

Etiologías genéticas asociadas con epilepsias graves del lactante

Genetic etiologies associated with severe epilepsies in infancy

Dr. Natalio Fejerman

RESUMEN

Las epilepsias graves asociadas con etiologías genéticas, por anomalías cromosómicas o por mutaciones génicas comienzan en los dos primeros años de vida. Pueden presentar el fenotipo clínico-electroencefalográfico de las encefalopatías epilépticas, aunque muchos no se pueden incluir en categorías conocidas.

Algunas anomalías cromosómicas, con fenotipo físico o sin él, se asocian a encefalopatías epilépticas en lactantes. En pacientes con enfermedad metabólica o estructural cerebral de etiología genética, las crisis epilépticas no constituyen la única manifestación. Se enfatiza el reconocimiento de nuevas mutaciones génicas en lactantes con crisis epilépticas refractarias a la medicación habitual, con imágenes cerebrales, estudios neurometabólicos y cariotipos convencionales normales. Se comentan nuevas técnicas de genética molecular –la hibridación genómica comparativa– para identificar variaciones en el número de copias y la eventual secuenciación de los genes buscados. El concepto válido para pediatras y neurólogos infantiles es que mutaciones en un mismo gen pueden provocar distintos síndromes epilépticos, y un síndrome epiléptico puede ser provocado por mutaciones en distintos genes.

Palabras clave: *epilepsias graves, encefalopatías epilépticas, cromosomopatías, enfermedades genéticas, lactantes.*

SUMMARY

This is an update on severe epilepsies in infancy that are associated with genetic etiologies, either chromosomal abnormalities or gene mutations. These severe epilepsies may present the clinical and electroencephalographic phenotype of the so called epileptic encephalopathies, although a significant number of cases do not comply with the criteria to be included among the already known categories, as classified by the International League Against Epilepsy.

Several chromosomal abnormalities, with or without a characteristic physical phenotype, are associated with epileptic encephalopathies in infants.

Many patients are affected by metabolic or structural cerebral diseases of genetic etiology, in which seizures are not the only manifestation. Inborn errors of metabolism, deficiencies in cerebral transporters, mitochondrial encephalopathies, several neuroectodermosis, and part of the brain malformations and disorders of cortical development are examples.

Recognition of new gene mutations in infants with epileptic encephalopathies or other severe epilepsies whose brain imaging studies, neuro-

metabolic screenings and conventional cariotypes are normal, is emphasized in this review. An algorithm for diagnosis and treatment of neonatal seizures with no determined etiology is also included.

Finally, the new molecular genetics techniques applied in the diagnostic approach of these conditions, such as Array Comparative Genomic Hybridization, the identification of copy number variations and the eventual sequencing of genes, are commented but not described. The concept for pediatricians and pediatric neurologists is that mutations in one gene may provoke different epileptic syndromes, whereas one epileptic syndrome may be provoked by mutations in different genes.

Key words: *severe epilepsies, epileptic encephalopathies, chromosomal abnormalities, genetic diseases, infancy.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.421>

INTRODUCCIÓN

Encefalopatías epilépticas y encefalopatías progresivas con epilepsia

Los síndromes epilépticos agrupados en las propuestas de clasificaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por su sigla en inglés) bajo la denominación de Encefalopatías Epilépticas (EE) (*Cuadro 1*)¹⁻³ constituyen los ejemplos más frecuentes, pero no todos, de las verdaderas epilepsias graves del lactante. El concepto actual ampliado es que la EE se produce no solo por la acción de frecuentes y difusas actividades epileptiformes en el electroencefalograma, sino también por la repetición de crisis en pacientes que pueden tener un electroencefalograma interictal normal en las primeras etapas de la enfermedad, como ocurre en el síndrome de Dravet. Las encefalopatías progresivas con epilepsia, en cambio, son enfermedades con alteraciones metabólicas o estructurales progresivas del cerebro que presentan entre sus manifestaciones crisis epilépticas e incluso síndromes epilépticos.

Correspondencia:

Dr. Natalio Fejerman:
natalio@fejerman.com

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2012

Aceptado: 8-8-2012

En realidad, las epilepsias en niños son graves tanto en relación con su etiología cuanto con el síndrome epiléptico que configuran (Figura 1).

Anomalías cromosómicas y mutaciones génicas

Existe un pequeño número de *anomalías cromosómicas* que se manifiestan clínicamente y electroencefalográficamente como síndromes epilépticos dentro del grupo de las EE y del resto de las epilepsias graves (Cuadro 2). Conviene aclarar que algunas de las cromosomopatías incluidas en este cuadro raramente generan crisis epilépticas en el lactante.

En cambio, las cromosomopatías que más se asocian con epilepsias tempranas graves son el síndrome de Down, el síndrome del cromosoma 1p36, el síndrome de Angelman y el síndrome del cromosoma 15 invertido duplicado.

