

ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS GENÉTICAS DE INICIO EN LOS PRIMEROS 4 AÑOS DE VIDA: SERIE DE CASOS.

Manuel Alberto Macero Quevedo (1). Karellys Moreno Arias (1).
Guilca Contreras (2) Carmen Alicia Pazo Alcalá. (2)

Recibido: 20/02/24
Aceptado: 04/07/24

RESUMEN

Las epilepsias y las encefalopatías epilépticas de inicio en la primera infancia causan un impacto en los hitos del desarrollo por lo que la medicina de precisión hace imperante aclarar la etiología precozmente a través de la identificación genética. **Métodos.** Se revisaron de forma retrospectiva los antecedentes familiares, datos clínicos y genéticos, farmacológicos, EEG y de neuroimágenes a los que fueron sometidos los pacientes en los primeros 4 años de vida. Se incluyeron 12 pacientes (7 con variantes patógenas, 1 con variante probablemente patógena y 4 con variantes de significado desconocido) mediante la secuenciación del exoma. **Resultados.** Se encontró un mayor porcentaje asociado al debut con crisis clínicas de inicio focal y resistencia a los medicamentos en su seguimiento. Los hallazgos más frecuentes del examen neurológico fueron trastornos de la tonicidad muscular (hipotonía). La totalidad de la muestra presentó retraso global en el desarrollo. **Conclusión.** Las epilepsias genéticas de aparición temprana demuestran un espectro fenotípico y genotípico muy amplio, por lo que el reconocimiento clínico y genético de esta entidad facilita el diagnóstico y tratamiento temprano de la epilepsia.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (2): 73 - 77

Palabra Clave: epilepsia, exoma, encefalopatía, pediatría, genética.

GENETIC EPILEPTIC ENCEPHALOPATHIES WITH ONSET IN THE FIRST 4 YEARS OF LIFE: CASE SERIES.

SUMMARY

Epilepsies and epileptic encephalopathies that begin in early childhood cause an impact on developmental milestones. This is the reason for the importance of defining etiology through precision medicine and early genetic identification. **Methods.** Family history, clinical and genetic, pharmacological, EEG and neuroimaging data obtained during the patient's first 4 years were retrospectively registered. Twelve patients (7 with pathogenic variants, 1 with probably pathogenic variant, and 4 with variants of unknown significance) were included by exome sequencing. **Results.** A higher percentage of clonic seizures of focal onset and resistance to medications during follow-up were found associated with debut. The most frequent neurological examination finding was muscle tone disorders (hypotonia). All patients presented global developmental delay. **Conclusion.** Early-onset genetic epilepsies demonstrate a very broad phenotypic and genotypic spectrum, so clinical and genetic recognition of this entity facilitates early management.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (2): 73 - 77

Keywords: epilepsy, exome, encephalopathy, pediatrics, genetics.

INTRODUCCIÓN

El término Encefalopatía Epiléptica (EE) incluye varias entidades que cursan con frecuente actividad epileptiforme interictal que típicamente produce un impacto adverso en el desarrollo (1), causando enlentecimiento o retraso cognitivo y del comportamiento más allá de lo esperado para las lesiones de base. La epilepsia es una condición frecuente en todas las etapas de la niñez. Se reporta una incidencia de 130/100.000 casos nuevos/año, en los primeros meses de vida (1). Se clasifican en dos ejes: según el sitio de origen de

las crisis (generalizadas o parciales) y según la etiología (idiopáticas, criptogénicas, sintomáticas). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha propuesto la clasificación, definición y nomenclatura para designar los síndromes epilépticos de inicio en el período neonatal y los primeros dos años de vida (1,2), la cual incluye los síndromes autolimitados y las Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (EED), para hacer referencia a pacientes en los cuales la etiología y la gravedad de las crisis epilépticas o actividad eléctrica anormal, son responsables del deterioro cognitivo. El concepto de EED contempla que los niños se presentan con una epilepsia grave de inicio temprano, con compromiso del desarrollo cognitivo que podría ser atribuido tanto a la etiología como a los efectos adversos de la actividad epiléptica anormal (3). Los avances tecnológicos, en particular con la disponibilidad de técnicas de secuenciación de nueva generación, han llevado la secuenciación del exoma (ES) y del genoma (GS) a los clínicos, lo que permite la identificación de un número creciente de genes relacionados con la epilepsia. Hoy en día, se han identificado más de 500 genes relacionados con la epilepsia (4). Sin embargo, varios casos muestran variantes de significado incierto (VUS)

