

Epilepsia focal benigna del lactante: un marcador EEG de buen pronóstico.

Sebastián Silva¹, José Zamora², Agustín Calvo³, Ricardo Caballero³, Diógenes Santos³, Gabriela Reyes³, Soledad de la Cerda³, Roberto Caraballo³

ABSTRACT

Introduction: Benign infantile seizures (BIS) are characterized by focal-onset seizures with or without secondary generalization, typically occurring in clusters, associated with normal test results (including the EEG) and a benign outcome. Other forms of BIS, such as “Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep (BIMSE)” have been described.

Objective: To depict three patients with diagnosis of benign infantile epilepsy with midline spikes and waves during sleep.

Method: We analyzed the clinical charts of three patients, with special emphasis on electroclinical features.

Results: During infancy, all three patients had focal-onset afebrile seizures, with secondary generalization in one of them. In two cases, the seizures were isolated, and they appeared in clusters in one case. In all the cases, the interictal sleep EEG showed low-voltage spikes and spikes and waves in the midline. Outcome has been favorable after two years of follow-up.

Conclusions: We believe that these three patients respond to this type of benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves, with a benign course and a good prognosis. In healthy infants with focal seizures, midline spikes during sleep should be sought.

Keywords: Benign infantile seizures, midline spikes and waves

RESUMEN

Introducción: Las Epilepsias benignas del lactante (EBL) se caracterizan por crisis de inicio focal, con o sin generalización secundaria, habitualmente agrupadas en “clusters”, con exámenes normales (incluido el EEG) y una evolución benigna. Se han descrito otras formas de EBL, como la “Epilepsia focal benigna del lactante con espigas y ondas en línea media durante el sueño”.

Objetivo: Presentar tres casos con epilepsia benigna del lactante con espigas en línea media durante el sueño.

Método: analizamos las historias clínicas de tres pacientes, con especial interés en los aspectos electroclínicos.

Resultados: los tres pacientes, durante el período de lactante, presentaron crisis afebriles de inicio focal, y en un caso con generalización secundaria. En dos casos, las crisis fueron aisladas, y en un caso fueron agrupadas. El registro EEG interictal en sueño mostró en cada caso espigas de bajo voltaje y espiga-onda en línea media. La evolución de los pacientes ha sido favorable, con un seguimiento de 2 años.

1. Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile.
2. Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Coquimbo, Coquimbo, Chile.
3. Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Recibido: 17-09-2018. Aceptado: 26-10-2018.

Conclusiones: Consideramos que los tres pacientes reportados corresponden a esta forma de epilepsia benigna del lactante con espigas y ondas en línea media, con un curso benigno y un buen pronóstico. En lactantes sanos con crisis focales, deberían buscarse de forma dirigida las espigas en línea media durante el sueño.

Palabras clave: Epilepsia benigna del lactante, espigas y ondas de línea media.

INTRODUCCIÓN

Las Epilepsias benignas del lactante (EBL) fueron reconocidas oficialmente por la “ILAE Task Force” sobre clasificación y terminología en el año 2001 (1), bajo los nombres de Convulsiones familiares y no familiares benignas del lactante. Ambas formas de epilepsia presentan características electro-clínicas similares, por lo que actualmente se piensa que corresponden a una misma entidad nosológica (2, 3, 4). Estas características incluyen la aparición de crisis de inicio focal, con o sin generalización secundaria, habitualmente agrupadas (“clusters”); éstas se presentan en lactantes sanos, con examen neurológico y neuroimágenes normales, EEG interictal normal y evolución benigna. Con el tiempo, se han descrito otras formas de EBL: convulsiones benignas del recién nacido-lactante, convulsiones benignas del lactante asociadas con gastroenteritis leve, y convulsiones benignas del lactante y coreoatetosis paroxística (5). También se ha avanzado en el reconocimiento de su heterogeneidad genética, identificando genes relacionados con canales de sodio (SCN2A), canales de potasio (KCNQ2 y KCNQ3, más frecuentes en las convulsiones neonatales) y el gen PRRT2 (5, 6).