Existe clara información epidemiológica sobre la frecuencia del *síndrome de West en lactantes con síndrome de Down*. Hace muchos años hemos presentado 14 casos de síndrome de West sobre una población de 1320 niños con síndrome de Down supervisados.⁴ Ya entonces señalábamos que la mayoría de los pacientes respondía bien al tratamiento con ACTH cuando se lo inicia temprana-

CUADRO 1. *Encefalopatías epilépticas (en las cuales las anomalías epilépticas, ya sean descargas electroencefalográficas o crisis prolongadas, pueden contribuir a la disfunción progresiva)*

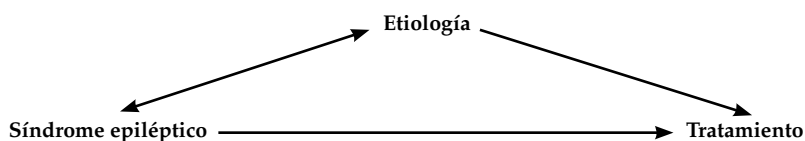
- Encefalopatía mioclónica temprana
- Síndrome de Ohtahara
- Crisis parciales migratorias de la primera infancia*
- Síndrome de West
- Síndrome de Dravet (previamente conocido como Epilepsia Mioclónica Grave del Lactante)
- Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas o mioclónico-atónicas
- Estatus mioclónico en encefalopatías no-progresivas.*
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Epilepsia con espigas-ondas continuas durante el sueño lento
- Encefalopatías no encefalíticas relacionadas con fiebre (FIRES: *Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*)**
- Epilepsia multifocal infantil grave ("MISF")**

* síndromes en desarrollo.

** nuevas encefalopatías epilépticas.

Modificado de las Clasificaciones de la ILAE, Engel 2001, 2006; Berg et al. 2010.

FIGURA 1. *Las epilepsias en niños son graves en relación con: 1) etiología; 2) tipo de síndrome epiléptico*



Síndrome epiléptico: Es la asociación de ciertos tipos de crisis epilépticas con ciertas manifestaciones electroencefalográficas ictales o interictales. Otros componentes son: edad de comienzo, presencia o no de otros signos de compromiso del sistema nervioso central, gravedad y curso de la enfermedad.

CUADRO 2. *Evoluciones de tipo encefalopatía epiléptica en niños con alteraciones cromosómicas*

- Síndrome de West en niños con síndrome de Down (De Coriat y Fejerman 1969; Caraballo y cols., 2004)
- Deleción del cromosoma 1p36
- Síndrome de Angelman (deleción del cromosoma 15q11-13)
- Síndrome del cromosoma 15 invertido-duplicado
- Otras cromosomopatías (4p, 17, cromosoma 14 en anillo, deleción del cromosoma 20p13, cromosoma 20 en anillo)
- Síndrome del X frágil

mente. También muestran buena respuesta con vigabatrina,⁵ pero lo más importante es iniciar antes el tratamiento con piridoxina, pues hemos visto varios pacientes con síndrome de Down y síndrome de West en quienes cesaron los espasmos y se normalizó el electroencefalograma a poco de iniciar la administración de vitamina B₆.^{6,7}

El *síndrome del cromosoma 1p36* es poco conocido en nuestro medio. En un estudio retrospectivo de 91 pacientes con deleciones del cromosoma 1p36, 53 de ellos habían comenzado con crisis epilépticas a la edad mediana de 2,75 meses. Alrededor de los 5 meses de edad, 20 de ellos presentaron espasmos infantiles con hipsarritmia.⁸ Los niños con esta deleción cromosómica tienen facies peculiar, retardo mental moderado-grave, e hipotonía con impedimentos motores y del lenguaje.

El síndrome de *Angelman* (*deleción del cromosoma 15q11-13*) tiene un fenotipo físico poco definitorio, existe marcado retraso en el lenguaje y en la marcha, pero es característico su fenotipo conductual con risa fácil ante los menores contactos.⁹ Desde el punto de vista de la epilepsia, presenta un patrón electroencefalográfico peculiar y puede cursar con distintos tipos de crisis, incluidos los espasmos epilépticos. Lo más característico se observa cuando desarrollan estatus epiléptico mioclónico, como ocurre en el síndrome de estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas.¹ En estos casos, las mioclonías pueden ser sutiles y corresponde buscarlas mediante estudios poligráficos, porque se asocian a períodos de mayor deterioro neuropsicológico y desconexión. En nuestra experiencia con 35 casos de síndrome

de Angelman, el 71,4% tuvo crisis epilépticas con edad media de comienzo a los 18 meses. El síndrome epiléptico más frecuente fue la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (13 casos, de los cuales 7 entraron en estatus mioclónico), mientras que 3 pacientes presentaron síndrome de West.¹⁰

El *síndrome del cromosoma 15 invertido-duplicado o cromosoma 15 isodiccéntrico (idic 15)* se caracteriza por hipotonía central temprana, retardo mental, rasgos autistas de conducta y epilepsia. El fenotipo físico incluye dismorfias faciales menores no definitorias. Las crisis epilépticas se inician entre los 6 meses y los 9 años y son de gravedad variable. Se han comunicado varios pacientes con esta anomalía cromosómica asociada con síndrome de West.¹¹

Epilepsias graves (incluidas encefalopatías epilépticas) en niños con alteraciones genéticas

Como ya hemos visto, numerosas enfermedades cerebrales de etiología genética producen encefalopatías progresivas o no progresivas que pueden cursar con epilepsias graves del lactante, estén o no incluidas entre las EE (*Cuadro 3*).

En los últimos años se ha puesto énfasis en el estudio genético de EE tempranas que aparecen en los dos primeros años de la vida.¹²⁻¹⁵ Muchos de estos pacientes pueden no presentar los cuadros clásicos de las reconocidas EE tempranas con paroxismo-supresión o del síndrome de West, y se los ubica como EE o epilepsias graves del lactante con resonancias magnéticas cerebrales, estudios neurometabólicos y cariotipos normales.

