único paciente con síndrome de Ohtahara llama la atención que habiendo iniciado precozmente su cuadro (dentro del periodo neonatal) su control haya sido total y rápido y al mismo tiempo su desarrollo psicomotor muestra un atraso únicamente leve. También es de anotar que hasta el momento parece ser idiopático y que el registro hipsarrítmico con salvas de supresión aparentemente no le está dando un mal pronóstico. El paciente tiene ya 3 años de seguimiento, su patrón EEG ya varió para un enlentecimiento difuso sin

actividad paroxismal y se encuentra asintomático. No hay manera de explicar su evolución y su excelente pronóstico a menos que se trate de otra entidad.

El síndrome de West, así denominado desde 1841, está constituido por una triada bastante conocida: espasmos tónicos en flexión, atraso en el desarrollo psicomotor y un registro EEG hipsarrítmico. Debuta habitualmente entre 3 y 7 meses y su inicio después del primer año de vida probablemente está en relación con un síndrome de Lennox-Gastaut precoz⁷. Existe un predominio en el sexo masculino y para Lombroso⁹ esto es más cierto para las formas sintomáticas. Desde el punto de vista etiológico y desde que se usan cada vez más los métodos radiológicos no invasivos, la incidencia de «idiopáticos» varía entre 0-48%, Meencke¹¹ y Zimmerman y col.¹³ hacen la salvedad de que existirían una serie de malformaciones congénitas como heterotipas celulares que podrían no verse en la TAC. Meencke¹¹ en una revisión de 107 autopsias de síndrome de West encuentra 43% de lesiones embriofetales (malformaciones congénitas y problemas metabólicos) y Jellinger⁸ con 214 casos de necropsia propios y de revisión de literatura encontró un porcentaje algo más alto (50.8%) para el mismo tipo de lesiones.

Para nuestra casuística no hubo predominio del sexo masculino en general ni en relación con los síndromes sintomáticos. La mayor parte de ellos se inició entre los 2 y 8 meses, y el de inicio tardío, un paciente con secuela severa de encefalitis viral no fue un Lennox-Gastaut precoz y su evolución fue favorable con control total de las crisis. Desde el punto de vista etiológico, el 50% de los pacientes presentó como causa lesiones embriofetales y únicamente 2 fueron idiopáticos (circa 25%).

Con respecto al registro EEG es interesante señalar que toda hipsarrítmia unilateral nos debe hacer sospechar en patología cerebral subyacente como fue el caso de nuestra única hemihipsarrítmia que correspondió a un quiste porencefálico. También en relación a EEG hubieron 2 pacientes que habiendo evolucionado clínicamente para síndrome de Lennox-Gastaut no presentaron EEG típico ya que uno era focal y el otro multifocal.

Con o sin tratamiento los espasmos infantiles suelen desaparecer alrededor de los 5 años. Una evolución favorable con un control completo que involucre no solo control completo de crisis si no buena evolución desde el punto de vista psicomotor, se ve en alrededor del 40% para los diferentes autores y generalmente en los casos criptogénicos o pos-inmunización. Para Ohtahara y col.¹² y Beaumenoir³ en aproximadamente 20-50% de síndrome de Lennox-Gastaut existe el antecedente de West.

De nuestros 9 pacientes únicamente dos evolucionaron para Lennox-Gastaut, uno con pobre control y el otro libre de crisis hasta el cuarto año de seguimiento. El control total o parcial en el resto de pacientes se dio independientemente de su etiología, así, pacientes con compromisos severos incluyendo el síndrome de Aicardi y la esclerosis tuberosa se vieron libres de crisis en el seguimiento. Desgraciadamente ninguno de ellos tuvo una buena evolución del desarrollo psicomotor, aproximadamente la mitad mejoró su performance pero no pasando de un retardo psicomotor moderado.

Con respecto al síndrome de Lennox-Gastaut, que constituye el volumen mayor de nuestra casuística, recordemos que también consta de una triada característica en la que las crisis mixtas son lo predominante (frecuentemente asociación de crisis tónicas, atónicas y ausencias atípicas) junto con retardo mental de diferentes grados generalmente severo y un patrón EEG característico de acuerdo a la predominancia de las crisis. Suele iniciarse después de los 2 años y un debut muy precóz (antes de los 2 años) o muy tardío (después de los 10 años) es raro. De acuerdo con Aicardi^{1,2} y Gastaut⁵ 80% tienen evolución desfavorable y se establece en relación a: antecedentes de West, inicio precóz, causa etiológica, frecuencia alta de crisis y EEG con actividad de base lenta. Desde el punto de vista etiológico 30-75% son sintomáticos, siendo las causas más frecuentes las secuelas de problemas pre, peri o post-natales y raras las malformaciones congénitas del sistema nervioso central³.