- (1) Residente de postgrado de pediatría, Centro Médico Docente La Trinidad. ORCID: 0009-0002-2782-9903.
 (1) Residente de postgrado de pediatría ORCID: 0000-0002-8462-240X
 (2) Pediatra Puericultor – Neuropediatra. Departamento de Neuropediatría, Centro Médico Docente La Trinidad. ORCID: 0009-0002-2782-9903
 (2) Pediatra Puericultor – Neuropediatra. Departamento de Neuropediatría, Centro Médico Docente La Trinidad. ORCID: 0000-0002-7270-425X

Autor corresponsal: Manuel Macero.
Teléfono: +58-4125235484. E-mail: dr.manuelmacero@gmail.com

y no siempre es posible identificar variantes patogénicas probables (5,6), lo que deja algunos casos sin resolver. La conjunción de elementos como el deterioro cognitivo, que va más allá de lo esperado, debido a la actividad epiléptica farmacorresistente, acompañado de retraso, detención o regresión del desarrollo con registro electroencefalográfico y resonancia magnética cerebral (RMC) normales desde la niñez temprana, debería despertar la sospecha del diagnóstico oportuno para orientar un tratamiento adecuado e influir de manera positiva en el pronóstico del paciente. Esto subraya la importancia de sensibilizar sobre la determinación genética de la epilepsia. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la asociación entre las encefalopatías epilépticas y las mutaciones genéticas en pacientes que acuden a la consulta de neupediatria del Centro Médico Docente La Trinidad durante el período comprendido entre enero 2019 hasta septiembre 2024.

METODOS.

La muestra incluyó: 1) pacientes pediátricos con inicio de crisis epilépticas con edades comprendidas entre los 0 y los 4 años. 2) pacientes que requirieron hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, quienes a pesar de recibir tratamiento para su diagnóstico de ingreso, persistían con crisis epilépticas y 3) pacientes con diagnóstico de encefalopatía epiléptica en quienes se realizó la secuenciación de nueva generación. Fueron excluidos los pacientes pediátricos con edades de inicio de las crisis epilepsias después de los 4 años y 1 día de vida, pacientes con diagnóstico de encefalopatía epiléptica sin secuenciación de nueva generación y pacientes con diagnóstico de encefalopatía epiléptica con secuenciación de nueva generación sin determinación de una variante genética. Se revisaron las historias clínicas y se registraron los siguientes datos: edad de inicio de las crisis, hallazgos descriptivos del examen neurológico tanto al inicio como en el seguimiento, antecedentes familiares de epilepsia, farmacos utilizados, hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen, tanto al inicio como posterior al diagnóstico genético. La determinación genética se realizó en la totalidad de la muestra por secuenciación del exoma. Se construyó una base de datos en el programa Excel y se procesaron los datos mediante el programa REDCAP. Se aplicaron métodos de estadística descriptiva e inferencial. Las asociaciones fueron evaluadas a través de pruebas de correlación lineal de Pearson o del coeficiente de correlación de Spearman como medida no paramétrica de la correlación de rango (dependencia estadística del ranking entre dos variables), según la naturaleza de la variable.

RESULTADOS.

1. Hallazgos genéticos.

En total, se reportan 12 casos (7 niñas y 5 niños) con una

variedad de epilepsias genéticas o EED con inicio dentro de los primeros 4 años. La edad media de inicio de la epilepsia fue de 8,1 meses (rango de 0 a 48 meses).

