

J.A. Carmona Valera*, M. Leal Hernández**, A. Ferrer Mora**, M. López Piñera**

An Esp Pediatr 1996;45:655-656.

Sr. Director:

El Síndrome de West o encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia se trata de un trastorno propio de la infancia, de etiología variada y que se caracteriza clínicamente por la presencia de mioclonías masivas en flexión o extensión de breve duración y de presentación en salvas, y a lo que se asocia retraso mental y un peculiar trazado electroencefalográfico denominado hipsarritmia.

Presentamos el caso de un niño varón de 6 meses de edad sin patología previa de interés que fue diagnosticado de este síndrome con la ayuda de una grabación en video de las crisis.

Observación clínica

Abuelos que acompañan a nieta de 4 años de edad por CVA y al salir de la consulta refiere que su otro nieto *varón de 6 meses de edad* (ausente) realiza unos movimientos extraños achacados a problemas de gases. Después de la anamnesis a la abuela se le sugiere que efectúe una grabación en video del niño cuando realice los movimientos anómalos.

Antecedentes familiares sin interés. Sus antecedentes personales son: embarazo de curso normal. Parto a término, vaginal y sin incidencias, APGAR 10. Peso al nacer 3.850g. Screenig metabólico neonatal normal. Evolución psicomotriz normal hasta la edad de 6 meses, con sostén cefálico en el tercer mes. Enfermedades anteriores: Apéndice preauricular izquierdo congénito que está siendo valorado en la consulta de Cirugía infantil. Se realizó ecografía renal que resultó normal. Vacunación: reglada.

Tras acudir el niño a la consulta el día siguiente y *explorarlo* se aprecia: Perímetro craneal 45 cm. Peso 10.900g. Talla 73. Estado general y desarrollo normal. En la valoración física destaca apéndice preauricular izquierdo y mancha acromica en la cara interna del muslo izquierdo.

SNC: Pobre sintonización, proyección al entorno, impresiona de encefalopatía. Hipotonía muscular generalizada con reflejos miotáticos vivos (clonus aquileo de predominio derecho). Severo retraso madurativo con ausencia de sostén cefálico, de manipulación y de fijación de la mirada, lo que hace de forma muy inconstante. No focalidad en pares craneales.

*Pediatra. Tutor de Residentes. **MIR de tercer año MFyC. C.S. Barrio del Carmen. U. Docente MFyC. Murcia.

Correspondencia: Mariano Leal Hernández. C/los Leales, 29. La Arboleja. 30009 Murcia

Diagnóstico de síndrome de West mediante video en niño de 6 meses de edad

Tras ser filmado al niño en *video* por la familia y visualizar éste se aprecian salvas de 6-7 contracciones tónicas de los músculos flexores y proximales de las extremidades de unos 40 segundos de duración. También se acompañan de una inclinación brusca del tronco hacia delante con flexión de los brazos y revulsión ocular.

Tras la sospecha diagnóstica de síndrome de West se remite al Servicio de Neurología del Hospital de referencia donde es ingresado realizándose las siguientes *pruebas complementarias*:

Hemograma e Hitachi dentro de límites normales. Lactato en sangre 11,8 mg/dl. EEG muestra trazado con patrón hipsarrítmico. TAC cerebral: Signos inespecíficos de atrofia cerebral cortical. RNM: Imágenes de atrofia cerebral inespecífica que no difieren de lo observado en la TAC.

Se inicia *tratamiento* anticonvulsivo con vigabatrina con lo que muestra una excelente evolución desapareciendo las crisis y el patrón hipsarrítmico tras nuevo EEG 15 días después.

Discusión

El síndrome de West⁽¹⁾ en el 66% de los casos presenta una etiología secundaria que en la mayoría de los casos corresponde a lesiones cerebrales perinatales (anoxia, hemorragias, traumatismos), meningoencefalitis, malformaciones cerebrales congénitas (agenesia del cuerpo calloso, microcefalia...), esclerosis tuberosa y errores congénitos del metabolismo. En el resto de casos no es posible explicar el origen de esta patología. Junto a la morfología de las crisis resulta diagnóstico el patrón electroencefalográfico⁽²⁾ intercrisis o hipsarritmia⁽³⁾ que es una forma de respuesta del cerebro del lactante ante distintos tipos de factores o noxas, conocidos o no. El pronóstico es mejor en las formas idiopáticas (más del 50% de nivel intelectual normal con un diagnóstico y tratamiento precoz). En las formas secundarias, el deterioro psicomotriz suele ser permanente. El tratamiento⁽⁴⁾ se ha basado en la utilización de ACTH⁽⁵⁾ con la que se han obtenido resultados iniciales frecuentemente espectaculares, pero con recaídas posteriores con menor número de crisis, menor intensidad y también menor daño psicomotriz. Actualmente se ha iniciado el uso de los nuevos antiepilepticos como vigabatrina^(6,7) en esta patología con mejores resultados que con ACTH. También se ha utilizado betametasona en lugar de ACTH con peores resultados. Como tratamiento asociado se recomienda nitracepam o clonacepam, combinado con ácido valproico.