El ejemplo paradigmático es el *síndrome de Dravet*.¹⁶ Los pacientes comienzan con convulsiones febriles prolongadas, habitualmente uni-

CUADRO 3. *Epilepsias graves (incluidas encefalopatías epilépticas) en niños con alteraciones genéticas*

-
- Errores congénitos del metabolismo
 - Deficiencias de transportadores cerebrales
 - Encefalopatías mitocondriales
 - Neuroectodermosis (TSC y NF1, otras)
 - Malformaciones cerebrales y trastornos del desarrollo cortical
 - Síndrome de Aicardi. Hemimegalencefalia
 - Displasias corticales. Heterotopías nodulares periventriculares. Doble corteza. Polimicrogrias
 - Nuevas mutaciones génicas en lactantes con EE: síndrome de Dravet, gen SCN1A (Claes et al. 2001, 2003); otras EE tempranas: gen CDKL5 (*Cyclin-Dependent Kinase-like*) (Bahi-Buisson et al. 2008); genes ARX (*Aristaless-Related Homeobox*) (Sartori et al. 2011); gen STXBP1 (*Syntaxin Binding Protein 1*) (Mignot et al. 2011); gen Protocadherina 19 (PCDH19), (Marini et al. 2011); genes KCNQ2 y KCNQ3 (Weschuysem et al. 2012); gen SLC25A22 (Pavone et al. 2012); síndrome DEND, gen Kir6.2; síndrome Glut 1, gen SLC2A1 (Pong et al. 2012); deficiencia de folato, gen FOLR1; crisis piridoxino-dependientes, gen ALDH7A; síndrome de Alpers, gen POLG (Nquyen et al. 2005); convulsiones parciales migratorias malignas del lactante, gen SCN1A (Carranza Rojo et al. 2011) y gen PLCB1 (Poduri et al. 2012).
-

laterales y presentan al inicio una maduración psicomotora normal, EEG interictales normales e imágenes cerebrales normales. La mayoría de los pacientes presentan, en el curso evolutivo, mioclonías y otros tipos de crisis, descargas focales y generalizadas en el EEG y marcado deterioro cognitivo. Se trata de una EE que es francamente refractaria a los fármacos antiepilépticos (FAE) habituales. Sin embargo, el futuro de estos niños ha cambiado desde que se encontró el tratamiento con stiripentol, siempre y cuando se haya evitado la repetición de convulsiones prolongadas antes de la institución de esta medicación.¹⁷ Antes de contar con el stiripentol, nosotros habíamos obtenido resultados interesantes con dieta cetógena en 24 pacientes con síndrome de Dravet.¹⁸⁻²⁰ En un estudio genético de 7 pacientes con síndrome de Dravet se detectaron, en todos ellos, mutaciones de novo en el gen *SCN1A*.^{21,22} Desde entonces se han ampliado marcadamente las series de casos estudiados y el criterio actual señala que se encuentran mutaciones frescas en este gen en el 80% de los casos.^{23,24}

También es paradigmático el concepto de que el síndrome de Dravet se halla dentro del espectro del mejor ejemplo de síndrome familiar en las epilepsias, la "Epilepsia genética con convulsiones febriles plus" ("GEFS+"), antes conocida como "Epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus".^{25,26} Este síndrome familiar incluye varios síndromes epilépticos con un amplio espectro de respuestas al tratamiento.

En varios trabajos se señala que, en los casos con fenotipo de síndrome de Dravet sin mutaciones en el *SCN1A*, se debe investigar el gen Protocadherina 19 (*PCDH19*), especialmente en mujeres.^{12,27} En un estudio de 75 niñas con crisis febriles o sin ellas se detectaron 6 casos con mutaciones en el *PCDH19*.²⁸ Los autores señalan un amplio espectro en las manifestaciones epilépticas.

En línea con las epilepsias de etiología genética prevalentes en mujeres, es conocida la presencia de variadas manifestaciones epilépticas en las niñas con síndrome de Rett y mutación en el gen *MECP2*.²⁹ También se ha encontrado otro gen en las variantes tempranas de síndrome de Rett.³⁰ Mutaciones en otro gen ligado al X, el "cycling-dependent kinase-like 5 (*CDKL5*)" son responsables de una encefalopatía grave con epilepsia temprana, ya se trate de lactantes con síndrome de West típico, con espasmos infantiles sin hipsarritmia o con otras variantes de crisis.³¹

Se ha descrito una serie de fenotipos variables asociados con mutaciones del gen *ARX*

("Aristaless Related Homeobox"). El más conocido es el síndrome de retardo mental ligado al X y asociado con espasmos infantiles e hipsarritmia, con casos familiares publicados.³² Estas mutaciones producen fenotipos con malformaciones cerebrales,³³ pero también existe un grupo de mutaciones en el gen *ARX* que se observan en niños con EE sin malformaciones somáticas o cerebrales. La forma habitual de presentación es el síndrome de Ohtahara (EE temprana con "paroxismo-supresión" en el EEG) que se manifiesta con espasmos infantiles o crisis tónicas breves, aunque pueden aparecer hemiclónicas o clónicas erráticas. En un trabajo reciente se estudiaron 80 pacientes con EE de comienzo en el primer año de vida de etiología desconocida. Se incluyeron intencionalmente 40 mujeres y 40 varones para investigar el rol patógeno de los genes ligados al X *CDKL5* y *ARX*.³⁴ Los autores detectaron mutaciones en el gen *CDKL5* en 5 mujeres y en 1 varón, mientras que la mutación en el gen *ARX* fue hallada en 3 de los varones.

