

Síndrome de Dravet

Ana Beatriz Pérez¹, Nigeria Moreno²

RESUMEN

Síndrome de Dravet (SD), es una encefalopatía severa epiléptica que comienza en el primer año de la vida con crisis habitualmente desencadenadas por fiebre a las que le sigue una epilepsia farmacorresistente. También conocido como epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI) o epilepsia polimorfa. Identificado por Charlotte Dravet en 1978 y reconocido como un síndrome. Se presenta el caso de preescolar femenino de 4 años de edad, quien inicia convulsiones tónico-clónicas desde los seis meses de edad, con múltiples episodios convulsivos, con retardo cognitivo y del lenguaje, hemiparesia derecha, alteraciones electroencefalográficas y farmacoresistencia. Se realizó estudio genético con alteraciones de Novo en el gen SCN1A.

Palabras clave: Convulsiones, síndrome de Dravet, epilepsia

ABSTRACT

Dravet Syndrome

Dravet syndrome (DS) is a severe epileptic encephalopathy that begins in the first year of life with crises usually triggered by fever which is followed by drug-resistant epilepsy. Also By Charlotte Dravet and recognize as an epilepsy syndrome by the International League against Epilepsy in 1985. For female preschool age 4, who starts tonic-clonic seizures from 6 months of age, presented with multiple convulsive seizures, cognitive and language delay, right hemiparesis EEG changes and drug resistance. Genetic study was performed with Novo alterations in gene SCN1A.

Key words: Seizures, Dravet syndrome, epilepsy.

¹ Universidad de Carabobo. Venezuela

² Centro Policlínico Valencia, Venezuela.

Autor de Correspondencia: Ana Beatriz Pérez

E mail: anabes77@hotmail.com

Recibido: 27-04-2015

Aprobado: 09-11-2015

INTRODUCCION

Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía severa epiléptica que comienza en el primer año de la vida con crisis habitualmente desencadenadas por fiebre a las que le sigue una epilepsia farmacorresistente (1, 2,3). Es también conocido como epilepsia o enfermedad mioclónica severa de la infancia (SMEI) o epilepsia polimorfa. Identificado por primera vez por Charlotte Dravet en 1978 como una condición bien caracterizada, donde la existencia de formas límite con características clínicas similares pero sin mioclonias marcadas, causó la condición de ser llamado Síndrome de Dravet (3). Reconocido como un síndrome epiléptico por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 1985, lo incluye dentro del apartado de "Epilepsias y Síndromes Indeterminados respecto a la localización con crisis generalizadas y focales" (4).

Paralelamente, Scheffer y Berkovic describieron en 1975 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+ (5)

El SD, es un desorden raro que se encuentra en 1 por cada 20.000 a 1 por 40.000 miembros de la población (6, 7, 8), con una relación de masculino a femenino de 2 a 1 (7, 9,10). Del 3% al 8% de los pacientes presentan su primera convulsión antes de 1 año de edad (9) y 7% a la edad de 3 años (7). En familias con historia de epilepsia o convulsiones febriles está presente en aproximadamente el 25% de los casos (11).

Es una enfermedad de origen genético que abarca un espectro de mutaciones del gen de la subunidad alfa1 del canal de sodio dependiente de voltaje (SCN1A) (12). Este es considerado el gen patógeno más importante cuya mutación puede causar diferentes tipos de epilepsia que afecta aproximadamente el 75% de los pacientes (4-3). Las mutaciones de SCN1A han sido principalmente identificadas en epilepsia generalizada con ataques febriles plus (GEFS+) y en la epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI) con hallazgos ocasionales en otros tipos de epilepsia (4) Siendo, por tanto, el sustrato de la enfermedad es una canalopatía (2).

El descubrimiento que define su carácter genético, entrelazándose cada vez más con diferentes afecciones de

tipo epiléptico que nos obliga a un seguimiento neurológico más estrecho de muchos de estos niños con convulsiones febriles (9,13).

Caso Clínico. Preescolar femenina de 4 años de edad, producto de primer embarazo sin ninguna complicación, de 38 semanas de gestación por fecha de última menstruación, con apgar de 8-9 puntos al nacer. Padres sanos. Examen físico y neurológico sin alteraciones al nacer, desarrollo psico-motor adecuado hasta el año de edad. Comienza a presentar convulsiones recurrentes tónico-clónicas, mioclónicas y hemiclónicas, desencadenadas por fiebre a partir de los 6 meses de edad, crisis gelásticas en múltiples ocasiones, hospitalizada en más de siete oportunidades por convulsiones de difícil manejo terapéutico con una recurrencia de episodios convulsivos 5-6 veces al mes. Al cumplir 1 año de edad presenta status convulsivo de 50 minutos de duración con secuela de hemiparesia derecha. Repitiéndose a los 2 y 3 años status convulsivo de 40 y 20 minutos respectivamente. Comienza a presentar retardo en el desarrollo posterior al primer status convulsivo, con disminución de la fuerza muscular de forma generalizada, con alteraciones en la postura y marcha con aumento de la base de sustentación, alteraciones del habla por dificultad articulatoria, lo que genera habla ininteligible. Es una niña sociable, comprende y sigue órdenes. No realiza contacto visual por largos periodos, no muestra reacción ante estímulos dolorosos, con periodos cortos de concentración. Electroencefalogramas realizados desde su diagnóstico reportan patrón paroxístico de origen centro encefálico, frontal izquierdo, temporal izquierdo medio-posterior con tendencia a la generalización. La RMN cerebral muestra atrofia media inespecífica. Correspondiendo las manifestaciones clínicas descritas al Síndrome de Dravet por lo que se solicitó estudio genético para determinar mutación del SCN1A. Se extrae muestra de sangre que es enviada al Instituto de Genética Médica y Molecular en Madrid, evidenciando la mutación tipo Frameshift p.Leu369PhefsX45 (c.2607 dupT) en heterocigosis, localizada en el axón 15 del gen SCN1A.

Acude a terapia de rehabilitación física con buena evolución mejorando fuerza muscular en hemicuerpo derecho. En neuro-rehabilitación acude 3 veces por semana con mejoría en el discurso oral. Recibe tratamiento anticonvulsivante con Ácido valproico, Leviteracetam, Fenobarbital, Nitrazepam a dosis máximas y Diazepam (Stesolid) rectal en crisis convulsivas.

DISCUSIÓN

Para el Síndrome de Dravet existen dos aspectos fundamentales a tomar en cuenta: en primer lugar sospechar el diagnóstico de manera temprana y en segundo lugar aplicar el tratamiento correcto. La enfermedad se caracteriza por convulsiones tónicas, clónicas o tónico-clónicas generalizadas que, inicialmente, son inducidas por fiebre con un comienzo en el primer año de vida. