Pesquisa etiológica en espasmos masivos

Isabel López S.^{1*}; Mónica Troncoso Sch.²; Ledia Troncoso A.²;
Marta Colombo C.¹; Fernando Pinto L.²; Oyoní Japaz L.²;
Fernando Novoa S.²

An etiologic diagnosis protocol in infantile spasms

A systematic clinical protocol was applied in 16 infants that suffered from infantile spasms (IS) in order to identify etiologic factors. A positive family history was present in 2/16 patients and relevant perinatal or post-natal pathology in 5/16. Psychomotor retardation and other seizures anteceded IS in 10/16 and 8/16 infants respectively. Physical and neurologic examination revealed microcephalia (4/16), dysmorphic features (2/16), hypopigmented skin lesions (1/16) and pyramidal syndrome (8/16). Neuroimagine technics yielded positive findings in 9/16 patients, diffuse or localized atrophy (7/16), porencephalic cysts (3/16), periventricular calcifications (1/16), callosal agenesis (1/16). Laboratory examination allowed diagnosis of two metabolic diseases: congenital hyperlactatemia and maple syrup urine disease. Two patients were classified as cryptogenetic and fourteen as symptomatic. Within the latter an etiologic factor was identified in 12/14. This study underlines the value of etiologic search in IS, because it may contribute substantially to specific treatment and genetic counselling.

(Key words: Infantile spasms, etiology.)

Se denomina espasmos masivos (EM) a un síndrome epiléptico grave, propio del lactante, descrito por W. J. West en 1841¹, caracterizado por espasmos breves en salvas. Los pacientes usualmente presentan retardo moderado o severo de base y evolucionan con deterioro psicomotor. El trazado electroencefalográfico característico es la hipsarritmia². La incidencia de EM se ha estimado entre 0,24-0,42 x 1 000 recién nacidos^{3,4} y su etiología es diversa, diferenciándose dos grupos de importancia pronóstica: los EM sintomáticos, en que los pacientes tienen alteración neurológica o retardo psicomotor antes del inicio de los espasmos o un factor etiológico demostrable por estudios, y los EM criptogenéticos, que ocurren en niños con desarrollo normal y sin antecedentes de enfermedades neurológicas antes de comenzar el cuadro, en los que no se puede identificar un

factor etiológico a través del estudio dirigido^{4,5}. Diferentes enfermedades que producen daño neurológico pueden manifestarse como EM. Su identificación es de gran importancia si se considera que en muchas de ellas esto implica posibilidades de tratamiento, un aporte al pronóstico del paciente y, en algunos casos, un consejo genético para la familia.

En este trabajo nos propusimos desarrollar y aplicar un protocolo de estudio en pacientes con EM, utilizando los recursos disponibles para precisar la enfermedad subyacente al cuadro convulsivo.

Pacientes y Método

Los criterios de selección de los pacientes fueron: evidencia clínica de crisis de EM y trazado electroencefalográfico de hipsarritmia típica, modificada o patrones ictales de hipsarritmia según criterios de Gibbs y Hrachovy^{2,4}. La muestra quedó constituida por 16 niños, 11 varones y 5 niñas, que consultaron al Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital San Borja-Arriarán (ex Paula Jaraquemada) entre julio 1989 y junio 1990, cuyas edades fluctuaron entre 3 y 17 meses ($\bar{X}$: 9,8; d.e.: 4,4 meses) en el momento de ingresar al estudio y entre 2 y 14 meses de edad ($\bar{X}$: 5,7; d.e.: 3,4 meses) al aparecer los EM, siendo 15/16 casos menores de un año.

Se desarrolló un protocolo de historia clínica orientado a detectar antecedentes anamnésticos relevantes

1. Unidad de Neuropsicología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

2. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital San Borja-Arriarán.

* Trabajo de Incorporación a la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, en octubre de 1990.