En el año 2000, Capovilla y Beccaria (7) describieron un grupo de pacientes con características electroclínicas distintas de los casos antes reportados en la literatura, proponiendo la existencia de un nuevo síndrome de EBL bajo el término de “Epilepsia focal benigna del lactante y niñez temprana con espigas y ondas

de vértex durante el sueño”. La semiología ictal de estos pacientes incluía: detención del comportamiento con fijación de la mirada asociada, cianosis perioral, y raramente signos de focalización, automatismos o generalización secundaria. Asimismo, las crisis eran de baja recurrencia. Además de presentar una semiología homogénea de las crisis epilépticas, estos pacientes tenían un registro EEG interictal normal en vigilia, pero patológico durante el sueño, con aparición de espigas y complejos espiga-onda en los electrodos de línea media. La actividad mostraba una morfología particular, definida por espigas de baja amplitud, seguidas de una onda de mayor voltaje y de forma “acampanada”. Estas alteraciones interictales habían sido descritas inicialmente en pacientes con epilepsia focal, de inicio antes de los 2 años de vida y de evolución benigna (8). Los hallazgos EEG se presentaban durante el sueño no-REM, en la fase I y sobre todo en la fase II; podían ser uni o bilaterales, presentarse de forma aislada o agrupada, y difundían hacia electrodos centrales (o, con menor frecuencia, hacia electrodos temporales).

Posteriormente, en un reporte del año 2002 (9), se describe este mismo hallazgo electroclínico en 10 pacientes con crisis iniciadas antes de los 10 años de edad y evolución favorable, postulando a este rasgo del EEG interictal como un marcador de benignidad en el pronóstico de la epilepsia. En un nuevo reporte de pacientes del año 2006, Capovilla et al. (10) proponen cambiar la denominación de esta forma de epilepsia a “Epilepsia focal benigna del lactante con espigas y ondas en línea media durante el sueño” (por su sigla en inglés), para evitar confusiones con las ondas agudas del vértex, de carácter fisiológico. En el año 2010, nuestro grupo (11) describió 7 pacientes con características electroclínicas similares a los casos ya reportados, planteando la discusión sobre la validez nosológica de este nuevo síndrome descrito.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de tres lactantes con esta

forma de EBL y analizar particularmente los hallazgos del EEG interictal, dados por la presencia de espigas y onda lenta en línea media.

CASOS CLÍNICOS

Los tres pacientes fueron evaluados en el Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina. Un paciente fue atendido en el año 2015, y dos en el año 2016. En los tres casos, no se describen antecedentes prenatales ni asociados al parto; todos los pacientes tuvieron un desarrollo psicomotor normal durante su curso evolutivo, con un excelente pronóstico.

Primer caso clínico

El primer caso corresponde a un paciente de sexo masculino, de 2 años y 6 meses de edad. Tiene el antecedente familiar de un hermano fallecido por cardiopatía congénita severa (Tetra-

logía de Fallot). Su primera crisis fue a los 7 meses de edad, en vigilia, con fijeza de la mirada, detención del comportamiento y compromiso de conciencia aparente, seguido de cianosis peribucal. El episodio tuvo una duración aproximada de 3 minutos. La crisis fue afebril, no se reportó estado postictal, y no presentó recurrencia. Su examen neurológico fue normal para la edad.

Se solicitó evaluación por cardiología, la que fue normal, al igual que el estudio con tomografía cerebral. Su EEG en vigilia fue normal, y durante el sueño (**Figura 1**) mostró ocasionales espigas de bajo voltaje en regiones centrales y frontocentrales bilaterales, tanto sincrónicas como asincrónicas, y de distribución asimétrica, con predominio en hemisferio izquierdo. Se decidió no iniciar tratamiento farmacológico, sin presentar recurrencia de crisis durante su seguimiento, y con normalización del EEG interictal hasta su último control clínico.

