

Epilepsia polimorfa de la infancia: Revisión de 12 casos

I. Lambarri San Martín, C. Garaizar Axpe, E. Zuazo Zamalloa, J.M. Prats Viñas

Resumen. *Objetivo.* Presentar nuestra serie de pacientes con un diagnóstico escasamente descrito como es el síndrome epiléptico «epilepsia polimorfa de la infancia», previamente denominado «epilepsia mioclónica severa».

Material y métodos. Descripción retrospectiva de los 12 pacientes diagnosticados de este proceso según los criterios propuestos por la Liga Internacional contra la Epilepsia (1989). Todos los pacientes proceden de la Unidad de Neuropediatría hospitalaria, con un seguimiento mínimo de 18 meses y máximo de 20 años.

Resultados. En nuestra opinión, el síndrome cursa en tres etapas clínico-EEG bien diferenciadas: «fase febril», «fase catastrófica» y «fase de secuelas». El interés pediátrico mayor estriba en la ausencia de anomalías EEG durante la etapa febril, lo que puede dar lugar a su confusión con convulsiones febriles complicadas, generalmente de mejor pronóstico. También puede confundirse con eventos propios de la lactancia, como complicaciones de inmunizaciones. Por lo que sabemos, no existe un sistema eficaz que impida su evolución a la «fase catastrófica» y los diversos FAE solos o en combinación no se han demostrado operativos en su control.

An Esp Pediatr 1997;46:571-575.

Palabras clave: Epilepsia mioclónica severa; Epilepsia polimorfa de la infancia; Retraso mental; Convulsión febril; Estado de mal epiléptico.

deterred. Antiepileptic drugs, in mono-or poly-therapy, at least until the present, have not proven to be useful in this disorder.

Key words: Severe myoclonic epilepsy. Polymorphic epilepsy during childhood. Mental retardation. Febrile convulsion.

Introducción

La epilepsia mioclónica severa de la infancia es un síndrome epiléptico propio de la infancia⁽¹⁾. Descrito por Dravet y Dalla Bernardina en 1982^(2,3) y aceptado como síndrome específico por la ILAE en 1989, e incluido por ello en la Clasificación Internacional de Epilepsia y Síndromes Epilépticos. Se le atribuye un origen criptogénico. La comprobación de que cierto número de pacientes comparten similares circunstancias evolutivas pero sin presentar mioclonías a lo largo de la evolución, sugirió modificar su nombre por el de «epilepsia polimorfa de la infancia»⁽⁴⁾.

Característica de su fase inicial, durante la lactancia, es su expresión como convulsiones prolongadas en contexto febril, que pueden llegar a prolongarse en forma de estado de mal convulsivo. Ello imprime a esta entidad un gran interés pediátrico, ya que durante sus primeras etapas puede confundirse con crisis febriles complejas, de evolución mucho más favorable.

Material y métodos

Presentamos 12 pacientes estudiados retrospectivamente (3 niños y 9 niñas) cuyas características clínicas se detallan en las **tablas I y II**; todas ellas han sido controladas desde su inicio en la Unidad de Neuropediatría de nuestro Hospital. El seguimiento fue de un mínimo de 18 meses. La edad media de los pacientes es de 12 años y 3 meses (rango: 3-20 años), permaneciendo aún activos en las consultas un total de 8.

Resultados

En nuestros pacientes la primera crisis acaece a una edad media de 5 meses (rango: 3-8 meses) presentándose en 8 de ellos (67%) en el contexto de hipertermia. Las características clínicas son descritas por los testigos como convulsiones generalizadas (50%) o afectando a un solo lado del cuerpo (50%). En dos niños constataron que la fase clónica había estado precedida por inicio convulsivo focal. Tan sólo en dos lactantes la duración superó los 30 minutos, constituyendo un estatus de mal. El resto tuvo una duración prolongada pero inferior, con media de 11 minutos (rango: 3-20 minutos). El intervalo de tiempo transcurri-

POLYMORPHIC EPILEPSY IN INFANTS. STUDY OF 12 PATIENTS

Abstract. *Objective:* The purpose of this report is to describe our series of patients with polymorphic epilepsy, an infrequent diagnosis which was previously called severe myoclonic epilepsy.

