

Revisión en Síndrome de Dravet: Breve resumen

Consuelo Gayoso Oyarzo
Becada Neuropediatría HLCM

Resumen

El Síndrome de Dravet es una de las formas más severas de Epilepsia en la infancia, con crisis típicamente resistentes a fármacos antiepilépticos. El objetivo de presentar esta Revisión es mostrar las características clínicas del proceso para caracterizar con más detalle el espectro y tratamiento disponible del síndrome.

Abstract

Severe myoclonic epilepsy in infancy, or Dravet's syndrome, is one of the most serious forms of epilepsy in infancy, with seizures typically resistant to conventional antiepileptic drugs. The objective of the present review is to show the clinical characteristics of the process, to characterize in more detail the mutation spectrum associated with Dravet syndrome and finally to review the available treatments for Dravet syndrome.

La epilepsia mioclónica severa de la infancia, descrita por primera vez por Dravet en 1978¹, es una patología infrecuente con una incidencia que varía de 1 por 20.000 a 1 por 40.000 niños, afectando a hombres y mujeres por igual ².

Actualmente denominada Síndrome de Dravet³, ha sido reconocida como un síndrome epiléptico independiente desde 1988, mantenido en 1989 por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia⁴.

Paralelamente, Scheffer y Berkovic describieron en 1997⁵ un nuevo síndrome epiléptico genético que denominaron "epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus" (GEFS +), siendo el Síndrome de Dravet el fenotipo más grave del espectro GEFS+ ^{6,7,8,9}.

A continuación se señalan los genes identificados en pacientes con epilepsia generalizada y convulsiones febriles plus¹⁰:

<i>tipo</i>	<i>loci</i>	<i>gen</i>	<i>autores</i>
GEFS+1 2q21-q33	19q13.1	SCN1B	Wallace et al (1998) Baulac et al (1999)
GEFS+2	2q21-q33	SCN1A	Escayg et al (2000)
GEFS+3	5q34	GABRG2	Baulac et al (2001)

El síndrome de Dravet, abarca un espectro de mutaciones del gen de la subunidad alfa1 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A)¹¹, por tanto el sustrato de la enfermedad es una canalopatía ².

El SCN1A posee 4 dominios homólogos (D1 a D4) cada uno de los cuales contiene 6 segmentos transmembrana, la región S5-S6 controla la permeabilidad y selectividad iónica¹¹⁻¹².

Defectos genéticos de SCN1A son pesquisados en

toda la proteína estructural y algunas mutaciones se observan en la terminal-C y la región S5-S6 de los primeros tres dominios de la proteína. ¹³⁻¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

El espectro de mutaciones génicas de SCN1A asociado a Síndrome de Dravet es amplio y heterogéneo, un estudio multicéntrico realizado desde abril de 2003 a abril de 2008 a 333 pacientes demostró mutaciones sin sentido, mutaciones con sentido erróneo, mutaciones en los sitios de unión, deleciones pequeñas e inserciones, y más raramente deleciones a gran escala; siendo las mutaciones con sentido erróneo

la forma más común(42%)¹¹. Este amplio espectro, incluyendo delecciones del gen completo argumenta a favor de la haploinsuficiencia como el principal mecanismo responsable de esta enfermedad. Pacientes con síndrome de Dravet clásico presentaron mutaciones de SCN1A en 78%¹¹.

El rango fenotípico de las mutaciones SCN1A se ha expandido a epilepsias focales y generalizadas criptogénicas¹⁸, epilepsia mioclónica astática¹⁹, síndrome de Lennox-Gastaut¹⁸, espasmos infantiles²⁰, encefalitis de Rasmussen²¹, Panayiotopoulos²² y raros casos de migraña familiar¹⁷.

Actualmente, las características clínicas y electroencefalográficas que definen el Síndrome de Dravet son: inicio en el primer año de vida, con crisis febriles generalizadas o focales, ausencia de factores etiológicos, desarrollo normal previo al inicio de las crisis, gran variedad en la fenomenología de las crisis a lo largo de la evolución, resistencia precoz al tratamiento, normalidad inicial del EEG con deterioro posterior y fotosensibilidad precoz y deterioro progresivo con ataxia y piramidalismo⁴⁻²³⁻²⁴⁻²⁵.