Otro gen asociado a EE tempranas es el *STXBP1* ("Syntaxin binding protein 1"). En un estudio de 29 pacientes con síndrome de Ohtahara se encontraron mutaciones en este gen en 6 varones y 3 mujeres. Las características clínicas de los pacientes fueron: nacimiento normal a término con perímetro craneano normal. Las crisis iniciales fueron espasmos infantiles tempranos, generalmente precedidos por crisis tónicas breves. Siete pacientes evolucionaron con fenotipo clínico y electroencefalográfico de síndrome de West. La resonancia magnética cerebral (RMC) fue habitualmente normal, así como los estudios neurometabólicos y cromosómicos.³⁵ Los autores concluyen que en su experiencia 1/3 de los individuos con EE infantil temprana presentan aberraciones en el gen *STXBP1*. En un estudio genético en niños con retardo mental grave se encontraron mutaciones de novo *STXBP1* en dos pacientes con epilepsias graves.³⁶ También se ha señalado que la aparición de temblor generalizado después del primer año de vida puede ser orientador para el diagnóstico de EE relacionada con el *STXBP1*.³⁷

En un trabajo sobre descubrimientos genéticos recientes en pacientes con síndrome de Ohtahara,³⁸ se agrega una alteración en el gen *SLC25A22*, que podría explicar los fenotipos de síndrome de Ohtahara asociados a anomalías mitocondriales comunicadas en la bibliografía. Este fenotipo particular presenta mioclonías erráticas y crisis motoras focales de inicio en los primeros días de vida, con EEG de paroxismo-supresión que dura muchos meses. Los lactantes tienen hipotonía y

retardo mental profundo. Las imágenes cerebrales muestran atrofia cerebral. Los autores señalan, además, las diferencias entre síndrome de Ohtahara y encefalopatía mioclónica temprana, aunque realmente éstas son sutiles.

Existe una EE temprana con características clínico-electroencefalográficas particulares, la epilepsia con crisis parciales migratorias de la infancia, que comienza en los primeros meses de vida y es muy refractaria a las medicaciones.³⁹ Aparece durante los 6 primeros meses de vida con crisis focales migratorias, combinadas con descargas multifocales en el electroencefalograma ictal y deterioro psicomotor progresivo.⁴⁰ En 2006 se hizo una búsqueda de mutaciones en varios genes dependientes del voltaje con resultado negativo,⁴¹ pero recientemente se han publicado dos hallazgos distintos: mutaciones en el gen *SCN1A* (el mismo asociado con el síndrome de Dravet) en un paciente⁴² y una delección homocigota del cromosoma 20p13, heredada en un probando de padres consanguíneos. El gen comprometido fue el *PLCB1*.⁴³

Desde hace algunos años se conoce la asociación de epilepsias benignas con genes determinados. El cuadro más clásico lo constituyen las convulsiones familiares neonatales benignas relacionadas con mutaciones en los genes *KCNQ2* y *KCNQ3*. Para demostrar la complejidad de las relaciones genotipo-fenotipo en las personas con mutaciones génicas se ha presentado una investigación en busca de mutaciones en los genes *KCNQ2* y *KCNQ3* en 80 pacientes con EE de inicio neonatal o infantil temprano sin etiología identificada. Se hallaron mutaciones en el *KCNQ2* en 8 pacientes, 6 de ellas de novo. Todos los recién nacidos presentaron crisis refractarias con componente tónico desde la primera semana de vida. En general, las crisis cedieron antes de los 3 años de edad, pero los niños tenían ya marcado retraso psicomotor. Las RMC iniciales mostraron intensidades peculiares en los ganglios basales y el tálamo, que posteriormente desaparecieron.⁴⁴ Los autores señalan que la búsqueda de mutaciones en el gen *KCNQ2* debiera incluirse en el estudio de los pacientes con crisis neonatales refractarias de etiología no determinada.

Recientemente se ha identificado que mutaciones en otro gen, el *PRRT2* ("proline-rich-transmembrane protein"), son la causa del síndrome de convulsiones benignas del lactante con disquinesia paroxística kinesigénica.⁴⁵ Más aun, mutaciones en el mismo gen son compartidas en pacientes con este síndrome y migraña o migraña hemipléjica familiar.⁴⁶

Estos ejemplos señalan un concepto importante en la interpretación de las relaciones genotipo-fenotipo en las epilepsias:

1. Mutaciones en un mismo gen pueden provocar distintos síndromes epilépticos, desde los más benignos hasta las EE.
2. Un síndrome epiléptico puede ser provocado por mutaciones en distintos genes.