Patients and methods: A retrospective descriptive study of 12 patients diagnosed with polymorphic epilepsy according to the criteria proposed by the International League Against Epilepsy (1989) was carried out. All patients were recruited from the Neuropediatric Unit at our hospital. Minimum follow-up was 18 months, with a maximum of 20 years.

Results: In our opinion, the syndrome's evolution has three clinical EEG phases: The febrile phase, the catastrophic phase and the residual phase. The main interest from a pediatric point of view is the absence of EEG anomalies during the febrile phase, in spite of the severity of the condition. This may lead to confusion of the actual syndrome with complicated febrile seizures, which usually have a better prognosis. Another misleading diagnosis could be post-immunization disorders. To our best knowledge, evolution towards the catastrophic phase cannot be

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces. Vizcaya.

Correspondencia: Dr. Prats. Unidad de Neuropediatría.

Hospital de Cruces. 48903 Baracaldo. Vizcaya.

Recibido: Julio 1996

Aceptado: Diciembre 1996

Tabla I Resumen de la casuística

Casos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Edad/sexo	10a/M	3a/V	8a/M	11a/M	7a/M	11a/M	11a/M	11a/M	19a/M	18a/M	18a/V	20a/M
Edad	1ª crisis	7m	5m	6m	4m	8m	4m	3m	5m	6m	4m	4m
tipo	CG	U	U	U	CG	CG	CG	CG	CG	U	CG	U
con fiebre sí/no	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Duración	30 min	20 min	15 min	15 min	3 min	7 min	5 min	10 min	10 min	15 min	30 min	10 min
Intervalo												
hasta 2ª crisis (días)	60	30	15	1	30	1	1	60	1	30	1	2
Edad inicio mioclonías	3a 5m	18m	ausentes	10m	20m	7m	3m	17m	2a	2a	13a	8a
Estatus: edad 1ª	7m	2a 6m	6m	1a	2a	9m	2a 3m	18m	18m	2a	6m	6a 6m
tipo	CG	Mioclónico	CG	CG	Mioclónico	CG	CG	CG	Ausencia	CG	CG	CG
con fiebre sí/no	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No
EEG												
Nº meses/EEG	3,13	1,00	5,45	2,22	2,22	5,28	4,55	4,28	4,64	3,90	10,66	6,85
1ª EEG patológico												
edad	7m	3a	3a 6m	6m	2a	6m	6m	3a	4a	2a 4m	5a 7m	4m
tipo	LD	LD	PO rápida	PO/PPO	LD	PO/PPOg	PO/PPOg	PO + en hem.I	PO + en hem.I	PO rápida	LD	PO/PPO + en hem.D
ELI (+/-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
Respuesta fotoconv.	No	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	No	No	No	No
Focos añadidos	No	No	Frontal I	Occip. D	No	Rolánd. D	Frontal bilat.	No	Rolánd.	Occipito-temp. I	Fronto-temp. I	No
EEG sueño	Normal	Normal	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	-
Neuroimagen												
TAC	Normal	-	-	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Lesión hiperdensa temporal izqda.	-	-
RNM	Normal	Normal	Normal	Normal	-	-	-	Normal-	-	Normal	-	-
SPECT	Hipop. parietal D	-	Hipop. temp. I	Hipop. t-p izqda.	-	-	-	Hipop.-temp. D	-	-	-	-
Retraso psicomotor	Severo	Ligero -mod.	Severo	Severo	Moderado	Moderado	Severo	Severo	Severo	Severo	Severo	Severo

(Abreviaturas. M: mujer, V: varón, CG: clónica generalizada, U: unilateral, LD: lentificación difusa, PO: punta onda, PPO: polipunta onda, ELI: estimulación luminosa intermitente, I: izquierda, D: derecha, Mot: motora, Hipop: hipoperfusión, t-p: temporo-parietal, Mod: moderado, a: años, m: meses, fotoconv: fotoconvulsiva.)