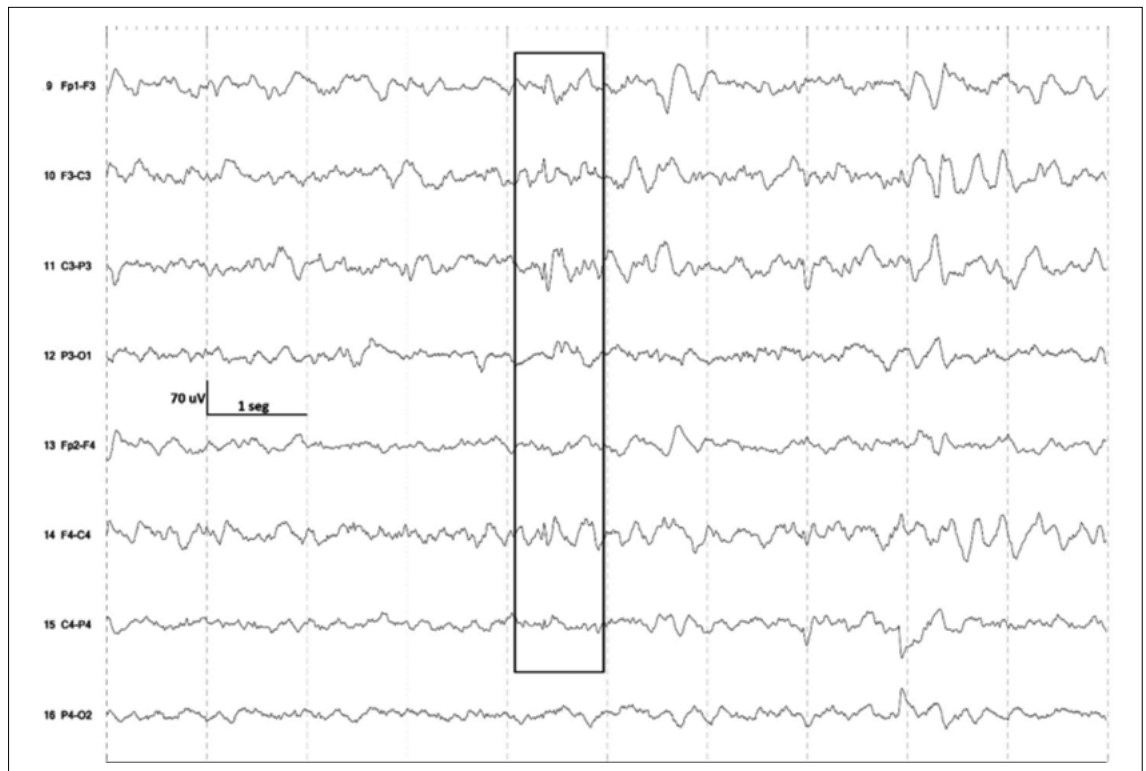


Figura 1. EEG en sueño: en el recuadro se muestra espiga (de bajo voltaje) aislada en regiones frontocentrales bilaterales y sincrónica.

Segundo caso clínico

El segundo caso corresponde a un paciente de sexo masculino, de 3 años de edad. Entre sus antecedentes, sólo destacan convulsiones febriles en familiares de segundo grado. Su primera crisis fue a los 2 meses de edad, en vigilia, con detención del comportamiento, compromiso de conciencia aparente, seguido de desviación oculocefálica a izquierda y con una duración aproximada de 3 minutos. La crisis fue afebril, y no se reportó estado postictal. Consultó a los 3 meses de edad ante recurrencia de las crisis, presentando aproximadamente 4 episodios durante un mes, todos afebriles y en vigilia. Su examen neurológico fue normal para la edad. Los estudios de imágenes fueron normales. Su EEG en vigilia fue normal, y durante el sueño (**Figura 2**) mostró ocasionales espigas de bajo voltaje en regiones centrales bilaterales, asimétricas, con predominio sobre hemisferio derecho, y tanto sincrónicas como independientes.