Se describen tres estadios clínicos evolutivos de la enfermedad²⁴⁻²⁶:

1. Fase febril o inicial: la primera crisis suele ser clónica, generalizada o unilateral, la edad promedio de presentación es de 6 meses (3-10 meses), precipitada por fiebre, evoluciona con crisis febriles frecuentes, luego alternan con afebriles, el EEG es normal en sueño y vigilia y ya en esta fase se observa una evidente falta de respuesta al tratamiento²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹.
2. Fase catastrófica o estable: suele iniciarse a partir del segundo año de vida, las crisis son muy frecuentes y de diferente semiología (crisis mioclónicas, parciales complejas con atonía, versivas, automatismos orobucuales, autonómicas, ausencias complejas, tónico-clónicas parciales o secundariamente generalizadas, status)²⁶⁻²⁸⁻³²⁻³³.

No se describen crisis tónicas nocturnas, importante para diferenciarlo del síndrome de Lennox-Gastaut.

El deterioro cognitivo coincide con la aparición de las crisis mioclónicas; la conducta es irritable, opositora, hiperactiva, con dificultades de atención y estancamiento del área del lenguaje. En el ámbito motor se observa un franco deterioro,

con caídas frecuentes, marcha inestable con ataxia y motricidad fina muy deteriorada; pueden observarse signos piramidales y dismetría²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹.

El electroencefalograma muestra enlentecimiento de la actividad de fondo (4-5 HZ), complejos punta-onda y polipunta-onda aisladas o en salvas repetidas y breves, generalizadas o con cierta asincronía, anomalías epileptiformes evidentes, en general con fotoestimulación³²⁻³³. Además muestra contaminación por ritmos de baja amplitud de origen medicamentoso, escasa reactividad a la apertura palpebral, predominio de actividad lenta en áreas centro-parietales y vértex ó en área frontocentral. Los complejos punta-onda y polipunta-onda se correlacionan invariablemente con crisis mioclónicas³⁴.

3. Fase de secuelas: deterioro neuropsicológico lento, la fiebre es todavía un factor desencadenante de crisis, existe disminución del número de crisis tanto las parciales como las mioclonías, este período se inicia entre los 6 y 12 años, existe un retraso intelectual grave, lenguaje pobre y dificultades motoras. El electroencefalograma muestra disminución en número y frecuencia de los paroxismos; existe disminución de respuesta fotoparoxística la cual declina hasta desaparecer²⁶⁻²⁹⁻³⁰⁻³¹⁻³⁵⁻³⁶.

El diagnóstico temprano en Síndrome de Dravet es importante para evitar fármacos que agravan el cuadro, potenciar las terapias en logopedia, fisioterapia, y terapia ocupacional y lograr el mayor potencial y calidad de vida en los niños afectados.²⁵

Los fármacos antiepilepticos que han mostrado eficacia, siempre relativa son:

- Acido valproico: en monoterapia o asociado con metilsuccinamida³⁷
- benzodicepinas: clobazam o clonazepam²⁵
- topiramato: mejor respuesta en crisis parciales y tónico-clónico generalizadas³⁸
- estiripentol: ha mostrado ser eficaz en asociación con valproato y clobazam²⁻³⁹⁻⁴⁰.

El pronóstico del Síndrome de Dravet a mediano y largo plazo es catastrófico, dada la refractariedad al tratamiento y el importante deterioro neurológico y cognitivo de los pacientes²⁴⁻³⁶.

En conclusión, el espectro de mutaciones de SCN1A comprende una amplia variedad de síndromes epilépticos, la relación entre síndrome clínico y fenotipo es compleja, se postula que diversos factores medioambientales, del desarrollo y otros genéticos podrían influir en la expresión clínica variada de mutaciones de SCN1A y a futuro un mayor entendimiento de las bases fisiopatológicas de la disfunción del canal de sodio, podrían ayudar a diseñar terapias en forma dirigida¹⁷.