do hasta una segunda crisis fue variable, entre un mínimo de 24 horas en 5 niños hasta un máximo de 30 días en 3 niños, con una duración media de 19 días. Este intervalo tiende a acortarse a medida que el tiempo transcurre. En todos los pacientes, la segunda crisis tiene características similares a la primera tanto en tipo como en duración. Durante esta primera etapa, caracterizada por la aparición de crisis convulsivas generalmente en contexto de un episodio febril intercurrente, el trazado EEG intercrítico permanece constantemente normal.

El proceso se expresa en toda su severidad en una segunda etapa, que se inicia entre el segundo y tercer años de vida. El diagnóstico de certeza puede entonces establecerse al aparecer las anomalías EEG. A partir de ese momento es evidente el retraso psicomotor y aparecen signos neurológicos, especialmente ataxia y piramidismo, cuya intensidad varía a lo largo de la evolución. Aunque con variaciones individuales, es a esta edad cuando se acumulan las crisis epilépticas: 6 de los pacientes sufrieron entonces más del 50% de las mismas y 8 presentaron

su primer estatus convulsivo. Las características críticas son diversas (convulsiones generalizadas, unilaterales, parciales complejas, ausencias atípicas), de ahí el epónimo de «polimorfa» sugerido para su denominación.

Las crisis mioclónicas como tales, se constataron en 11 de los pacientes. Aparecen por lo general en edades comprendidas entre los 3 meses y los 13 años (media: 3 años y 2 meses); en la mitad antes de cumplir los 2 años. Sus características fueron las correspondientes a mioclonía epiléptica, con su correspondiente descarga en el EEG, pero también en forma de mioclonio segmentario politópico, que se prolongaba durante días y era coincidente con el empeoramiento de la ataxia y demás signos neurológicos mencionados.

Todos los niños padecieron, al menos en una ocasión, un estado de mal epiléptico; los dos tercios antes de los 24 meses (media de edad del primer estatus, 22 meses). Sus características no son homogéneas; en 9 son crisis clónicas generalizadas (7 de ellos con fiebre); en dos, mioclónico y en uno, estatus de au-

Tabla II Epilepsia polimorfa de la infancia (antes: epilepsia mioclónica severa de la infancia)

<i>Nº de casos:</i> 12	
<i>Sexo:</i> 3 varones/9 mujeres	
<i>Tiempo de seguimiento:</i> x = 8 años 9 meses	
<i>Edad 1ª crisis:</i> 5 meses	
<i>Tipo:</i>	CG (Tª aumentada) 8 (Tª normal) 2 Con inicio focal 2
<i>Intervalo 1ª-2ª crisis:</i> x = 19 días (1-30 días)	
<i>Crisis mioclónicas:</i> 11 casos	
<i>Edad de presentación:</i> x = 3 años 2 meses (3 m-13 a)	
<i>Estatus convulsivo:</i> todos los pacientes	
<i>Edad primer estatus epiléptico:</i> 22 meses	
<i>Tipo:</i>	CG (Tª aumentada) 7 (Tª normal) 2 Mioclónico 2 Ausencia 1
<i>Déficit neurológico (ataxia/piramidismo):</i> 66% pacientes	
<i>Déficit mental:</i> 100%; Severo: 75%; Moderado: 25%	
<i>EEG:</i>	Frecuencia de realización 4 meses Edad primer EEG patológico 26 meses Características PO/PPO rápida (66%) Focos asociados 58%
<i>Tratamiento:</i>	Fármaco más usado VPA

(x: media)

sencia.