(prenatales, perinatales, evolución psicomotora, antecedentes familiares) y a efectuar un examen físico y neurológico sistemático. Conjuntamente se desarrolló un esquema de estudio destinado a evaluar el nivel de desarrollo psicomotor, localizar lesiones estructurales, diagnosticar déficit sensoriales e identificar patología neurológica, metabólica y genética que puede asociarse a EM (tabla 1). Algunos de los procedimientos se efectuaron en todos los casos, en tanto que otros sólo cuando el factor etiológico no era claro.

Tabla 1

Estudio espasmos masivos. Esquema general de trabajo

A.	Antecedentes personales y familiares
Historia de enfermedad actual
B.	Examen físico y neurológico - Lámpara de Wood * Examen neurooftalmológico * Examen genético * Examen otorrino
C.	Estudios a solicitar: - Electroencefalograma con piridoxina - Hemograma - Pruebas hepáticas - Electrolitos plasmáticos - Sedimento urinario - TORCH - VDRL - Rastro metabólico - aminoaciduria - aminoacidemia * Líquido cefalorraquídeo: citoquímico - cultivo - cromatografía de aminoácidos - pH y gases en sangre arterial, amonemia, lactacidemia - USG de cráneo * TAC cerebral - Evaluación desarrollo psicomotor. Prueba de Gesell⁹

* Solamente en caso necesario o posible.

Resultados

Entre los antecedentes anamnésticos de utilidad para orientar al diagnóstico destaca que en 2 casos había hermanos con una enfermedad similar al paciente índice (casos 8 y 12); en otros 2 niños se detectó prematuridad, uno de ellos presentó hemorragia intraventricular (caso 4); dos pacientes habían sufrido sepsis neonatal con grave secuela neurológica (casos 9 y 14) y otro niño sufrió un daño anóxico secundario a paro cardiorrespiratorio anestésico (caso 13). Según la información aportada por los padres, 10/16 niños tenían retardo psicomotor antes de iniciar EM. En dos de ellos se señaló clara-

mente un deterioro del desarrollo, luego de un período de normalidad. Ocho pacientes presentaron convulsiones de otro tipo antes de comenzar con EM. Por último, un paciente (caso 10) presentó hemorragia cerebral intraparenquimatosa y hematoma subdural derecho, siendo intervenido a los 2 meses de vida. Solamente en 3 casos no hubo alteración neurológica previa (casos 1, 6 y 7) (tabla 2).

El examen físico de estos pacientes demostró que 4/16 presentaban desnutrición severa, con déficit de talla y peso, para la edad según patrones NCHS⁷. En 7/16 casos la circunferencia craneana cayó bajo el percentil 2 para la edad según Tablas de Nellhaus⁸. El examen de la piel con lámpara de Wood fue positivo en un paciente, demostrando múltiples manchas hipocromas lanceoladas en tronco y extremidades inferiores (caso 6), en tanto que en dos pacientes se observó dismorfias craneofaciales (casos 2 y 11) (tabla 2).

En relación al examen neurológico, ocho pacientes presentaron síndrome piramidal bilateral, que en cuatro casos constituyó una tetraparesia espástica, en tanto que dos niños presentaron hemiparesia braquiocrural (casos 4 y 10). Un paciente presentó inicialmente hipotonía generalizada, que posteriormente evolucionó hacia un cuadro piramidal bilateral (caso 8).

La evaluación de desarrollo psicomotor efectuada al ingreso demostró un retardo severo en 11/16 casos, moderado en 2/15 casos y leve o normal en 3/15 casos, según prueba de Gesell⁹ (tabla 2). Entre los tres niños con desarrollo normal o compromiso leve se cuentan dos finalmente clasificados como criptogenéticos y un paciente portador de esclerosis tuberosa, que debutó con EM.

En todos los niños se realizó ultrasonografía (USG) cerebral y en cinco tomografía computarizada (TAC) cerebral. Las técnicas de neuroimagen demostraron lesiones en 9/16 casos, siendo la alteración más frecuente una atrofia difusa (4/8), observada como dilatación del sistema ventricular y aumento de tamaño de los surcos y espacio subaracnoideo. En dos casos se diagnosticó por USG lesiones calificadas como porroencefalia (casos 4 y 10) asociadas a atrofia, como secuela de hemorragia intraparenquimatosa (TAC) e infarto silviano, respectivamente (figura 1). Un paciente presentó atrofia temporal bilateral de predominio derecho. La USG demostró lesiones hiperecogénicas periventriculares, en

Tabla 2

Algunas características de 16 pacientes con espasmos masivos

Caso	Desarrollo psicomotor previo	Crisis previas	Inicio espasmos	Lesiones por neuroimagen (USG, TAC*)	Factor etiológico
1	Normal	(-)	14 m	(-)	Criptogenético
2	Ret. moderado	(+)	3 m	(-)*	Genopatía (hipoacusia, hipotiroidismo, dismorfias)
3	Deterioro	(+)	8 m	(-)	Enf. orina olor a jarabe de arce variante
4	Ret. Leve	(-)	7 m	Infarto silviano izquierdo*.	Prematurez, hemorragia intraventricular
5	Ret. moderado	(-)	2 m	Porencefalia (-)	No precisado, retardo moderado previo
6	Normal	(-)	7 m	Calcificaciones periventriculares	Esclerosis tuberosa
7	Normal	(-)	10 m	(-)	Criptogenético
8	Deterioro	(+)	4 m	Atrofia temporal bilateral*	Hiperlactatemia congénita
9	Ret. severo	(+)	3 m	Atrofia difusa	Sepsis neonatal, microcefalia
10	Ret. moderado	(+)	6,5 m	Hemorragia intra-parenquimatosa. Atrofia parietal derecha. Porencefalia derecha	Causa no demostrada
11	Ret. moderado	(+)	5 m	(-)	Genopatía inespecífica
12	Ret. Leve	(-)	3 m	Atrofia difusa*	Enf. hereditaria no identificada
13	Ret. severo	(+)	10 m	Atrofia difusa	Daño anóxico secundario a paro cardiorrespiratorio anestésico
14	Ret. severo	(+)	3 m	Atrofia difusa	Sepsis neonatal
15	Ret. severo	(-)	3 m	(-)	No precisado, retardo severo, microcefalia
16	Ret. severo	(+)	2 m	Agenesia cuerpo calloso. Porencefalia	Síndrome de Aicardi

USG: Ultrasonografía. TAC: Tomografía axial computadorizada.

un caso (caso 6), y agenesia de cuerpo calloso asociada a quistes aracnoidales (caso 16) (figura 2).

La investigación de laboratorio aportó significativamente al diagnóstico en 2 casos de enfer-

medades metabólicas: enfermedad de orina olor a jarabe de arce variante (caso 3) e hiperlactatemia congénita (caso 8). Por otra parte los exámenes de infecciones congénitas fueron negativos en todos los casos.

Figura 1: Zona de hipodensidad silviana izquierda, comunicada al ventrículo lateral (caso 4, prematuridad, hemorragia intraventricular).

Figura 2: Quiste aracnoidal paraventricular asociado a agenesia de cuerpo calloso (caso 16, Síndrome de Aicardi).

En síntesis, el factor etiológico pudo determinarse en 12/14 niños que conformaron el grupo sintomático; siete de ellos correspondieron a patología prenatal, genética o metabólica, entre los cuales se encuentran errores del metabolismo, dos casos; genopatía, dos casos; esclerosis tuberosa, un caso, y secuelas de afecciones perinatal

o postnatal, cinco casos. En tres pacientes sintomáticos no fue posible precisar etiología. Dos niños fueron calificados como criptogénicos, dada su falta de antecedentes patológicos previos sumados a un estudio negativo (casos 1 y 7) (tabla 2).