En siete pacientes (85 %) se identificó una variante patógena (P), en uno (8 %), una variante probablemente patógena (LP) y en cuatro (33 %) se identificó una VUS. Entre los pacientes con P o LP distinguimos entre condiciones monogénicas cromosómicas (3 pacientes) y anomalías inciertas cromosómicas (2 pacientes). En los pacientes que presentaron condiciones monogénicas cromosómicas se encontró la delección del brazo largo del cromosoma 7 en un paciente, homocigosis en un paciente y heterocigosis en tres pacientes). (Tabla 1).

2. Prueba genética.

En la totalidad de los pacientes, se logró el diagnóstico mediante técnicas de secuenciación de nueva generación (exoma), realizado a la edad media de 69,7 meses (5,8 años con un rango de 7 meses a 9 años)

3. Condiciones monogénicas.

En este grupo, 4 pacientes portaban variantes P, mientras que 1 tenía una variante LP. El grupo funcional más grande de variantes de un solo gen (6 pacientes; 55 %) estuvo representado por genes que codifican proteínas: ATP11C (1 paciente), SPATA5 (1 paciente), PRP12 (1 paciente), CDKL5 (1 paciente), MECP2 (1 paciente), IRF2BPL (1 paciente). Tabla 1, seguido de los genes que codifican canales iónicos (27 %): SCN1A (2 pacientes), CACNA1A (1 paciente); en porcentajes iguales (9 %) se determinaron los genes que tienen como función la transcripción genética: KMT2C y transportadores de ATPasa: ATP1A3. (Tabla 2).

4. Hallazgos familiares.

En el mayor porcentaje de los pacientes (9/12, 75 %), los

Tabla 1.
Características demográficas y genéticas de los pacientes.

Sexo	Edad inicio de crisis meses)	Tipo de secuenciación	Gen identificado	Patogenia
F	2	Exoma	SCN1A	LP
F	2	Exoma	KMT2C	P
M	5	Exoma	ATP11C	VUS
M	4	Exoma	SPATA5	VUS
M	2	Exoma	ATP1A3	P
M	7	Exoma	PRP12	VUS
F	7	Exoma	CDKL5	P
F	3	Exoma	SCN1A	P
F	2	Exoma	CACNA1A	VUS
M	1	Exoma	IRF2BPL	P
F	4	Exoma	MECP2	P
F	4	Exoma	WDR26	P

*Leyenda: F: femenino, M: masculino, LP: probablemente patógeno, P: patógeno, VUS: incierto.

antecedentes familiares fueron negativos para enfermedades neurológicas. El restante 25 % se vio representado por historia de epilepsia en familiares de cuarto grado. Como un hallazgo incidental destacó que 2/12 pacientes tenían historia de consanguinidad entre familiares de segundo grado (padres y abuelos).

5. Inicio de las crisis.

El mayor porcentaje del tipo de crisis de inicio fue focal (7/12, 58 %). De estos 7 pacientes se expresaron en crisis clónicas (4 pacientes), espasmos epilépticos (1 paciente), espasmos tónicos (1 paciente) y crisis tónicas (1 paciente). Los restantes 5/12 pacientes (42 %) tuvieron crisis de inicio generalizado, expresadas en tónicas (2 pacientes), tónica-clónica-

ca (2 pacientes) y ausencias (1 paciente) (Tabla 3). Finalmente, 2/12 (17 %) debutaron con crisis febres y 9/12 (82 %) en contexto afebril.

6. Inicio y seguimiento de los fármacos anticrisis.

La media de presentación de las crisis al inicio correspondió a un intervalo diario de 20 crisis/día, este patrón se modificó posterior al diagnóstico e intervenciones farmacológicas precisas a 3,5 crisis/mes. Otro dato de relevancia es el número de fármacos indicados previos a el diagnóstico genético evidenciándose en una media de inicio de 3 fármacos crisis reduciéndose a una media en el seguimiento de 1,8 fármacos (Tabla 4).

7. Patrón de electroencefalograma (EEG) al inicio y seguimiento.

Los patrones electroencefalográficos al inicio y durante el seguimiento se muestran en la Tabla 5.

