

Encefalopatía epiléptica relacionada a estado de mal eléctrico durante el sueño lento (ESES) predominantemente focal en un paciente con mutación gen GRIN2A.

Sebastián Silva¹, Jorge Carrera¹, Pablo Méndez², Daniela Roa¹, Scarlet Witting³, Roberto Carralillo⁴

ABSTRACT

Introduction: Epileptic encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES) is caused by different etiologies, from structural-brain to genetic causes, including atypical evolutions of age-limited idiopathic focal epilepsies. In addition to the generalized, continuous spike-and-wave during slow sleep (CSWS) with a “spike-and-wave index” over 85% initially described, other variations of the EEG have been reported. Particularly, predominantly focal ESES has been described in relation to focal brain lesions. **Objective:** To describe a patient with predominantly focal ESES of genetic etiology. **Method:** Case report. A male patient who initiated idiopathic focal epilepsy at 3 years of age with atypical evolution: behavioral, fine motor and coordination deterioration is noted and successive EEG are compatible with focal ESES with a “spike-and-wave index” of up to 62%. Two brain MRIs are

normal and a genetic panel reports a probably pathogenic mutation in the GRIN2A gene. Finally, he progresses to global neurological decline and generalized CSWS. **Conclusions:** Our case corroborates a diagnosis of predominantly focal ESES of genetic etiology and without a “spike-and-wave index” over 85%. We believe it is important to recognize these EEG variations for an early diagnosis and treatment of ESES, and the GRIN2A gene as a genetic marker for this epileptic encephalopathy.

Keywords: Epileptic encephalopathy, status epilepticus, focal, sleep, GRIN2A gene.

RESUMEN

Introducción: La Encefalopatía epiléptica relacionada a estado de mal eléctrico durante el sueño lento (ESES) es causada por distintas etiologías, desde las cerebrales estructurales hasta las genéticas, incluyendo las evoluciones atípicas de las Epilepsias focales idiopáticas edad-limitadas. Además de la punta-onda continua en sueño lento (POCS) generalizada sobre un 85% de “índice de espiga-onda” descrita inicialmente, otras variaciones del EEG se han reportado. En particular, ESES de predominio focal se han descrito en relación a lesiones cerebrales focales. **Objetivo:** Describir un paciente con ESES predominantemente focal de etiología genética. **Método:** Reporte de caso. Paciente masculino que inicia a los 3

1. Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile.

2. Interno Medicina Universidad de Chile, Sede Norte, Santiago, Chile.

3. Servicio de Neuro-Psiquiatría Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

4. Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”, Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 13-11-2020. Aceptado: 13-12-2020.

años una Epilepsia focal idiopática con evolución atípica: se agrega deterioro conductual, motriz fino y de coordinación y EEG sucesivos compatibles con ESES focal con “índice de espiga-onda” de hasta 62%. Dos Resonancias magnéticas de cerebro resultan normales y un panel genético informa una mutación probablemente patogénica en gen *GRIN2A*. Progresó finalmente a un deterioro global y POCS generalizada. **Conclusiones:** Nuestro caso corrobora un diagnóstico de ESES predominantemente focal de etiología genética y sin un “índice de espiga-onda” sobre 85%. Creemos importante reconocer estas variaciones EEG para un diagnóstico y tratamiento precoces de ESES, y al gen *GRIN2A* como marcador genético de esta encefalopatía epiléptica.

Palabras clave: Encefalopatía epiléptica, estado de mal, focal, sueño, gen *GRIN2A*.