Comentario

Tanto la anamnesis como el examen físico aportaron antecedentes relevantes en un número significativo de pacientes. El relato de los padres permitió en muchos casos diferenciar pacientes sintomáticos de criptogenéticos, así como ubicar temporalmente eventos que produjeron una lesión cerebral. Dentro del examen físico destaca la elevada frecuencia de microcefalia y compromiso piramidal, porcentajes similares a lo señalado en otras series^{3, 5, 10}.

El importante retardo en la adquisición de habilidades que presentaba la mayoría de los pacientes, apunta hacia la gravedad de la alteración neurológica. Según señala la literatura, el pequeño subgrupo de tres niños con desarrollo normal o retardo leve tendría mejores posibilidades en su pronóstico neurológico a largo plazo, que los demás^{4, 5, 11}.

Entre los casos calificados como sintomáticos se cuentan dos casos de errores innatos del metabolismo de baja incidencia e improbable diagnóstico si no es con una búsqueda dirigida. Los elementos anamnésicos resultaron orientadores en estos pacientes; el antecedente en uno de ellos de un hermano con patología similar y ausencia de patología pre y perinatal que explicara el cuadro y la observación, de parte de los padres, de un período de normalidad en el desarrollo, seguido por un deterioro sin una causa clara. La investigación de laboratorio, que en definitiva acercó al diagnóstico, consideró exámenes que se realizan habitualmente como la búsqueda de aminoácidos o sus derivados en orina y sangre y la determinación de pH y gases, amonio y ácido láctico, pruebas que constituyen una batería mínima de investigación ante la sospecha de un error del metabolismo. Los esfuerzos invertidos en el esclarecimiento de estas enfermedades se tradujeron en medidas específicas de tratamiento de los pacientes (dietas, vitaminas, etc.), así como consejo genético para sus familias.

La USG de cráneo detectó alteraciones en una alta proporción de los casos, siendo ésta una técnica no invasiva y de costo razonable. Cuando se efectuó TAC se obtuvo un diagnóstico lesional en la mayoría de los pacientes. El porcentaje de lesiones detectado con USG o TAC es algo menor que lo descrito por Gastaut¹² y Singer¹³, quienes reportan alteraciones tomográficas en 81 y 73% de sus series, respectivamente.

Las lesiones más frecuentes fueron del tipo atrofia global o parcial, luego porencefalia, un caso de calcificaciones periventriculares y un caso de agenesia de cuerpo calloso. Esto es compatible con lo reportado por Gastaut, quien, en un estudio de 37 casos, señala en orden de frecuencia: atrofia, malformaciones, calcificaciones, porencefalia y, por último, tumores, en un caso. El tipo de malformación descrito con mayor frecuencia en EM es la agenesia de cuerpo calloso como parte de un Síndrome de Aicardi^{12, 14}, lesión de fácil identificación con USG como ocurrió en el caso 16 de esta serie. No ocurre lo mismo con el diagnóstico de tumores de SNC, que requiere de TAC cerebral de buena resolución. No obstante, las lesiones tumorales son una causa rara de EM. Su diagnóstico es de la mayor importancia, puesto que constituyen afecciones eventualmente tratables con modificación sustancial en el pronóstico del paciente¹⁵. Tanto los resultados de este trabajo como de otras series estudiadas enfatizan la importancia de utilizar de rutina en pacientes con EM técnicas de neuroimagen no invasivas, como TAC, o eventualmente resonancia magnética, con el objeto de identificar lesiones cerebrales, evaluar su severidad, aportar a diagnósticos específicos y eventualmente proponer tratamientos.

Por último, se diagnosticó un caso de esclerosis tuberosa, síndrome neurocutáneo, de herencia dominante, que con frecuencia se asocia a EM.

Bajo el diagnóstico sindromático de EM se agrupa una gran diversidad de factores etiológicos que dañan al SNC. Estos pueden identificarse en un elevado porcentaje de pacientes, a través de la aplicación de un protocolo de estudio sistemático, como el que se propone en este trabajo. Siendo este un síndrome convulsivo que generalmente implica un pronóstico pobre, el reconocimiento oportuno de su causa puede significar tratamiento específico y consejo genético, así como aportar en parte al pronóstico del paciente.