Convulsiones neonatales

En recién nacidos con convulsiones que no responden al tratamiento habitual, se debe pensar en dos condiciones raras, la *epilepsia piridoxino-dependiente* y las *crisis piridoxal fosfato-dependientes*.^{47,48} Orientan al diagnóstico crisis multifocales y sacudidas mioclónicas generalizadas prolongadas asociadas a movimientos oculares anormales y muecas faciales. Existen herramientas genéticas y bioquímicas diagnósticas, pero el tiempo que llevaría hacer esos estudios implica riesgo y, por lo tanto, corresponde iniciar cuanto antes la administración de piridoxina (100 mg IV y se continúa con 30 mg/kg/día durante 3 días), y si no hay respuesta, de piridoxal fosfato a la dosis de 30 mg/kg/día.⁴⁹ El tema de la epilepsia piridoxino-dependiente es más complejo aún pues se incluye otro cuadro similar, las crisis que responden al ácido fólico. Sin embargo, en los últimos años se han hallado marcadores biológicos que ayudaron al diagnóstico, y también se demostró que la epilepsia piridoxino-dependiente y las crisis que responden al ácido fólico son idénticas.^{50,51} Los marcadores citados son los niveles elevados de ácido pipercolico en suero y líquido cefalorraquídeo, y las concentraciones elevadas de semialdehído alfa-aminoadípido en orina y suero. Se han identificado mutaciones en el gen *ALDH7A* como responsables de los fenotipos bioquímico y clínico,⁵² y se han presentado casos atípicos de epilepsia piridoxino-dependiente que requirieron la adición de ácido fólico (3-5 mg/kg/día durante 3 días) para el control de las crisis.⁵¹ (Figura 2).

Otro síndrome que presenta EE grave de origen neonatal es el *DEND* ("Developmental Delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes"). Se debe a una mutación en *Kir6.2*, una subunidad del canal K_{atp} .⁵³

Deficiencias en transportadores cerebrales

Un campo en permanente progreso es el de las deficiencias en transportadores cerebrales. Su sintomatología clínica es variada, pero señalo aquí los fenotipos que incluyen EE de inicio en el primer año de vida. El ejemplo más clásico es la deficiencia en *GLUT1* que incluye distintos tipos

de crisis y síndromes epilépticos en el primer año de vida.⁵⁴ Si bien se conoce el gen *SLC2A1* responsable de la deficiencia en el transportador de glucosa de tipo 1, el diagnóstico de la enfermedad se puede efectuar si se detectan niveles bajos de glucosa en el líquido céfalo-raquídeo (LCR), en comparación con la relación habitual de glucosa en LCR y en sangre. Este hallazgo es suficiente para indicar tempranamente una dieta cetógena en dichos pacientes.

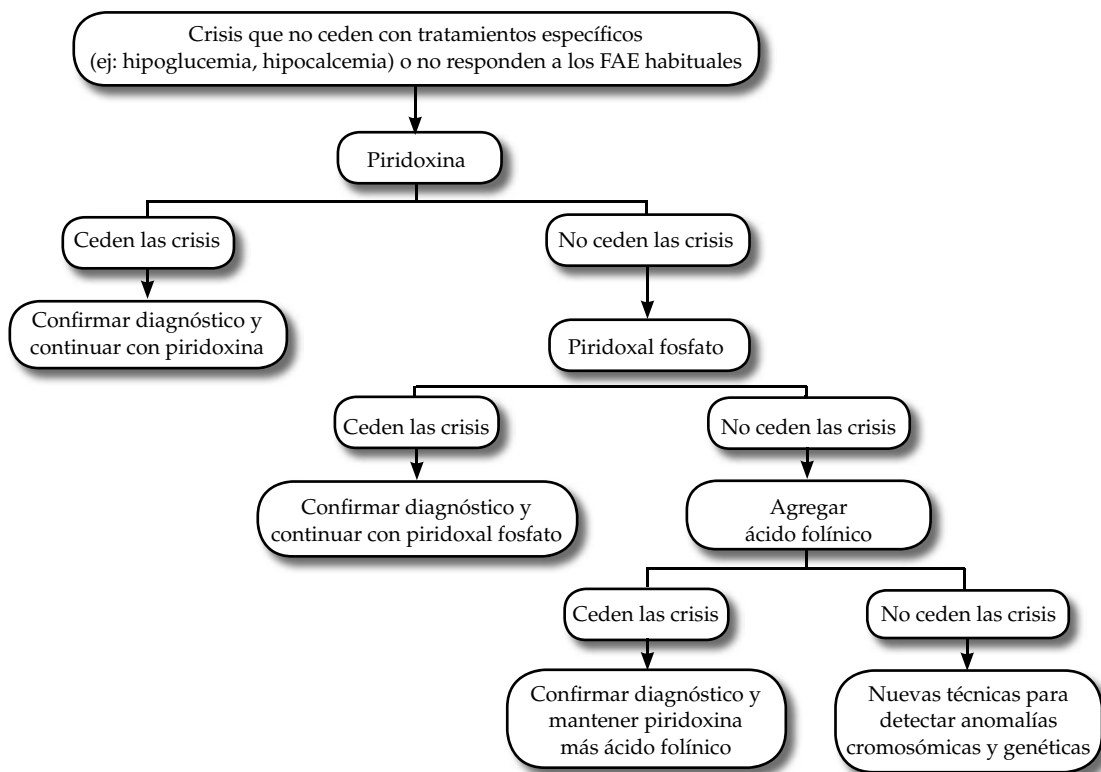
La deficiencia en transportadores cerebrales de folato se asocia con convulsiones tempranas y refractarias. Por esa razón se indica el uso de ácido folínico en los bebés con convulsiones refractarias que no se controlan con piridoxina. La punción lumbar revela concentraciones bajas de 5-metiltetrahidrofolato (MTHF). Una causa de esta deficiencia de folato son las mutaciones en el *FOLR1*.^{55,56} La deficiencia de folato cerebral está asociada con niveles bajos de MTHF en el líquido céfalo-raquídeo con niveles de folato normales en sangre. En este cuadro, los síntomas neuroló-