8. Examen neurológico.

En la totalidad de los pacientes el examen neurológico fue anormal. Los hallazgos del examen físico neurológicos más frecuentes fueron los relacionados con el tono muscular anormal: (hipotonía) 57,1 %, asociada con los genes: SCN1A, KMT2C, SPATA5, ATP1A3, CACNA1A, IRF28P2, MECP2, WDR26), microcefalia (14,2 %) con los genes PRR12 y WDR26, anomalías de la marcha (ataxia) 7,4% con el gen ATP11C, hipoacusia neurosensorial (7,4 %) con el gen ATP11C, disminución de la agudeza visual (7,4 %) con el gen CDKL5) e hipertonía (7,4 %) con el gen WDR26. Todos los pacientes presentaron retardo global del desarrollo.

9. Hallazgos de neuroimagen al inicio.

Los hallazgos en la resonancia magnética cerebral fueron los siguientes: normales en siete pacientes (59 %), genes: SCN1A, ATP13, CDKL5, IRF28P2, CACNA1A, MECP2, hipoplasia del cuerpo calloso y atrofia cortical en dos pacientes (17 %), genes: KMT2C, PRR12, hipoplasia de cuerpo calloso en un paciente (8 %), gen: WDR26, atrofia cortical gen: SPATA5 y disminución del volumen del hemisferio cerebral izquierdo en un paciente (8 %), gen ATP11C.

DISCUSIÓN.

En 2017, la ILAE propuso una revisión de las clasificaciones anteriores para las crisis epilépticas y las epilepsias. Esta última clasificación incorpora seis posibles categorías etiológicas en una taxonomía: genética, estructural (que puede ser congénita o adquirida), metabólica, inmune, infecciosa y desconocida (7). La ILAE incluyó diez síndromes epilépticos con etiología genética reconocida, según la edad de comienzo entre ellos Síndrome Ohtahara, Síndrome de West, Síndrome de Doose, Síndrome de Dravet (8). La epilepsia es la enfermedad neurológica que se presenta con mayor frecuencia en el rango de edad pediátrica, destacando comúnmente su inicio en la primera infancia (9) tal como se reporta en el presente estudio.

Tabla 2.
Funciones celulares de los genes causantes.

Funciones	Nombre del Gen
Canales de sodio	SNA1C (subunidad alfa del canal dependiente de voltaje de sodio)
Transcripción genética	KMT2C (lisina N-metil transferasa 2C)
Codificador de proteínas	ATP11C (fosfolípido ATPasa que transporta 11C), SPATA5 (espermatogénesis asociada a 5), MECP2 (proteína de la unión a metil-CpG2), PRR12 (prolina rica 12), CDKL5 (quinasa similar dependiente de ciclina 5), IRF2BPL (proteína similar a la unión al factor regulador de interferón 2), WDR26 (WD repetición de dominio 26).
Transporte de ATPasa	ATP1A3 (ATPasa Na+/K+ subunidad transportadora alfa 3)
Canales de calcio	CACNA1A (subunidad alfa del canal dependiente de voltaje de calcio)

Fuente: National Library of Medicine. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=gen>

Tabla 3.
Inicio de las crisis epilépticas asociadas a genes.

Inicio	Tipo de crisis	Genes asociados
Focal	Clónicas	SCN1A, ATP1A3, PRR12, MECP2
	Espasmos	ATP11C, WDR26
	Tónicas	SPATA5
	Atónica	ATP1A3
Generalizado	Tónico	KMT2C, IRF28P2
	Tónico-Clónico	CDKL5, CACNA1A
	Ausencias	ATP1A3

Las clasificaciones de las EE de inicio neonatal e infantil deben ser de conocimiento rutinario del pediatra. La evolución y pronóstico de estas entidades epilépticas dependen de la edad de presentación, de las comorbilidades, de la rapidez con que se selecciona el tratamiento adecuado y especialmente de la etiología. La determinación de esta última, gracias a las técnicas modernas moleculares permite elegir el mejor medicamento anticrisis para cada paciente, evitando aquellos que pudiesen tener efectos adversos específicos para ciertos tipos, supliendo un error metabólico o identificando tempranamente lesiones estructurales indicativas de cirugía de epilepsia que mejoren el pronóstico y el curso de estas enfermedades (1,2). En vista de que un mismo síndrome epiléptico puede responder a varias mutaciones genéticas, se destaca la valoración de la importancia del estudio del exoma en el reconocimiento diagnóstico de las EE y EED. La totalidad de la muestra fue estudiada por secuenciación de exomas obteniéndose en la mayoría de ellos variantes patogenas o probablemente patogenas, lo cual no descarta su patogenicidad.