Bibliografía

1. Dravet C. Les epilepsies graves de l' enfant. *Vie Méd.* 1978; 8:543-548.
2. Behrouz K. et al .Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. 2008;49(2):343-348.
3. Dravet C, Bureau M, Guerrini R, Giraud N, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants, London , John Libbey and Company Ltda., 1992;págs: 75-88.
4. Comission on Classification and Terminology of the International league against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
5. Scheffer I, Berkovic S. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
6. Singh R et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEF+?. *Epilepsia* 2001; 42:837-44.
7. Benlounis A et al. Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2001; 42:204-9.
8. Oguni H, Hayashi K, Awaya Y, Fukuyama Y, Osawa M, Severe myoclonic epilepsy in infants- a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. *Brain Dev* 2001; 23: 736-48.
9. Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E, Gatti A, Lanzi G. Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two Italian families. *Epileptic Disord* 2001; 3: 29-32.
10. Herranz J. L . Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) Aspectos genéticos. *Rev neurol* 2003; 37(1): 60-63.
11. Depienne C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009; 46: 183-191.
12. Mulley JC et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535-542.
13. Escayg A et al. Mutations of SCN1A, encoding neuronal sodium channel, in two families with GEF+ 2. *Nat Genet* 2000;24:343-345.
14. Wallace et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Human Genet* 2001; 68: 859-865.
15. Claes et al. de novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Human Genet* 2001; 68:1327-1332.
16. Ceulemans B, Claes L, Lagae L. Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 2004; 30:236-243.
17. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009; 50:20-23.
18. Harkin et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130:843-852.
19. Ebach et al. SCN1A mutation analysis in myoclonic astatic epilepsy and severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 2005; 36: 210-213.
20. Wallace et al. Sodium channel alpha 1 subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003; 61: 765-769.
21. Ohmori et al. Rasmussen encephalitis associated with SCN1A mutation. *Epilepsia* 2008; 49: 521-526.
22. Grosso et al. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology* 2007; 69(6): 609-611.
23. Engel J Jr. 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: 1-8.
24. Martínez-Bermejo A. et al. Epilepsia mioclónica grave de la infancia. Aspectos clínicos y paraclinicos. *Rev neurol* 2003; 37(1): 55-59.
25. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jiménez M. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet). Ubicación nosológica y aspectos terapéuticos. *Rev neurol* 2003; 37(1): 64-68.
26. Lambarri I, Garaizar C, Zuazo E, Prats J. Epi-

- lepsia polimorfa de la infancia. Revisión de 12 casos. *An Esp pediatr* 1997; 46:571-5.
27. Dravet C. et al. Myoclonic epilepsy in childhood. *Advances in epileptology XIII Epilepsy International Symposium*. New York. Raven Press. 1982. págs 135-140.
28. Yakoub et al. Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain Dev* 1992; 14:299-303.
29. Fernández et al. Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos. *Rev neurol* 1998; 26: 759-62.
30. Nieto et al. Epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio epidemiológico analítico. *Rev neurol* 2000; 30: 620-4.
31. Nieto M. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. *Rev neurol* 1994; 22: 143-6.
32. Sugama M, Oguni H, Fukuyama Y. Clinical and electroencephalographic study of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Jpn J Psychiatry neurol* 1987; 41: 463-5
33. Shuji W, Masami I, Hiroshi N, Obtundation status caused by complex partial status epilepticus in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1996; 37:1020-2.
34. Dalla et al. Epilepsie myoclonique grave de la première année. *Rev EEG Neurophysiol* 1982; 12:21-5
35. Martínez et al. Electroencefalograma en la epilepsia pediátrica, Madrid, Díaz de Santos, 1997, págs 123-54.
36. Nieto M. Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Síndrome de Dravet. Madrid, Janssen-Cilag; 2001, págs. 53-6.
37. Hurst D. Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* 1987; 3:269-72.
38. Burkart P et al. Topiramate in severe myoclonic epilepsy/convulsive epilepsy of infancy. *Epilepsia* 1999; 40:S179.
39. Chiron et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 1999; 40: S180
40. Guerrini R et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a placebo controlled trial. *Epilepsia* 2002; 43:S155.