Estudios complementarios

En todos los pacientes se realizaron múltiples trazados EEG de vigilia, con frecuencia promedio de al menos 1 cada 4 meses a lo largo del seguimiento. El primer EEG patológico se registró a una edad media de 26 meses (8 niños). Las anomalías consistían en la presencia de actividad paroxística generalizada en forma de PO y PPO rápida, más o menos prolongada en salvas de duración variable, a veces muy breves (Fig. 1), predominando sobre uno u otro hemisferio; este trazado termina por aparecer en 11 de los 12 pacientes aunque en edad variable (el más precoz a los 4 meses y el más tardío a los 5 años, media de 2 años y medio). Tal actividad cerebral se acompañaba de respuesta fotoparoxística en 6 casos y de mioclonías en otros 5. El único en el que faltaron estas características, mostró lentificación cerebral difusa en todos los registros.

En los trazados aparecen también focos irritativos en 7 de los afectados, que son concomitantes a las otras anomalías mencionadas y con topografía diversa (2 rolándicos, 3 frontales y 2 occipitotemporales).

Aunque se puso el máximo empeño en detectar anomalías EEG en la primera fase del proceso, recurriendo incluso a efectuar polisomnografía de 8 horas en 10 de los niños, su resultado siempre fue negativo. Tampoco pudieron registrarse las crisis durante este período, por lo que sus características quedan cir-

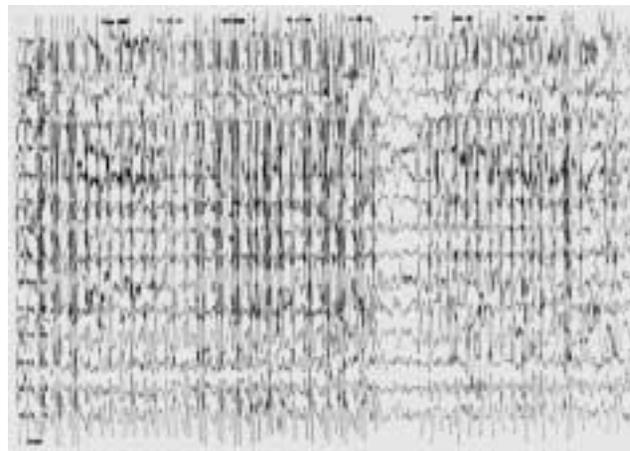


Figura 1. Salvas de PO y PPO rápidas en EEG intercrítico (caso 7).

cunscritas a la descripción aportada por los testigos.

Se efectuaron estudios neurorradiológicos en 11 de los niños a diversas edades: TAC craneal a 8 y RNM a 6. Tan sólo un niño mostró en la TAC, y de forma transitoria, una pequeña zona hipodensa en el lóbulo temporal izquierdo.

El estudio SPECT con HMPAO se realizó a 4 pacientes, apareciendo en todos ellos focos de hipoperfusión (3 a nivel temporal y 1 a nivel parietal).

La respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) fue decepcionante, ya que durante el período de máxima actividad, parece resistente a todos los FAE disponibles, solos o en diversas combinaciones, lo que en ocasiones puede dar lugar a una situación caótica (Fig. 2). No se han establecido pautas ni en monoterapia ni en politerapia que consigan el control razonable de las crisis. La introducción de un fármaco nuevo puede reducir el número de crisis durante un tiempo variable, aunque reaparecen más adelante con frecuencia similar. En ocasiones, la modificación del tratamiento parece controlar un tipo determinado de crisis, reapareciendo otras, de tal modo que es complejo, por no decir imposible, dar con la combinación ideal de fármacos.

En nuestros pacientes se han utilizado diversas pautas, dada la dispersión temporal de la muestra. Al final de la fase con anomalías severas, conseguimos el control de las crisis en 2 casos con monoterapia (ambos con VPA), en 3 con biterapia (VPA + VGB, VPA + ESM, VPA + CLB) y en 6 con politerapia. En un paciente pudo retirarse la medicación a los 13 años de edad al verificar la extremada rareza de crisis. El VPA es el fármaco más utilizado en nuestra serie. Ninguna de las pautas utilizadas durante la primera fase ha impedido el paso a la fase siguiente. Durante este período, cuando la frecuencia de las crisis es máxima y el desarrollo psicomotor sufre un severo deterioro, una pauta de corticoides a dosis altas puede mejorar la situación (5 de los casos). También administramos a uno de los niños gammaglobulinas i.v. (2 g/kg en 5 días) sin resultado. Antes o después, sin relacionarse con una pauta terapéutica concreta, se llega a una estabilización del proceso. Nos preguntamos si no usan-