Los pacientes pueden presentar diferentes tipos de crisis, incluyendo estados epilépticos y aunque algunas encefalopatías podrían no tener una alta tasa de eventos ictales, es frecuente que el deterioro sea mayor en períodos de frecuentes crisis con resistencia a los tratamientos farmacológicos. En la presente investigación, el mayor porcentaje de las crisis iniciales fueron las focales y clónicas, seguido de crisis generalizadas tónicas y tónico-clónicas.

Muchos de los pacientes tienen causas estructurales y metabólicas pero los avances recientes en genética han permitido encontrar bases moleculares que permiten dirigir mejor el tratamiento. Es fundamental no solo detener las crisis para evitar el deterioro sino conocer la etiología, evitando medicamentos que pueden empeorar un cuadro como en el caso de la carbamazepina y la oxcarbazepina en mutaciones con pérdida de la función del canal de sodio que se presenta en la mutación de la

subunidad alfa 1 del canal del sodio (SCN1A) del síndrome de Dravet (8). En casos de esta mutación, más bien se deben seleccionar medicamentos como el stiripentol o la fenfluramina, o los disponibles en Venezuela (valproato, levetiracetam, clobazam y topiramato). Fue relevante el hallazgo de la disminución del número de fármacos requeridos por los pacientes posterior al diagnóstico preciso que conllevó a la intervención farmacológica diana. Así mismo se vio una reducción en el número de crisis/día lo cual generaba un impacto

Tabla 4.
Fármacos asociados al inicio y seguimiento de epilepsias.

Gen	Inicio	Seguimiento
SCN1A	LEV, VPA, PB, OXC	CLB, VPA, LVT, STP
KMT2C	VPA, CNZ, LEV	VPA
ATP11C	LEV, VPA	LEV, VPA
SPATA5	CLB, LEV, CL, VGB, CNZ, TPM	CNZ, TPM
ATP1A3	OXC, LEV, VPA, PB, LTG, NZP	LEV, LTG, VPA, CNZ
PRR12	LEV, VPA, VBZ	LEV, VPA, VBZ, RPN
CDKL5	VPA, LEV, PB	VAP, LEV
CACNA1A	VPA, LTG	VPA, CLB, LTG
IRF28P2	VPA	VPA
MECP2	CLB, LEV, CL, VGB, CNZ, TPM	LEV, OXC, VPA
WDR26	LEV	VPA, OXC

*Leyenda: carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC), valproato (VPA), topiramato (TPM), clobazam (CLB), stiripentol (STP), clonazepam (CNZ), risperidona (RPN), vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), nitrazepam (NZP).

Tabla 5.
Patrón EEG asociados al inicio y seguimiento de epilepsias.

Gen	Inicio	Seguimiento
SCN1A	Normal	Normal
	Normal	Epileptiforme focal y generalizado
KMT2C	Epileptiforme focal	Normal
ATP11C	Normal	Epileptiforme multifocal + hipsarritmia
SPATA5	Epileptiforme multifocal	Normal
ATP1A3	Normal	Normal
PRR12	Patrón hípnicoinadecuado, registro de crisis focal en C4P4	Trazado de sueño inducido N3 con husos de sueño no bien estructurados
CDKL5	Normal	Epileptiforme focal y generalizado
CACNA1A	Normal	Epileptiforme generalizado
IRF28P2	Normal	Normal
MECP2	Normal	Epileptiforme multifocal
WDR26	Normal	Epileptiforme generalizado

no solo en la calidad de vida del paciente, sino también en la calidad de atención y disminución de los niveles de estrés de la familia cuidadora.