INTRODUCCIÓN

La Encefalopatía epiléptica relacionada a estado de mal eléctrico durante el sueño lento (ESES) fue descrita inicialmente en 1971 (1) como “status epiléptico eléctrico subclínico inducido por sueño” y más tarde incluida por la Comisión de Clasificación y Terminología ILAE bajo el término de “Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento (POCS)” (2). En la actualidad se le considera un tipo de encefalopatía epiléptica debido a que el deterioro neuro-cognitivo es causado en gran medida por la actividad eléctrica cerebral anormal (3). El fenómeno electroencefalográfico de POCS puede interpretarse como una etapa final común de las distintas etiologías de este síndrome epiléptico, responsable de las diferentes disfunciones neurológicas globales o selectivas en conducta, cognición, motricidad y lenguaje (4). Destaca en este sentido el Síndrome de Landau-Kleffner donde la POCS produce una disfunción neurológica exclusiva del lenguaje con una agnosia auditiva verbal adquirida y afasia (4). Influye también en el deterioro neurológico la etiología sub-

yacente del paciente, que en el caso del ESES va desde malformaciones del desarrollo cortical y lesiones estructurales adquiridas, hasta causas genéticas, incluyendo las evoluciones atípicas de epilepsias focales idiopáticas (5). Dentro de las causas genéticas, destacan las mutaciones relacionadas con canalopatías, incluyendo los genes *SCN2A*, *KCNQ2*, *KCNB1*, *KCNA2* y *GRIN2A*, encontradas hasta en 37% de los casos idiopáticos (6). Recientemente se ha identificado el gen *CAMK2A* asociado a las Epilepsias focales idiopáticas edad limitadas, en particular en pacientes con evoluciones atípicas, además de otros genes candidatos como gen *CACNG2* y variantes de genes que codifican enzimas involucradas en la remodelación de la cromatina (7).

En la primera descripción de ESES (1), se proponía como medición objetiva un “índice de espiga-onda” sobre 85%, definido como el porcentaje de tiempo de sueño no REM ocupado por las descargas de POCS de distribución generalizada/difusa. Pero estudios posteriores han informado amplias variaciones de este porcentaje, desde 25 hasta 90% (8). Por lo tanto, parece poco práctico exigir un único porcentaje rígido para el diagnóstico de ESES y basado exclusivamente en el electroencefalograma. Pareciera mejor tener un criterio más flexible para el diagnóstico de encefalopatía epiléptica con ESES que considere el concepto electroclínico subyacente: un deterioro neuro-cognitivo en relación a un aumento importante de las descargas epilépticas durante el sueño (9).

Además de las variaciones en cuanto al porcentaje de ocupación del sueño por las descargas de POCS, existen también otras variaciones en el trazado electroencefalográfico. Se han descrito casos con descargas de espigas u ondas agudas, sin el componente de onda-lenta asociado (10). La topografía de las descargas también puede variar, con actividad epiléptica predominante sobre un hemisferio cerebral (“hemi-ESES”) en relación a lesiones cerebrales unilaterales (11) o incluso sobre un foco

más delimitado (ESES focal) también en relación a lesiones estructurales focales (10,12). Se ha visto que la localización de estos focos de descargas epileptiformes tiene implicancias en el tipo de deterioro neurocognitivo: aquellos pacientes con foco frontal muestran más alteraciones conductuales y motoras mientras que aquellos con foco temporo-occipital presentan alteraciones conductuales y de lenguaje (10).

El objetivo de este reporte de caso es describir el curso electro-clínico de un paciente con ESES de etiología genética por mutación en gen *GRIN2A*, mostrar sus trazados EEG particulares con características predominantes de ESES focal y discutir sobre los elementos diagnósticos esenciales de este tipo de encefalopatía epiléptica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino, sin antecedentes personales perinatales ni familiares de epilepsia. Destaca en su desarrollo psicomotor un retraso aislado de lenguaje de favorable evolución clínica inicialmente. A los 3 años y 6 meses de edad inicia clonías focales de miembros superiores durante el sueño, ocasionales. Un primer EEG realizado a los 3 años y 7 meses de edad mostró frecuente actividad epileptiforme interictal focal, de espiga y espiga-onda, en cuadrantes posteriores sincrónica y asincrónica (Figura 1). Se inició tratamiento con ácido valproico con disminución de las clonías descritas en sueño. Luego, a los 3 años y 10 meses de edad, en contexto de fiebre por faringitis aguda presenta status epiléptico de inicio con crisis clónica focal de mano derecha que evoluciona