El aspecto más relevante de este caso clínico, a nuestro jui-

cio, es la forma inicial de diagnóstico mediante video^(8,9), técnica poco usada hasta el momento a pesar del gran potencial que puede presentar en algunas patologías como síncope, alteraciones del sueño, onanismo, crisis convulsivas, crisis histéricas... y en general actos o movimientos difíciles de relatar verbalmente y que presenten dificultad o imposibilidad de reproducirse en la consulta, ya que en numerosas ocasiones algunos "movimientos raros" pueden ser etiquetados como problemas funcionales de escasa importancia correspondiendo realmente a patologías de mayor gravedad.

Por tanto sugerimos que cuando se presenten este tipo de dudas diagnósticas se interroge en primer lugar a los padres sobre la disposición de cámara de video y en caso afirmativo que efectúen una grabación en los momentos en que aparezcan las crisis.

Bibliografía

1 Domizio S, Verrotti A, Chiarelli F, Fontebasso P, Sabatino G. La síndrome de West. Aspectos clínicos, diagnósticos e terapéuticos. *Minerva Pediatr*, 1994; **46**: 209-216.

2 Iinuma K, Haginoya K, Nagai M, Kon K, Yagi T, Saito T. Visual abnormalities and occipital EEG discharges: risk factors for West syndrome. *Epilepsia*, 1994; **35**: 806-809.

3 Donat JF, Lo WD. Asymmetric hypsarrhythmia and infantile spasms in west syndrome. *J Child Neurol*, 1994; **9**: 290-296.

4 Watanabe K. Medical treatment of West syndrome in Japan. *J Child Neurol*, 1995; **10**: 143-147.

5 Yoshioka H, Tominaga M, Mitsufuji N, Inoda H, Koshizawa S, Yamamoto S, Nishimura A, Sawada T. Effects of ACTH treatment on cerebral phosphorus metabolites in infants with the West syndrome. *Brain Dev*, 1994; **16**: 413-415.

6 Appleton RE. Vigabatrin in the management of generalized seizures in children. *Seizure*, 1995; **4**: 45-48.

7 Raucci U, Spalice A, Basile LA, Guardala C, Nasta L, Terenzi S, Iannetti P. Nuovi farmaci nella terapia dell'epilessia dell'infanzia: vigabatrin (studio di 61 soggetti). *Pediatr Med Chir*, 1994; **16**: 575-578.

8 Watanabe K, Haga T, Negoro T, Aso K, Maeda N. Focal spasms in cluster, focal delayed myelination, and hypsarrhythmia: unusual variant of West syndrome. *Pediatr Neurol*, 1994; **11**: 47-49.

9 Fusco L, Vigevano F. Ictal clinical electroencephalographic findings of spasms in West syndrome. *Epilepsia*, 1993; **34**: 671-678.

J. Arenas Mora, Y. Campos González,
M. Castro-Gago¹

An Esp Pediatr 1996;45:656-657.

Sr. Director:

Nosotros describimos en el año 1993 tres hermanos de 12, 10 y 7 años de edad, con una miopatía mitocondrial asociada a déficits de los complejos III y IV de la cadena respiratoria mitocondrial⁽¹⁾. Las dos hermanas mayores presentaban un cuadro clínico caracterizado por ptosis palpebral bilateral estable, oftalmoplejía externa progresiva, hipotonía de predominio proximal, signo de Gowers, acidosis láctica, elevación marcada de los niveles de CK sérica y presencia de fibras rojo-desestructuradas (RRF) en la biopsia muscular. En ambos casos se produjo la muerte por insuficiencia respiratoria aguda. La her-

Depleción de ADN mitocondrial en miopatía mitocondrial por déficit de los complejos III y IV de la cadena respiratoria

mana menor, asintomática al diagnóstico, con ligera elevación de la CK sérica, discreta acidosis láctica y RRF, ha desarrollado en su evolución una oftalmoplejía externa progresiva. Los padres eran asintomáticos.