Presentó una excelente respuesta a la carbamazepina. El paciente no ha tenido nuevas crisis en su evolución, y su EEG interictal se ha normalizado hasta su último control clínico.

Tercer caso clínico

El tercer caso corresponde a un paciente de sexo masculino, de 2 años y 7 meses de edad, sin antecedentes familiares a destacar. Su primera crisis fue a los 9 meses de edad, en vigilia, caracterizada por arresto del comportamiento y compromiso de conciencia aparente, seguido de postura tónica generalizada con componente clónico. Repite 2 crisis de iguales características, una el mismo día y la otra al día siguiente. Las crisis fueron afebriles, con una duración aproximada de 3 a 5 minutos, seguidas de estado postictal definido por sopor y compromiso de conciencia parcial. Su examen neurológico fue normal para la edad. Se solicitó una Tomografía computada de cerebro, de

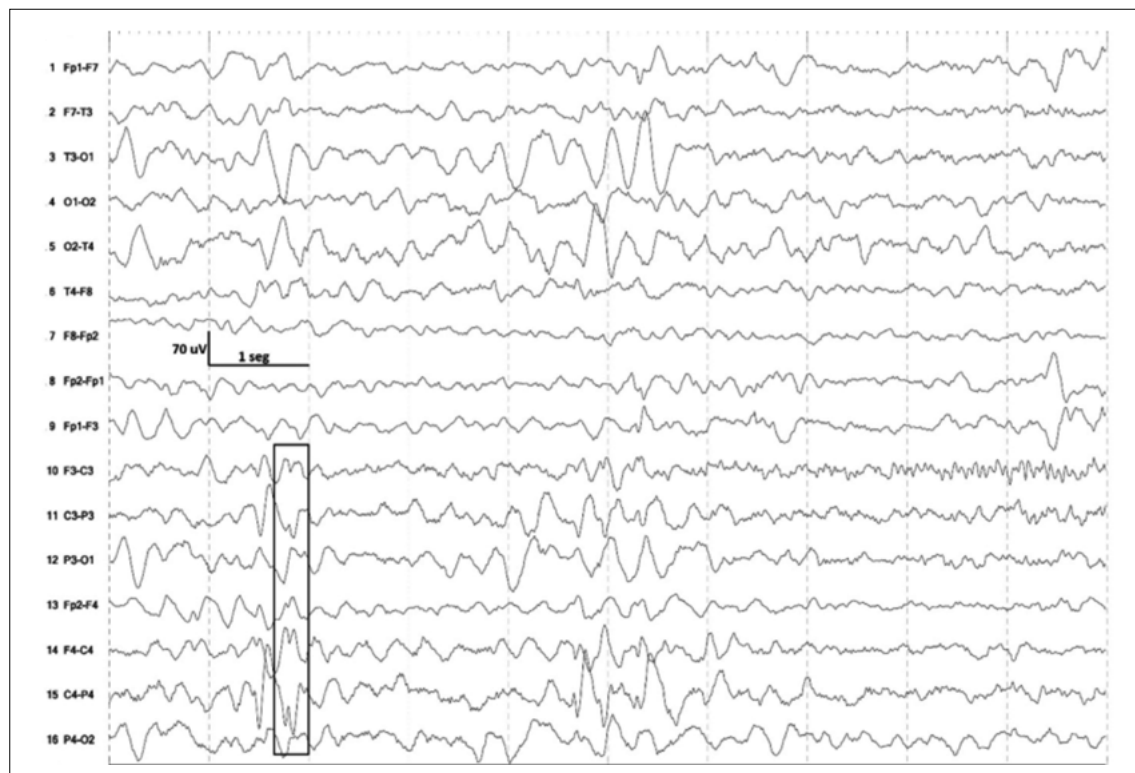


Figura 2. EEG en sueño: en el recuadro se muestra espiga (de bajo voltaje) aislada en regiones centrales bilaterales. Nótese al final de la página presencia de elementos fisiológicos de sueño.