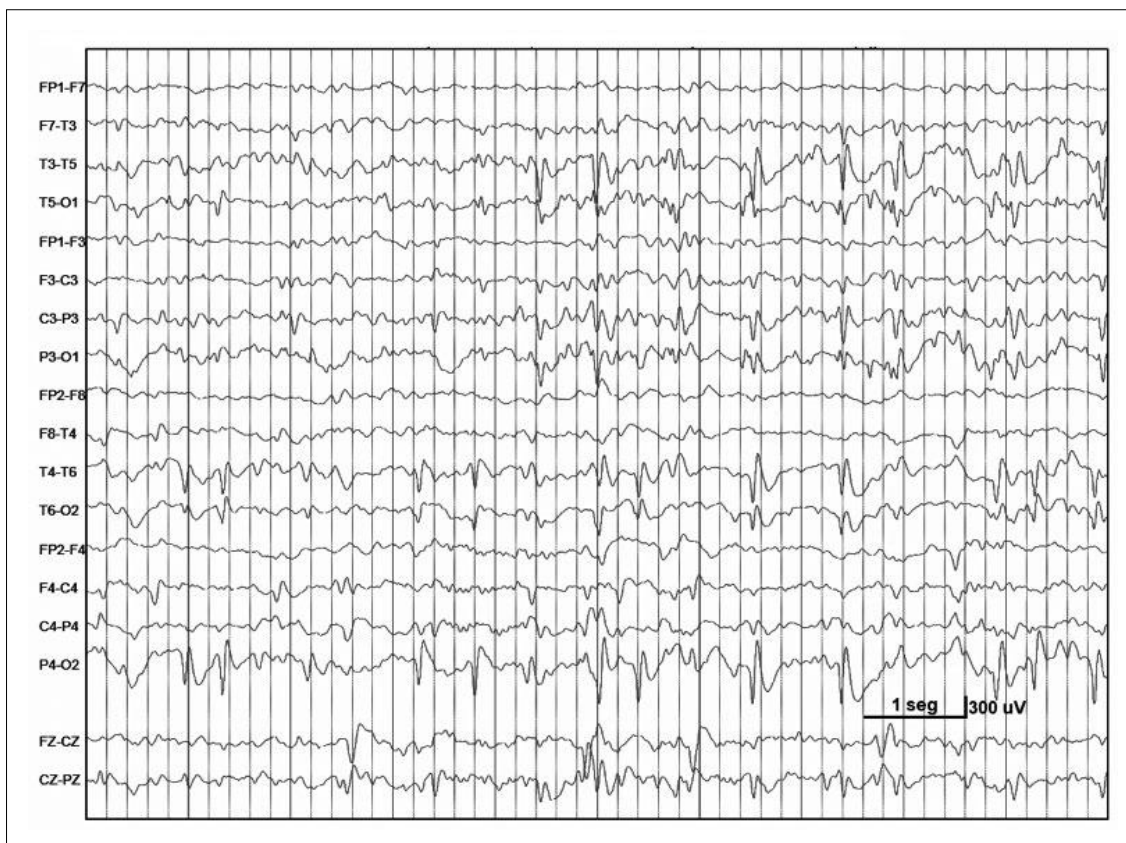


Figura 1. EEG en sueño (3 años de edad): se observa frecuente actividad epileptiforme interictal focal, de espiga y espiga-onda de alto voltaje, temporo-parieto-occipital bilateral sincrónica y asincrónica.

a clonías hemi-faciales derechas y finalmente generalización secundaria de 20 minutos de duración, tratado favorablemente en Urgencias con benzodiazepinas. Entonces se aumentó la dosis de ácido valproico y se agregó clobazam nocturno. Su examen neurológico, salvo una leve hiperactividad y alteraciones menores en lenguaje, es por lo demás normal. Se complementa estudio con Resonancia magnética de cerebro de resultado normal y una evaluación psicométrica a los 4 años también normal. Se plantea como diagnóstico inicial una Epilepsia focal idiopática.