gicos son muy variados y comienzan entre los 4 y 6 meses de edad.⁵⁷

Encefalopatías mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales también pueden provocar epilepsias graves en lactantes. Mutaciones en el *POLG1* (*polimerasa γ*) producen manifestaciones muy variadas.⁵⁸ En un estudio de 136 niños con sospecha de encefalopatía mitocondrial se hallaron mutaciones en el *POLG1* en 7 pacientes con epilepsia refractaria. Cuatro de ellos habían fallecido tras la medicación con valproato de sodio;⁵⁹ exhibían un cuadro compatible con diagnóstico de síndrome de Alpers con compromiso hepático o sin él. En otro trabajo, se llega a plantear la necesidad de practicar la prueba de *POLG1* en el ADN antes de instituir tratamiento con ácido valproico en niños con crisis refractarias con estatus epiléptico o sin él.⁶⁰ Este concepto surgió en los autores del análisis de 4 pacientes con hepatotoxicidad inducida por ácido valproico. Parece poco práctico el criterio por la rareza

FIGURA 2. Algoritmo de tratamiento de convulsiones en recién nacidos



del hallazgo de esta mutación en niños con EE, excepto en los casos con síndrome de Alpers. En una reciente revisión de 76 pacientes con enfermedad mitocondrial se registraron crisis epilépticas en 46 de ellos, de las cuales 30 ocurrieron en niños menores de un año.⁶¹ Es importante señalar que las crisis epilépticas se observaron no solo en los casos de enfermedades mitocondriales sindromáticas (por ej. síndrome de Leigh), sino también en las no sindromáticas. Por otra parte, desde el punto de vista epileptológico, los autores observaron que muchos pacientes no cumplían con los patrones clínico-electroencefalográficos de EE tempranas reconocidas (por ej., síndrome de Ohtahara, síndrome de West) sino que presentaban crisis motoras focales asociadas con focos espiculares múltiples en el EEG. Esto corresponde al denominado síndrome "MISF" ("*Multiple Independent Spike-Foci*"), aunque este no ha sido reconocido aún oficialmente.

Enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias del sistema nervioso central

En los últimos años se ha identificado mejor un grupo de enfermedades que pueden presentar convulsiones, en ocasiones refractarias a la medicación anticonvulsiva y que corresponden a procesos inflamatorios autoinmunitarios del sistema nervioso central (SNC). Son ejemplos los cuadros que presentan desmielinización inflamatoria aguda del SNC en niños ("*ADEM*", encefalomiелitis aguda desmielinizante), las encefalopatías inmuno-mediadas (encefalopatías con anticuerpos antirreceptores de NMDA) y las encefalopatías no encefalíticas asociadas con fiebre ("*FIRES*", *Febrile infection-related epilepsy syndrome*).⁶² Esta última reúne los criterios diagnósticos para encefalopatía epiléptica, y aún se desconocen los verdaderos mecanismos etiopatogénicos. Todas ellas pueden ocurrir en niños menores de dos años, pero la incidencia es mucho mayor después de esas edades.

Nuevos enfoques en el diagnóstico de las etiologías genéticas (y cromosómicas) de las epilepsias graves del lactante

El esquema mental de un neuropediatra para detectar la etiología de una ES del lactante ha cambiado significativamente: sigue siendo válido pensar en factores exógenos prenatales o perinatales y adjudicarles valor patológico cuando fueron evidentes, en especial si se asocian al cuadro clínico de encefalopatías tempranas asociadas habitualmente a lesiones visibles en los estudios de imágenes cerebrales. En función del tratamiento, cuando no existieron infecciones prenatales

ni factores perinatales (como hipoxia, isquemia, hemorragias cerebrales, hipoglucemia, hipocalcemia, traumatismos tempranos y otros) se hace indispensable pensar en los errores congénitos del metabolismo que pueden producir crisis epilépticas desde el nacimiento o en los primeros años de la vida.⁴⁷ Obviamente, existen casos en que reconocemos un fenotipo físico, o conductual, o clínico-electroencefalográfico que nos orienta hacia determinadas anomalías cromosómicas o génicas y allí se plantean los estudios específicos para confirmar los diagnósticos. En este abordaje, estudios de citogenética molecular están reemplazando rápidamente al cariotipo convencional, aun con alta resolución, debido al incremento significativo de defectos cromosómicos hallados mediante estos procedimientos. Antes, las técnicas de alta resolución con bandeado G y la hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por su sigla en inglés) permitieron una mejor sensibilidad para la detección de pequeñas aberraciones en regiones cromosómicas predeterminadas y su asociación con distintos síndromes epilépticos.⁶³ El cariotipo molecular implica la evaluación del contenido y la estructura cromosómicos mediante la hibridación del ADN, en lugar de la observación directa de los cromosomas al microscopio. Se detectan así desbalances provocados por deleciones o adiciones de ADN, aunque no se detectan traslocaciones recíprocas equilibradas o inversiones balanceadas.⁶⁴ En este momento, la principal herramienta para el abordaje de los estudios en busca de mutaciones en el ADN o de anomalías microcromosómicas es la Hibridación Genómica Comparativa con *Array* (*Array-CGH*).⁶⁴ Actualmente, este procedimiento incluye el estudio de CNVs (sigla en inglés de variaciones en el número de copias) en regiones que podrían corresponder a loci genéticamente vinculables con la enfermedad de base.