resultado normal. Su EEG en vigilia fue normal, y durante el sueño (**Figura 3**) mostró espigas de bajo voltaje o complejos de espiga-onda en regiones centrales bilaterales, simétricas, sincrónicas y asincrónicas. Se decidió iniciar tratamiento farmacológico con carbamazepina durante un año, sin recurrencia de crisis y con normalización del EEG interictal.

DISCUSIÓN

Hemos descrito tres casos clínicos de pacientes que presentaron crisis en el período de lactante, con registros interictales patológicos asociados a espigas de bajo voltaje y espiga-onda en línea media. En los tres pacientes, las crisis fueron afebriles y mostraron características homogéneas al inicio, conformando crisis de inicio focal no motor con compromiso de conciencia. Durante el transcurso de los eventos, la evolución semiológica ictal mostró algunas diferencias entre los pacientes, incluyendo sig-

nos como cianosis, elementos lateralizadores y generalización secundaria. En dos casos, hubo recurrencia de crisis; en un caso, se presentaron crisis en cluster; y sólo en un caso se optó por indicar tratamiento farmacológico. La evolución de los pacientes ha sido favorable, con desarrollo psicomotor y examen neurológico normales, y sin recurrencia de crisis. Estos casos podrían corresponder a la forma de EBL con espigas y ondas en línea media durante el sueño (**10**), y su evolución favorable coincide con lo ya reportado en la literatura (**9**). Nuestro grupo también ha corroborado la existencia de esta forma de epilepsia, al igual que su buen pronóstico (**11**).

El primer diagnóstico diferencial por considerar corresponde a las Convulsiones familiares y no familiares del lactante. Este tipo de EBL también incluye crisis de inicio focal con compromiso de conciencia, pero su frecuencia de crisis es mayor, describiéndose incluso como