Su evolución luego de los 4 años de edad destaca por un buen control de crisis pero con aparición de deterioro neurológico evidenciado por: dificultades motoras finas, descoordinación, ataxia leve y aumento franco de su hiperactividad inicial, sin mayor compromiso en lenguaje. Un nuevo EEG realizado a los 4 años y 8 meses de edad mostró franco aumento de la actividad epileptiforme interictal focal en sueño, llamativamente con predominio de espigas y ondas agudas (puntas) aisladas o agrupadas, con escasa presencia de complejos de espiga-onda-lenta, de localización paracentral bilateral sincrónica (**Figura 2a**) o con predominio centro-temporal izquierdo (**Figura 2b**) y con una ocupación de 55% del período de sueño no REM. Una nueva evaluación psicométrica realizada 4 años y 9 meses de edad resulta normal en área de lenguaje pero alterada en área motora-procedural. Con estos elementos se plantea un diagnóstico de ESES de predominio focal, en contexto de una probable evolución atípica de epilepsia focal idiopática.

Su evolución luego de los 5 años de edad destaca por los efectos adversos a fármacos usados para control de ESES: hiperactividad con levetiracetam, hipotiroidismo asociado a ácido valproico y Síndrome de Cushing secundario a corticoides. Un EEG realizado a los 5 años y 4 meses de edad mostró frecuente actividad epileptiforme interictal multifocal independiente, con predominio centro-parieto-temporal iz-

quierda, con una ocupación de 62% de sueño no REM (**Figura 3a-b**). Una segunda Resonancia magnética de Cerebro realizada a los 6 años resulta normal, y nuevo EEG realizado a la misma edad mostró por primera vez en su evolución un patrón de POCS generalizado típico sobre 70% de ocupación de sueño no REM. Una nueva psicometría realizada a los 7 años informa una Discapacidad Intelectual Moderada, con Coeficiente Intelectual total de 43, verbal de 56 y ejecución/procedural de 46. Un panel genético de Epilepsia informó una mutación heterocigota novel en gen *GRIN2A* (c.3918delG) probablemente patogénica (cambio en el marco de lectura).

Hasta la fecha actual (8 años de edad), ha mantenido crisis muy esporádicas en sueño con semiología clónica focal hemifacial derecha o perioral más sialorrea. La combinación de sultiamo, etosuximida y clobazam ha mostrado una mejoría marginal de los trazados EEG que muestran descargas epileptiformes de alta frecuencia de descarga, mas no continuas. Pese al deterioro neurológico objetivado en las evaluaciones psicométricas, el paciente ha mostrado leve mejoría en motricidad fina, coordinación y algunos logros en hitos académicos.

DISCUSIÓN

Hemos descrito el caso de un paciente pediátrico con ESES predominantemente focal de etiología genética con distintas particularidades. Su inicio fue de una Epilepsia focal idiopática a los 3 años de edad, difícil de clasificar en los síndromes establecidos, con una evolución atípica. Su deterioro neuro-cognitivo fue evidente clínicamente, objetivado a través de evaluaciones psicométricas e inicialmente selectivo en el área motora fina, de coordinación y conductual. Todo esto en contexto de un aumento evidente de las descargas epileptiformes interictales en sueño inicialmente de predominio focal, planteándose un diagnóstico de ESES focal. Esto es llamativo ya que los casos descritos como ESES focales se relacionan generalmente con