Resumen

Con el objeto de identificar un factor etiológico se aplicó un protocolo de estudio sistemático en 16 lactantes que presentaban espasmos masivos. En dos pacientes hubo antecedentes familiares relevantes, en tanto que cinco

presentaron afecciones perinatales o postnatales graves. Diez niños presentaron retardo psicomotor y ocho otras crisis previo al inicio de EM. El examen físico reveló microcefalia⁴, dismorfias², manchas hipopigmentadas de la piel¹, síndrome piramidal⁸. Las técnicas de neuroimagen demostraron hallazgos positivos en 9 casos, atrofia en 7, porencefalia en 3, calcificaciones en uno y agenesia del cuerpo calloso en uno. El laboratorio permitió el diagnóstico de dos casos con enfermedades metabólicas: hiperlactatemia y enfermedad de orina olor a jarabe de arce. Dos pacientes se catalogaron como criptogénéticos y 14 como sintomáticos. Entre los últimos en doce casos se identificó razonablemente una etiología. Este estudio enfatiza el valor de la búsqueda etiológica en EM, puesto que aporta al tratamiento específico y/o consejo genético en algunos pacientes.

(Palabras clave: Espasmos masivos, infantiles, etiología.)

Agradecimientos

Agradecemos al personal de enfermería del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital San Borja por su colaboración en la realización de este trabajo.

Referencias

1. West WJ: On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; 1: 724-725.
2. Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of electroencephalography. Vol. II: Epilepsy. Addison-Wesley, Cambridge, Mass, 1952; 24-25.

3. Riikonen R, Donner M: Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976. A population study in Finland. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 333-343.
4. Riikonen R: Infantile spasms: Modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 1-12.
5. Jeavons PM: West syndrome: Infantile spasms. En: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Eds. J Roger, C Dravet, M Bureau, FE Dreifuss, P Wolf. John Libbey. Eurotext. London. 1985; 42-50.
6. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P: Hypsarrhythmia: Variations on the theme. *Epilepsia* 1984; 25: 317-325.
7. National Center for Health Statistics. Growth curves for children: Birth-18 years. Charts. US Department of Health Education and Welfare Public Health Service, DHEW 1977, Vital and Health Statistics Series 11, Number 165, 1977.
8. Nellhaus G: Head circumference from birth to eighteen years. *Pediatrics* 1986; 41: 106.
9. Gesell A y Amatruda C: Diagnóstico del desarrollo. Ed. Paidós, Buenos Aires, 1970.
10. Matsumoto A, Watanabe K, Negoro T et al.: Long-term prognosis after infantile spasms: a statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 51-65.
11. Aicardi J: Treatment of infantile spasms. En: *Intractable epilepsy*. Eds. D Schmidt and PL Morselli. Raven Press. N.Y. 1986; 147-156.
12. Gastaut H, Gastaut JL, Régis H et al.: Computerized tomography in the study of West Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 21-27.
13. Singer WD, Haller JS, Sullivan LR, Wolpert S, Mills C, Rabe EF: The value of neuroradiology in infantile spasms. *J Pediatr* 1982; 100: 47-50.
14. Aicardi K, Lefevre K, Lerique-Koechlin A: A new syndrome: spasms in flexion, callosal agenesis, ocular abnormalities. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1965; 19: 609-610.
15. Ruggieri V, Caballa R, Fejerman N: Intracranial tumors and West syndrome. *Pediatr Neurol* 1989; 5: 327-329.

AVISO A LOS AUTORES

Por acuerdo del Comité Editorial, la Revista Chilena de Pediatría devolverá sin tramitar todos los trabajos que no den estricto cumplimiento al Reglamento de Publicaciones, que se edita en cada número, y a las Instrucciones a los Autores, que aparecen en los números 3 y 6 de cada volumen desde 1986.