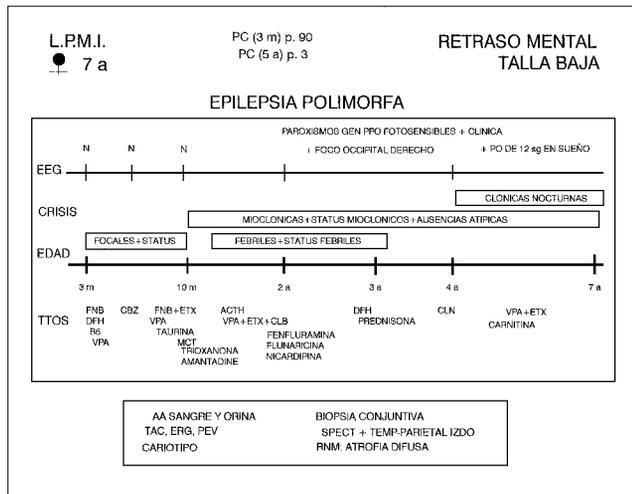


Figura 2.

do FAE convencionales la evolución sería similar. En 75% de los niños hay un retraso mental severo, detectable a partir del segundo año de evolución y claramente definido desde el final de la niñez. El 25% exhibe un grado moderado de deficiencia mental.

Discusión

La epilepsia polimorfa de la infancia es un síndrome epiléptico de gran trascendencia pediátrica ya que no puede distinguirse de las crisis febriles complejas de evolución más favorable en su primera etapa. La aparición de convulsiones durante la lactancia, y además la coincidencia en el tiempo con el calendario de inmunizaciones, puede llevar a conclusiones erróneas y pensar que se trata de una encefalopatía postvacunal. El proceso se inicia durante el primer año de vida con crisis en contexto febril de carácter prolongado en niños sin antecedentes patológicos. Tras esta primera fase, que proponemos denominar «fase febril», aparecen crisis de diferentes tipos, entre las que se encuentran con gran frecuencia formas diversas de crisis mioclónicas⁽⁴⁾. Al inicio de esta segunda fase, que denominaríamos «fase catastrófica», los trazados de EEG muestran actividad PO y PPO generalizada, a frecuencia rápida, aislada o a salvas; el 50% de los pacientes tiene fotosensibilidad precoz⁽⁵⁻⁷⁾; simultáneamente, el ritmo de desarrollo psicomotor se enlentece.

Durante el segundo y tercer años de edad, las crisis se hacen pluricotidianas y de diferentes tipos. Aparecen también signos severos de déficit neurológico -piramidalismo y ataxia- y la respuesta terapéutica es siempre insuficiente.

Entre los tipos de crisis comprobados, las tónicas son excepcionales (objetivadas solamente en uno de nuestros pacientes), consideramos esta peculiaridad de gran trascendencia para el diagnóstico diferencial con el síndrome de Lennox-Gastaut. Tras un tiempo variable, la frecuencia de las crisis se hace rara, pudiendo llegar a desaparecer, con las consecuencias de un retraso mental más o menos intenso; éste sería un período prolongado que

Tabla III Epilepsia polimorfa de la infancia. Evolución clínica

1. Fase febril

- Primer año de vida.
- Crisis de duración prolongada en contexto febril.

2. Fase catastrófica

- Numerosas crisis de diferente tipo (frecuentes las mioclónicas).
- Aparecen las alteraciones EEG: paroxismos de PO y PPO generalizados, fotosensibilidad en el 50% de los pacientes.
- Signos de deterioro neurológico fluctuante: piramidalismo, ataxia.
- Refractariedad al tratamiento.