De la muestra evaluada la totalidad presentaba algún hallazgo de anormalidad en el examen físico neurológico, destacando los relacionados con el tono muscular que impacta la actividad motora. Ello concuerda con lo descrito dentro de las complicaciones neurológicas más frecuentes en los pacientes con epilepsias, las cuales abarcan desde los trastornos motores, los trastornos del tono muscular, las alteraciones del sueño y de conducta o irritabilidad. Esta presentación del paciente neurocomprometido con deformidades musculoesqueléticas, insomnio de conciliación y mantenimiento, con frecuentes despertares nocturnos o somnolencia diurna, espasticidad e hipotonía, lo convierte en un paciente con necesidades especiales.

En los últimos años, los equipos de pediatría de Venezuela están siendo testigos de un aumento creciente de las patologías crónicas complejas. Este cambio epidemiológico es debido principalmente a la mejoría en la supervivencia, en relación con los avances científicos y tecnológicos que permiten suplir las necesidades de estos pacientes (10, 11).

Las enfermedades neurodegenerativas son condiciones limitantes y complejas. El cuidado y seguimiento de estos pacientes debe ser pivotado por el pediatra, acompañado de un equipo multidisciplinario, teniendo como mano derecha al neurólogo y dependiendo de la complejidad de la patología, sumar a su equipo otras especialidades como nutrición y dietética, fisioterapia, terapia ocupacional y del lenguaje, psicología clínica y psicopedagogía. Es fundamental que, en la práctica actual, el pediatra se enfoque más hacia la atención preventiva del paciente con cuidados neuropaliativos, indicando un seguimiento temprano de los niños con EE, para implementar un sistema que traiga mejoras en la vida de los niños y sus familias con cuidados específicos según lo recomendado, en el momento del diagnóstico de la enfermedad (12).

La sensibilización de los pediatras hacia la aproximación de las EE con diagnóstico genético, les permitirá orientar y definir el diagnóstico lo más temprano y preciso posible. De esta manera se podrá instaurar un tratamiento precoz y oportuno que tendrá un impacto positivo en la disminución del retraso neuro psicológico y psiquiátrico en los pacientes pediátricos.

REFERENCIAS

1. Guerrero G. Encefalopatías epilépticas de inicio en recién nacidos y lactantes. *Medicina (Buenos Aires)* 2022;82(Supl. III): 13-18.
2. Appendino J. Encefalopatías epilépticas determinadas genéticamente. *Medicina (Buenos Aires)* 2019; 79 (Supl. III): 42-47.
3. Vildaurre J. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo. ¿Qué hay de nuevo? *Medicina (Buenos Aires)* 2023: 83: 63-68.
4. Weber YG, Biskup S, Helbig KL, Von Spiczak S, Lerche H. The role of genetic testing in epilepsy diagnosis and management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(8):739-750.
5. Rastin C, Schenkel LC, Sadikovic B. Complexity in genetic epilepsies: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19).
6. Brock DC, Abbott M, Reed L, Kammeyer R, Gibbons M, Angione K, et al. Epilepsy panels in clinical practice: Yield, variants of uncertain significance, and treatment implications. *Epilepsy Res.* 2023;193(107167):107167.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512-521.
8. Cavarani B, Spagnoli C, Caraffi SG, Cavalli A, Cesaroni CA, Cutillo G, et al. Genetic epilepsies and developmental epileptic encephalopathies with early onset: A multicenter study. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2). doi.org/10.3390/ijms25021248
9. López I, Varela X, Marca S. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013; 24(6) 915-927
10. Ribeiro M, Neves D. Palliative care and neurology: a path to neuropalliativism. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(5) Supl. 1):328-335. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S119.
11. Aguilera S, Gorría N, Jiménez B. Patología neurológica crónica compleja en Navarra Reunión Científica SVNP virtual. Iruñea-Pamplona. 2020. Bol S Vasco-Nav Pediatr 2020; 52:151-154.
12. Bacheladenski E, Santos do Carmo E. Cuidados paliativos em neurologia pediátrica. *Residência Pediátrica;* 2021.11(2). doi.org/10.25060/residpediatr