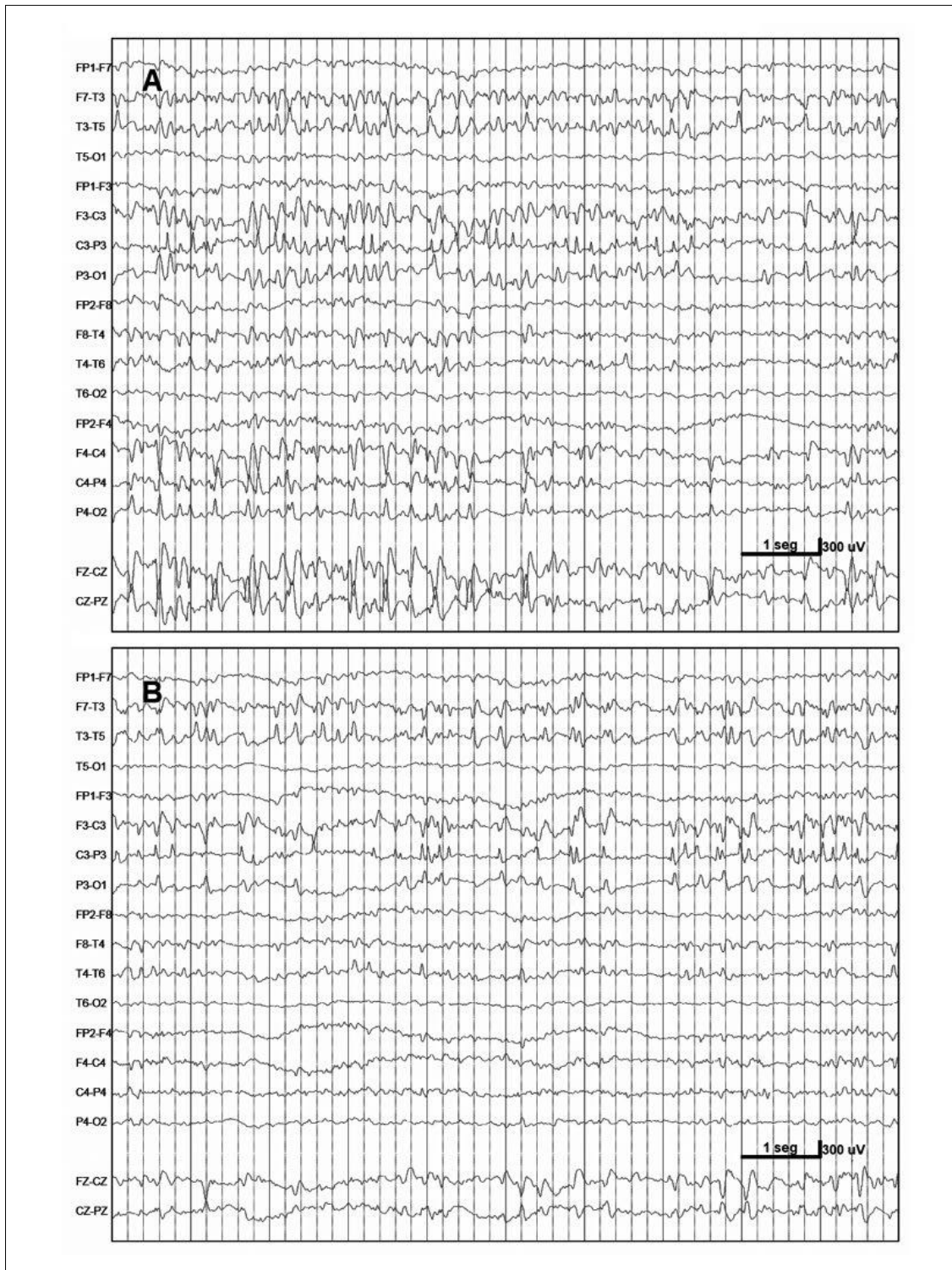


Figura 2. EEG en sueño (4 años de edad): actividad epileptiforme interictal focal continua, de espigas y ondas agudas (puntas) aisladas o agrupadas, escasos complejos de espiga-onda-lenta, de alto voltaje y de localización paracentral bilateral sincrónica (Figura 2a) o con predominio centro-temporal izquierdo (Figura 2b).