3. Fase de secuelas

- Retraso mental de intensidad variable.
- Escaso número de crisis pudiendo llegar a desaparecer.

propondríamos denominar como «fase de secuelas» (Tabla III). Dada la pertinaz normalidad EEG en las etapas iniciales del proceso, tan sólo la patocronia puede ofrecer una orientación de sospecha del síndrome durante la fase febril; podrá sospecharse con relativa seguridad atendiendo a las características de las 3 primeras crisis: cuando éstas acontecen entre los 2 y 9 meses de vida, con un intervalo intercrítico menor de 1 mes, con características clónicas -uni o bilaterales- afebriles o con fiebre poco elevada y en niños sin antecedentes neurológicos y estudio de neuroimagen normal, la posibilidad de que se trate de este síndrome es alta⁽⁸⁾.

Se han intentado otro tipo de exploraciones funcionales, como la SPECT⁽⁹⁻¹¹⁾ en donde aparecen focos de hipoperfusión, que pueden ser múltiples y que no suelen corresponder con los focos EEG irritativos que con frecuencia se detectan a lo largo de la evolución. Esta falta de concordancia ya se ha comprobado también en otras formas de epilepsia como la epilepsia parcial benigna infantil⁽¹¹⁾ y hace aleatoria y poco fiable la interpretación de los resultados de la SPECT intercrítica.

La etiología de la enfermedad es desconocida, adscribiéndose al grupo de las epilepsias criptogénicas. Algunos autores atribuyen una gran importancia a los factores prenatales, aunque sin pruebas fehacientes; en un paciente que falleció súbitamente, se describieron alteraciones en la disposición estratificada de las capas a nivel de la corteza frontal y temporal⁽¹²⁾. Tales anomalías son de interpretación difícil y podrían ser secundarias a múltiples crisis prolongadas. También se han descrito hallazgos similares en pacientes con ausencias y otras epilepsias generalizadas primarias⁽⁷⁾.

Bibliografía

- 1 Hurst DL. Epidemiology of Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Epilepsia* 1990;31:397-400.
- 2 Dravet C, Bureau M, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P (eds). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 1985:58-67.
- 3 Dalla Bernardina B, Capovilla G, Gattoni MB, Colomaria V, Bondavalli

- S. Epilepsie myoclonique grave de la premiere annee. *Rev EEG Neurophysiol* 1982;**12**:21-25.
- 4 Cavazzuti GB, Ferrari P, Lalla M. Follow-up study of 482 cases with convulsive disorders in the first year of life. *Dev Med Child Neurol* 1984;**26**:425-437.
 - 5 Campos-Castelló J. Epilepsia mioclónica criptogénica. En: Herranz JL, Armijo JA (eds). Actualización de las Epilepsias (III). Barcelona: Edide, 1993;124-141.
 - 6 Aicardi J. Epilepsy in Children (2nd Ed). The International Review of Child Neurology. New York: Raven Press, 1994;67-79.
 - 7 Wallace SJ. Seizures in children. En: Laidlaw, Richens, Chadwick (eds). A Textbook of Epilepsy 4th Ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1993;77-164.
 - 8 Jakoub M, Dulac O, Jambaque I, Chiron C, Plouin P. Early diagnosis of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Brain Dev* 1992;**14**,**5**:299-303.
 - 9 Nieto M. Epilepsia mioclónica severa de la infancia (epilepsia polimorfa de la infancia). *Rev Neurol* (Barcelona) 1994;**22**(114):143-146.
 - 10 Nieto M, Márquez E, Candén R, Rufo M, Ruiz del Portal L. Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) en la epilepsia mioclónica severa de la infancia. *Rev Neurol* (Barcelona) 1995;**23**(124):1193-1198.
 - 11 Prats JM, Garaizar C, Llorens V, Cortés J. Utilidad de la SPECT en el estudio de la epilepsia infantil. En: Herranz JL, Armijo JA (eds). Actualizaciones de las Epilepsias (III). Barcelona: Edide, 1993;112-123.
 - 12 Renier Wo, Renkawek K. Clinical and neuropathological findings in a case of severe mioclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1990;**31**:287-291.