Los estudios genético-moleculares fueron orientados hacia la existencia de una mutación del ADN mitocondrial (mtDNA) como etiología molecular de la enfermedad. Como ya sugeríamos en la discusión de nuestro trabajo⁽¹⁾, una de las posibilidades era la depleción de mtDNA. El análisis cuantitativo de mtDNA reveló que el número de genomas mitocondriales por mitocondria era mucho menor que el de los pacientes normales. La proporción de mtDNA con respecto a ADN nuclear fue de 0,5, cifra muy por debajo del límite inferior de la normalidad, que es de 2.

La depleción de mtDNA constituye la primera enfermedad debida a la existencia de un menor número de copias del genoma mitocondrial. La primera familia descrita incluía dos hermanas y un primo segundo relacionados a través del abuelo

¹Centro de Investigación, Hospital «Doce de Octubre», Madrid. Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría, Hospital General de Galicia; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; SERGAS, Santiago de Compostela.

Correspondencia: Prof. Dr. M. Castro-Gago

Departamento de Pediatría, Servicio de Neuropediatría. Hospital General de Galicia. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. C/ Galeras, s/n. 15705 Santiago de Compostela.

paterno, lo que excluía la transmisión materna⁽²⁾. Las dos hermanas murieron en la infancia a causa de una miopatía mitocondrial con RRF y déficit severo de COX y citocromo b. El análisis de Southern blot mostró ausencia de mtDNA en músculo de una de las hermanas y en hígado del primo. Hasta el momento existen tres fenotipos clínicos asociados con esta alteración⁽³⁾: 1) Hepatopatía infantil fatal, descrita en niños que murieron de insuficiencia hepática en los primeros meses de vida; 2) Miopatía congénita, descrita en niños con debilidad difusa, acidosis láctica, RRF, e insuficiencia respiratoria que causó la muerte entre los 3 y los 11 meses de edad. Algunos pacientes muestran, además, disfunción renal (síndrome de DeTetoni-Fanconi), lo que hace que esta enfermedad sea indiferenciable desde el punto de vista clínico de la miopatía infantil fatal con déficit de COX. Sin embargo, la bioquímica muscular se caracteriza por un déficit múltiple de la cadena respiratoria que afecta a los complejos dependientes del mtDNA, confirmándose este hecho por técnicas inmunocitoquímicas; 3) Miopatía infantil, descrita en niños normales hasta el año de vida, momento en el cual se desarrolla debilidad proximal progresiva, con lactato normal o aumentado, y niveles aumentados de CK sérica. Las crisis de insuficiencia respiratoria pueden producir la muerte en la infancia. La primera biopsia puede mostrar alteraciones inespecíficas, resultando difícil la sospecha diagnóstica. Biopsias posteriores muestran RRF, que no contienen mtDNA ni proteínas

codificadas por el mtDNA. Debido a la naturaleza parcial de la alteración, el análisis de Southern blot puede ser difícil de interpretar.

En las tres formas la herencia parece autosómica recesiva, lo que sugiere que el problema genético se sitúa en un gen nuclear que controla la replicación del mtDNA. Recientemente, este hecho se ha confirmado por el hallazgo de bajos niveles de factor regulador de la transcripción (mtTFA) en biopsias musculares de enfermos con depleción⁽⁴⁾. Sin embargo, la causa a nivel genético es aún desconocida, así como el hecho de la expresión fenotípica histoespecífica de la depleción.

Bibliografía

- 1 Castro-Gago M, Novo L, García Caballero T, Campos Y, Huertas R, Arenas J. Miopatía mitocondrial por déficit de los complejos III y IV. Una observación familiar. *An Esp Pediatr* 1993;**38**:82-86.
- 2 Moraes CT, Shanske S, Trischler HJ y cols. mtDNA depletion with variable clinical expression: a novel genetic abnormality in mitochondrial diseases. *Am J Hum Genet* 1991;**48**:492-501.
- 3 Moraes CT, Ricci E, Arnaudo E, Bonilla E, DiMauro S, Schon EA. Quantitative defects of mitochondrial DNA. En: DiMauro S, Wallace DC (eds). *Mitochondrial DNA in human pathology*. New York, NY: Raven Press, 1993; 97-108.
- 4 Larsson NG, Oldfors A, Holme E, Clayton DA. Low levels of mitochondrial transcription factor A in mitochondrial DNA depletion. *Biochem Biophys Res Comm* 1994;**200**:1374-1381.