Nuestra casuística consta de 13 casos, 8 de ellos con inicio antes de los 2 años de edad. En relación a asociación con retardo mental todos ellos lo

presentan, siendo 8 severo. Desde el punto de vista etiológico y de acuerdo con la literatura, 11 de 13 son sintomáticos correspondiendo el mayor grupo a las secuelas. Es interesante señalar que ninguno tuvo antecedentes de síndrome de West.

Teniendo en cuenta todos estos datos, vemos que prácticamente en un grupo en el que la suma de factores orienta a un pronóstico francamente desfavorable, 10 de ellos tienen un control de crisis total o parcial, incluyendo aquellos que tuvieron otros tipos de crisis en la evolución; de estos, 7 estaban completamente libres de crisis en el seguimiento incluyendo al paciente con gangliosidosis. Además 3 de ellos eran de inicio muy precoz.

Desde el punto de vista de manifestaciones críticas, las más frecuentes fueron la combinación de tónicas y atónicas, llamando la atención una única paciente con ausencias. En la evolución hubo aparición de varios tipos de crisis, desde generalizadas tipo mioclónicas hasta crisis límbicas y atónicas en quienes no las presentaban. Otro dato que llama la atención es la uniformidad de patrón EEG, pues prácticamente todos presentaban patrón punta-onda y/o polipunta-onda menor de 2.5 Hz independiente del patrón crítico y, en la evolución, no hubo una variación uniforme: encontramos registros variados con un denominador común, actividad de base lenta en la mayoría de ellos.

El interés de esta presentación obedece a la inquietud de presentar la realidad etiológica y evolutiva de pacientes de ésta parte del continente en los que los factores de pronóstico desfavorable no parecen ser decisivos en su evolución. De otro lado la evolución EEG de salvas de supresión a patrón hipsarrítmico y de este a patrón lento difuso y/o multifocal, encontrado en el estudio de Ohtahara y col.¹², no parece ser el mismo encontrado para nuestra casuística quizás por ser ésta pequeña. Por último gostaríamos de hacer eco de los autores que abogan porque los síndromes epilépticos de la infancia deban ser bien definidos clínica y electroencefalográficamente no sólo para tener una definición común y hablar el mismo lenguaje sino, para poder establecer pronósticos.

REFERENCIAS

1. Aicardi J. The problem of the Lennox-Gastaut syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1973, 15:77-81.
2. Aicardi J, Chevrie JJ, Rousseilis F. Le syndrome spasmes en flexion agénésie calleuse, anomalies choriorétiniennes. *Arch Franç Pédiatr* 1969, 26:1103-1120.
3. Beaumanoir A. The Lennox-Gastaut syndrome. In Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wood (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 1985, p 89-100.
4. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst Ohtahara syndrome. *Rev Med Child Neurol* 1987, 29:520-528.
5. Gastaut H. The Lennox-Gastaut syndrome. *EEG Clin Neurophysiol* 1982, Suppl 35:71-84.
6. Gloor P, Kalabay O, Giard N. The EEG in diffuse encephalopathies: EEG correlates of gray and white matter lesions. *Brain* 1968, 91:779.
7. Jeavons PN, Le syndrome de West: spasmes infantiles. In Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss F, Wolf F (eds): *Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: 1985, p 42-50.
8. Jellinger K. Neuropathologic aspects of infantile spasms. *Brain Dev* 1987, 9:349-357.
9. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983, 34:135-158.
10. Maheshwari M, Jeavons PM. The prognostic implications of suppression burst activity in the EEG in infancy. *Epilepsia* 1965, 16:127-131.
11. Meencke HJ. Morphological aspects of aetiology and the course of infantile spasms (West syndrome) *Neuropediatrics* 1985, 16:59-66.
12. Ohtahara S, Ohtuska Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts: developmental aspects. *Brain Dev* 1987, 9:371-376.
13. Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Grossman RI. Computed tomography in migratory disorders of human brain development *Neuroradiology* 1983, 25:257-263