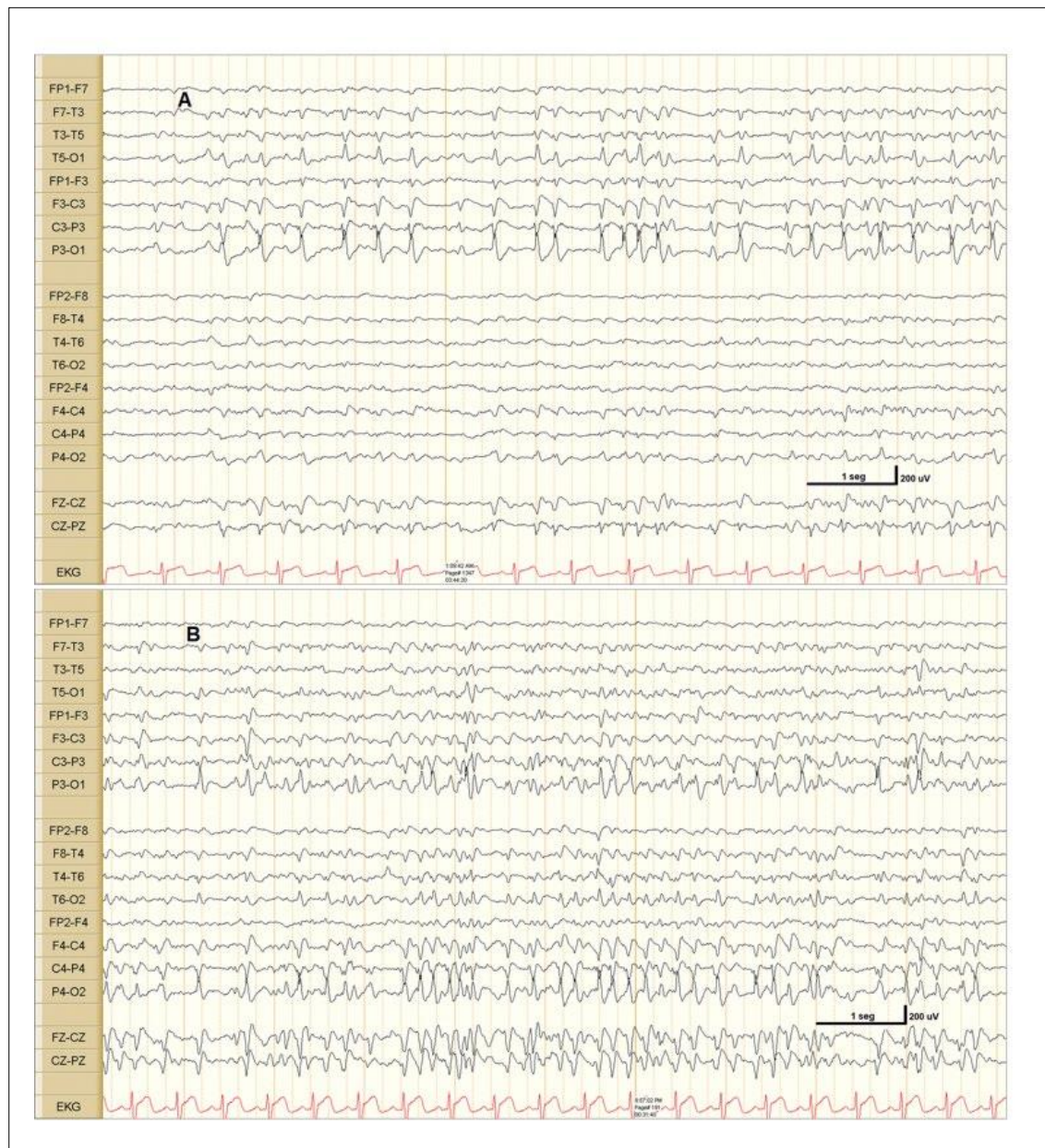


Figura 3. EEG en sueño (5 años de edad): actividad epileptiforme interictal multifocal continua independiente, de espiga y espiga-onda de alto voltaje, centro-parieto-temporal izquierda predominante (a) y centro-parieto-occipital derecha (b).

alguna etiología estructural focal (10,11) y no genética. Es también llamativo en uno de sus trazados EEG, la presencia de espigas y ondas agudas (puntas) aisladas y agrupadas, sin el patrón típico de POCS. Esta última se observó sólo a los 6 años de edad y coincidió con una regresión neurocognitiva global.

Llama también la atención que el “índice de espiga-onda” en este paciente sólo superó un 70% como máximo, y no el 85% planteado desde la primera descripción del síndrome (1). Con esto se enfatiza lo anteriormente dicho sobre plantear un diagnóstico de ESES en un paciente con regresión neurológica en relación

a un aumento importante de la actividad epileptiforme interictal en sueño, incluso si esta no supera el 85% de sueño, su morfología es diferente de las descargas de POCS o tiene una distribución focal o unilateral (9-11). Cabe mencionar la dificultad de objetivar un deterioro o regresión neurológicos en pacientes con alguna dificultad preexistente, ya sea un retraso del desarrollo psicomotor u otra dificultad adquirida previamente (9). Parece relevante en estos casos el seguimiento cercano de la evolución electro-clínica del paciente.