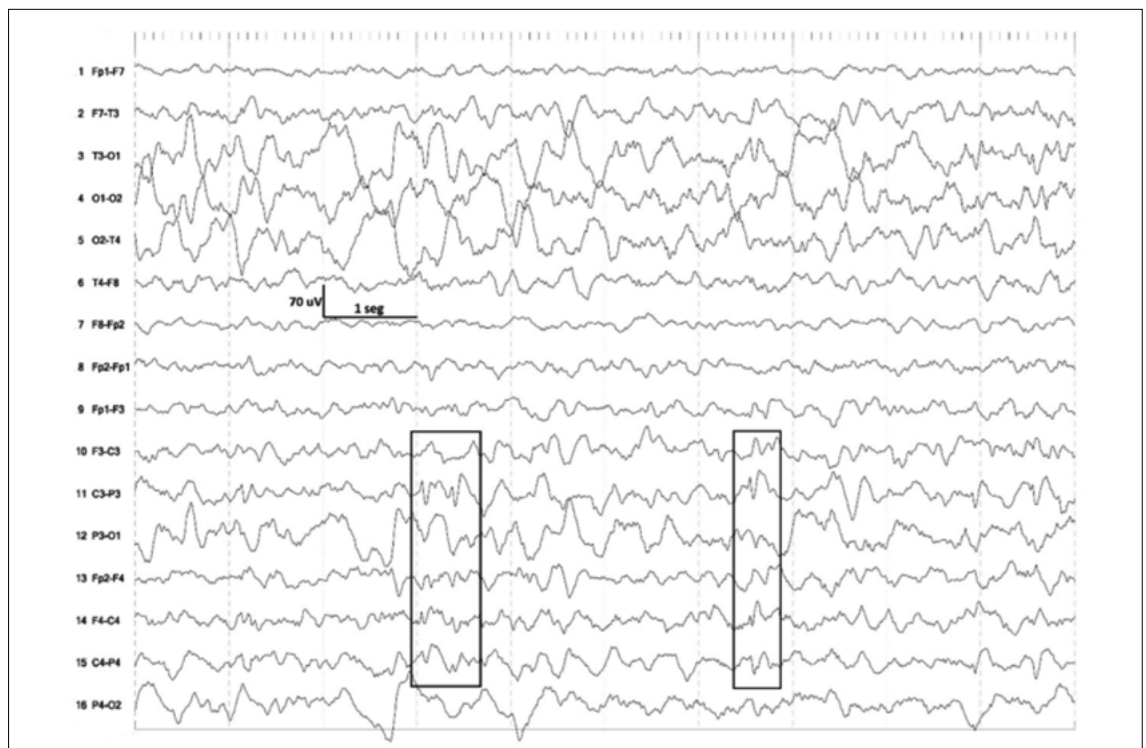


Figura 3. EEG en sueño: en los recuadros se muestran espigas (de bajo voltaje), algunas seguidas de onda de mayor voltaje y forma acampanada, en regiones centrales bilaterales.

crisis agrupadas o en “clusters” en un mismo día. Además, presentan una mayor presencia de signos lateralizadores, automatismos, y mayor tendencia a la generalización secundaria. Por otra parte, la cianosis es raramente reportada en las crisis de este tipo de EBL. Otra importante diferencia es el trazado EEG interictal normal. Muy raramente, se han reportado anormalidades interictales focales como ondas lentas o espigas, de localización parieto-occipital, cuando el EEG se realiza entre los clusters de crisis (6).

Otros diagnósticos diferenciales corresponden a las demás formas de EBL, que resumimos en la **Tabla 1**. En este grupo, aparecen las Convulsiones benignas del recién nacido-lactante, con una clínica similar a lo ya descrito; pero con

una edad de inicio entre el período neonatal y la lactancia, y con un EEG interictal ocasionalmente patológico, con descargas en regiones posteriores (5). Otro diagnóstico diferencial corresponde a las Convulsiones benignas del lactante asociadas con gastroenteritis leve, que -como su nombre lo indica- constituyen crisis aisladas durante el curso de una infección gastrointestinal, con EEG interictal normal y sin recurrencia posterior (5). Como último diagnóstico diferencial entre las EBL, tenemos las Convulsiones benignas del lactante y coreoatetosis paroxística descritas por Szeppetowski, donde algunos pacientes pueden presentar trastornos del movimiento (espontáneos o inducidos por el ejercicio), los que aparecen más tarde en la niñez o durante la adolescencia (12).

Tabla 1. Mencionamos los diagnósticos diferenciales de las epilepsias benignas del lactante y los síndromes relacionados.

Características etiológicas y Clínico-EEG	CB del recién nacido-lactante	CB familiares y no familiares del lactante	CBL con espigas en línea media	CBL asociadas con gastroenteritis leve	CBL y coreoatetosis paroxística
Etiologías	Gen SCN2A (AD)	Genes SCN2A, KCNQ2 y KCNQ3 (AD y esporádico)	No genes reconocidos aún	Rotavirus (más frecuente)	Genes PRRT2 (AD)
Edad (rango)	2 días a 7 meses	3 a 9 meses	4 a 30 meses	3 a 36 meses	3 a 12 meses
Crisis epilépticas	Focal c/s GS	Focal c/s GS	Focal (GS rara)	Focal	Focal c/s GS
Ocurrencia	Cluster	Cluster	Cluster (menos frecuente)	Aisladas	Cluster
EEG interictal	Descargas regiones posteriores	Normal	Espigas línea media	Normal	Normal
Otros signos	-	-	-	-	Cefalea migrañosa, coreoatetosis

Abreviaciones: CB= convulsiones benignas, CBL= CB del lactante, AD= autosómica dominante, GS= generalización secundaria. Cluster= menos de 12 crisis/día.

Otro importante diagnóstico diferencial por considerar son las epilepsias focales idiopáticas de la niñez de comienzo temprano, como la Epilepsia benigna de la niñez con espigas centro-temporales (rolándicas) o el Síndrome de Panayiotopoulos. En el primer caso, las crisis tienden a ocurrir mayormente durante el sueño, con crisis focales de semiología perirrolándica, sin cianosis, y sin compromiso de conciencia (5). Nuestros pacientes, en cambio, presentaron las crisis en vigilia, coincidiendo con lo reportado en la mayoría de los casos por Bureau et al. (9) y por Capovilla et al. (10); su semiología clínica fue distinta, e incluyó compromiso de conciencia en todos los casos (en uno de ellos, con generalización secundaria). Además, nuestros pacientes contaron con un EEG interictal distintivo, sin la presencia de ondas agudas bifásicas de localización centro-temporal.

En el caso del Síndrome de Panayiotopoulos, las crisis también tienden a presentarse durante el sueño, son de mayor duración y se caracterizan por síntomas autonómicos, como vómitos o palidez (13). Nuestros pacientes reportados no presentaron ninguna de estas características. Además, el EEG interictal en nuestros pacientes mostró espigas y espiga-onda sólo en regiones centrales, mientras que en el Síndrome de Panayiotopoulos estas son multifocales; y, si bien pueden incluir las regiones centrales (14), de preferencia se localizan en regiones occipitales (5).

CONCLUSIONES

Nuestros casos corroboran la existencia de lactantes con crisis epilépticas y espigas interictales en línea media durante el sueño. Estas deben buscarse de forma dirigida, teniendo en cuenta su bajo voltaje y la necesidad de diferenciarlas de la actividad fisiológica de sueño. Por lo tanto, resaltamos la importancia de la colocación de electrodos de línea media en la realización de EEG en lactantes (particularmente, en menores de 1 año), esencial para

identificar las espigas en línea media durante el sueño, hallazgo que representa un marcador EEG de buen pronóstico.

REFERENCIAS

1. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803
2. Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. Convulsiones Familiares Benignas de la Infancia. *Rev Neurol (Barc)* 1997;25: 682-4.
3. Caraballo R, Cersosimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign. familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord* 2003;5: 45-9.
4. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
5. Fejerman N, Caraballo R. Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires. 2008.
6. Specchio N, Vigeveno F. The spectrum of benign infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006;70:S156-67.
7. Capovilla G, Beccaria F. Benign partial epilepsy in infancy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: a new epileptic form. *Brain Dev* 2000;22:93-9.
8. Bureau M, Kaleli O, Maton B, Dravet C. EEG correlates of benign focal epilepsy in early childhood. *Epilepsia* 1998;39(suppl 2):91-2.
9. Bureau M, Cokar O, Maton B, et al. Sleep-related, low voltage Rolandic and vertex spikes: an EEG marker of benignity in infancy-onset focal epilepsies. *Epileptic Disord* 2002;4:15-22.
10. Capovilla G, Beccaria F, Montanini A. Benign focal epilepsy in infancy with vertex spikes and waves during sleep. Delineation of the syndrome and recalling as ‘benign

- infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep' (BIMSE). *Brain Dev* 2006;28:85–91.
11. Flesler S, Sakr D, Cersósimo R, Caraballo R. Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep: a new epileptic syndrome or a variant of benign focal epilepsy? *Epileptic Disord* 2010;12:205–211.
 12. Szepetowski, P., Rochette, J., Berquin, P., et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997;61:889–898.
 13. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N, Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. *Epilepsia* 2007;48(6):1054-61.
 14. Sanders S, Rowlinson S, Koutroumanidis M, Ferrie CD, Panayiotopoulos CP. Midline spikes in children and clinical correlations. *Epilepsia* 2002;43(11):1436-9.