CONCLUSIONES

Las epilepsias graves del lactante pueden adoptar el patrón clínico-electroencefalográfico de las EE conocidas (encefalopatía mioclónica temprana, síndrome de Ohtahara, convulsiones parciales migratorias malignas del lactante, síndrome de West, síndrome de Dravet, estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas),² o bien pueden presentar crisis y anormalidades en el EEG menos típicas, pero que son refractarias a los FAE y se asocian con un deterioro psicomotor. Las etiologías son muy variadas: lesiones cerebrales isquémicas, anóxicas, traumáticas, por infecciones cerebrales prenatales o posnatales, malformacio-

nes del desarrollo cerebral (que pueden ser genéticamente determinadas), errores congénitos del metabolismo, anomalías cromosómicas, alteraciones genéticas, etc.

El rótulo de “etiologías genéticas asociadas con epilepsias graves (ES) del lactante” en esta actualización, comprende entonces a muchas de las malformaciones del desarrollo cerebral, a las neuroectodermosis, a los errores congénitos del metabolismo (incluidas las encefalopatías mitocondriales), a las enfermedades cromosómicas y alteraciones génicas. En realidad, el interés particular es enfatizar la existencia de un número de lactantes con epilepsias graves, con manifestaciones sindromáticas encuadrables dentro de las clasificaciones de las EE o sin ellas, que se inician en los dos primeros años de la vida y en quienes se han descartado las etiologías habituales por el hallazgo de RMC normales o sin cambios significativos, de estudios neurometabólicos negativos y de cariotipos de alta resolución normales. Es en ellos donde habría que aplicar las nuevas técnicas de estudio, muchas de las cuales aún no están disponibles en nuestro medio. De todos modos, en la actualidad, este abordaje implica identificar el fenotipo clínico y practicar la Hibridación Genómica Comparativa con Array (Array-CGH) para identificar las variaciones en el número de copias en el genoma y también la “long-range polymerase chain reaction” para delinear el punto de delección hallado mediante “Array-CGH”. La secuenciación de los genes buscados es parte importante del estudio. Ya hemos mencionado los ejemplos de ES y EE tempranas de origen en el período neonatal o en los dos primeros años de vida, en las cuales podemos iniciar un tratamiento aun sin contar con los diagnósticos etiológicos definitorios (Figura 2).

Finalmente, sigue válido el concepto de que “mutaciones en un mismo gen pueden provocar distintos síndromes epilépticos, desde los más benignos hasta las epilepsias graves y que un síndrome epiléptico puede ser provocado por mutaciones en distintos genes”. ■

Agradecimiento

A la doctora Claudia Arberas, por su cuidadosa revisión de los aspectos del trabajo relacionados con la genética.

BIBLIOGRAFÍA

- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803.
- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47(9):1558-68.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, 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(4):676-85.
- De Coriat LF, Fejerman N. Epilepsia en fexión generalizada en niños con trisomía 21 (mongolismo). Premio “Bernardo E. Sas” otorgado por la Sociedad Argentina de Pediatría. *La Semana Médica* 1969. Págs.493-500.
- Bahi-Buisson N, Eisermann M, Dulac O. Down Syndrome. En: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (eds.) *The causes of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge Medicine; 2011. Págs.265-71.
- Caraballo R, Cersósimo R, Garro F, Kessler K, et al. Infantile spasms in Down syndrome: A good response to vitamin B6. *J Pediatr Neurol* 2004;2(1):15-9.
- Caraballo R, Fejerman N. Pyridoxine-dependent epilepsy, S. Gilman, Editor MedLink Neurology. San Diego: Medlink Corporation; 2009.
- Bahi-Buisson N, Guttierrez-Delgado E, Souff et C, Río M, et al. Spectrum of epilepsy in terminal 1p36 deletion syndrome. *Epilepsia* 2008;49(3):509-15.
- Fejerman N. Fenotipos conductuales. En: Fejerman N (ed.). *Trastornos del desarrollo en niños y adolescentes*. Buenos Aires: Editorial Paidós; 2010. Págs.269-80.
- Cersosimo R, Caraballo R, Espeche A, Cassar L, et al. Angelman syndrome: the electroclinical characteristics in 35 patients. *Rev Neurol* 2003;37(1):14-8.
- Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, et al. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* 1997;48(4):1081-6.
- Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009;72(3):273-81.
- Pong W, Pal DK, Chung WK. Developments in molecular genetic diagnostics: an update for the pediatric epilepsy specialist. *Pediatr Neurol* 2011;44(5):317-27.
- Paciorkowski AR, Thio LL, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2011;45(6):355-67.
- Mastrangelo M, Leuzzi V. Genes of early-onset epileptic encephalopathies: from genotype to phenotype. *Pediatr Neurol* 2012;46(1):24-31.
- Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):3-9.
- Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):72-5.
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46(9):1539-44.
- Caraballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1):S231-8.
- Caraballo RH, Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):79-82.
- Claes L, Ceulemans B, Audenaert D, Smets K, et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003;21(6):615-21.
- Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68(6):1327-32.
- Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, Suls A, et al. The genetics of Dravet syndrome. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl 2):24-9.
- Dravet C, Guerrini R. Topics in Epilepsy: Dravet syndrome. John Libbey Eurotext: Montrouge; 2011.

25. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE, Dibbens L. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009;31(5):394-400.
26. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, et al. Genetic testing in the epilepsies-report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010;51(4):655-70.
27. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5(2):e1000381.
28. Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D., et al. Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia* 2011;52(7):1251-7.
29. Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, et al. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol* 2000;47(5):670-9.
30. Jacob FD, Ramaswamy V, Andersen J, Bolduc FV. Atypical Rett syndrome with selective FOXP1 deletion detected by comparative genomic hybridization: case report and review of literature. *Eur J Hum Genet* 2009;17(12):1577-81.
31. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddart N, Rio M, et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia* 2008;49(6):1027-37.
32. Stromme P, Sundet K, Mork C, Cassiman JJ, et al. X linked mental retardation and infantile spasms in a family: new clinical data and linkage to Xp11.4-Xp22.11. *J Med Genet* 1999;36(5): 374-8.
33. Guerrini R, Marini C. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome. En: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R (eds.) *The causes of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge Medicine; 2011. Págs.119-34.
34. Sartori S, Polli R, Bettella E, Rossato S, et al. Pathogenic role of the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 and aristalless-related homeobox genes in epileptic encephalopathy of unknown etiology with onset in the first year of life. *J Child Neurol* 2011; 26(6):683-91.
35. Saitsu H, Kato M, Shimono M, Senju A, et al. Association of genomic deletions in the STXBP1 gene with Ohtahara syndrome. *Clin Genet* 2012;81(4):399-402.
36. Hamdan FF, Piton A, Gauthier J, Lortie A, et al. De novo STXBP1 mutations in mental retardation and nonsyndromic epilepsy. *Ann Neurol* 2009;65(6):748-53.
37. Mignot C, Moutard ML, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. STXBP1-related encephalopathy presenting as infantile spasms and generalized tremor in three patients. *Epilepsia* 2011;52(10):1820-7.
38. Pavone P, Spalice A, Polizzi A, Parisi P, et al. Ohtahara syndrome with emphasis on recent genetic discovery. *Brain Dev* 2012;34(6):459-68.
39. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36(10):1017-24.
40. Caraballo RH, Fontana E, Darra F, Cassar L, et al. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical patterns in 17 patients. *J Child Neurol* 2008;23(5):497-506.
41. Coppola G, Veggiotti P, Del Giudice EM, Bellini G, et al. Mutational scanning of potassium, sodium and chloride ion channels in malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2006;28(2):76-9.
42. Carranza Rojo D, Hamiwka L, McMahon JM, Dibbens LM, et al. De novo SCN1A mutations in migrating partial seizures of infancy. *Neurology* 2011;77(4):380-3.
43. Poduri A, Chopra SS, Neilan EG, Christina Elhosary P, et al. Homozygous PLCB1 deletion associated with malignant migrating partial seizures in infancy. *Epilepsia* 2012. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03538.x.
44. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, Audenaert D, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71(1):15-25.
45. Lee HY, Huang Y, Bruneau N, Roll P, et al. Mutations in the novel protein PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep* 2012;1(1):2-12.
46. Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, Massacrier A, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology* 2012.
47. Ficiocioglu C, Bearden D. Isolated neonatal seizures: when to suspect inborn errors of metabolism. *Pediatr Neurol* 2011;45(5):283-91.
48. Caraballo R, Garro F, Cersosimo RC, Buompadre C, et al. Pyridoxine dependence: the importance of the clinical diagnosis and early treatment. *Rev Neurol* 2004;38(1):49-52.
49. Schmitt B, Baumgartner M, Mills PB, Clayton PT, et al. Seizures and paroxysmal events: symptoms pointing to the diagnosis of pyridoxine-dependent epilepsy and pyridoxine phosphate oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(7):e133-42.
50. Gallagher RC, Van Hove JL, Scharer G, Hyland K, et al. Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2009;65(5):550-6.
51. Segal B, Grinspan ZM, Mandel AM., Gospe SM Jr. Biomarkers aiding diagnosis of atypical presentation of pyridoxine-dependent epilepsy. *Pediatr Neurol* 2011;44(4):289-91.
52. Mills PB, Footitt EJ, Mills KA, Tuschl K, et al. Genotypic and phenotypic spectrum of pyridoxine-dependent epilepsy (ALDH7A1 deficiency). *Brain* 2010; 133(Pt 7):2148-59.
53. Shimomura K. The K(ATP) channel and neonatal diabetes. *Endocr J* 2009;56(2):165-75.
54. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: Epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03592.x.
55. Ramaekers VT, Blau N. Cerebral folate deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(12):843-51.
56. Mangold S, Blau N, Opladen T, Steinfeld R, et al. Cerebral folate deficiency: a neurometabolic syndrome? *Mol Genet Metab* 2011;104(3):369-72.
57. Gordon N. Cerebral folate deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(3):180-2.
58. Nguyen KV, Ostergaard E, Ravn SH, Balslev T, et al. POLG mutations in Alpers syndrome. *Neurology* 2005;65(9):1493-5.
59. Isohanni P, Hakonen AH, Euro L, Paetau I, et al. POLG1 manifestations in childhood. *Neurology* 2011; 76(9): 811-5.
60. Saneto RP, Lee IC, Koenig MK, Bao X, et al. POLG DNA testing as an emerging standard of care before instituting valproic acid therapy for pediatric seizure disorders. *Seizure* 2010;19(3):140-6.
61. Lee HF, Chi CS, Tsai CR, Chen CH. Epileptic seizures in infants and children with mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 2011;45(3):169-74.
62. Dale RC, Vincent A. Inf ammatory and autoimmune disorders of the nervous system in children. *Clinics in Developmental Medicine*. Londres: Mac Keith Press; 2010.
63. Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia* 2002;43(2):127-40.
64. Mulley JC, Mefford HC. Epilepsy and the new cytogenetics. *Epilepsia* 2011;52(3):423-32.