Respecto al gen *GRIN2A*, que codifica para una subunidad del receptor o canal NMDA de membrana, sabemos que mutaciones heterocigotas de éste se han reportado como causantes del espectro de “epilepsia/afasia”, esto es: Epilepsias focales idiopáticas edad limitadas, particularmente de tipo Rolándica, incluyendo las evoluciones atípicas, Síndrome de Landau-Kleffner y ESES hasta en un 7,5 % de los casos (13,14). Estudios más recientes señalan que aquellas mutaciones causantes de aumento o ganancia de función del canal se ven en pacientes con fenotipos epilépticos más severos en comparación con aquellas mutaciones que causan pérdida de función (15). Por tanto, no sólo influye la patogenicidad de una variante o mutación, sino también el efecto funcional que ésta produzca en el canal. Esto podría tener implicancias terapéuticas, como se ha comunicado en un par de pacientes tratados favorablemente con memantina, un bloqueador del receptor NMDA (16, 17).

CONCLUSIONES

Nuestro caso corrobora la presencia de un deterioro neurológico asociado a un ESES predominantemente focal y sin un “índice de espiga-onda” sobre 85% o una distribución EEG difusa o generalizada de las descargas.

Creemos importante incluir un espectro EEG más amplio asociado a la encefalopatía epiléptica con ESES. Su reconocimiento temprano

es crucial para llevar a cabo un tratamiento energético y de este modo evitar un deterioro neurológico que en ocasiones puede resultar irreversible.

El gen *GRIN2A* es uno de los marcadores genéticos más conocidos asociado a la encefalopatía epiléptica con ESES.

REFERENCIAS

1. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Sub-clinical “electrical status epilepticus” induced by sleep in children. *Arch Neurol*. 1971; 24:242-252.
2. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30(4):389-399.
3. Calvo A, Terrazas R, Mercado C, et al. Encefalopatías epilépticas: Revisión actualizada. *Rev Chil Epilepsia*. 2019; 19(1): 25-57.
4. Tassinari C, Rubboli G, Volpi L y cols. Electrical status during show sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). *Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence* (4ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 2005. Pp. 295-314
5. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, et al: Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research* 2013 Jul; 105(1-2): 164-73.
6. Kessi M, Peng J, Yang L, et al: Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review. *BMC Genet*. 2018; 19: 40.
7. Rudolf G, de Bellescize J, de Saint Martin A, et al. Exome sequencing in 57 patients with self-limited focal epilepsies of child-

- hood with typical or atypical presentations suggests novel candidate genes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020;27:104-110.
8. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009; 50(7): 13-7.
 9. Tassinari CA, Rubboli G. Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep: current concepts and future directions. *Epileptic Disord.* 2019;21(S1):82-87.
 10. Caraballo RH, Fortini S, Flesler S, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns. *Seizure.* 2015; 25:117-125.
 11. Fortini S, Corredera L, Pastrana A, Reyes G, Fasulo L, Caraballo R. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a study of 21 patients. *Seizures.* 2013; 22(7):565–71.
 12. Tassinari CA, Cantalupo G, Rubboli G. Focal ESES as a selective focal brain dysfunction: a challenge for clinicians, an opportunity for cognitive neuroscientists. *Epileptic Disord.* 2015; 17:1-3.
 13. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013;45(9):1067-1072.
 14. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(S1):41-47.
 15. Strehlow V, Heyne HO, Vlaskamp DRM, et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. *Brain.* 2019;142(1):80-92.
 16. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(3):190-198.
 17. Mir A, Qahtani M, Bashir S. GRIN2A-Related Severe Epileptic Encephalopathy Treated with Memantine: An Example of Precision Medicine. *J Pediatr Genet.* 2020;9(4):252-257.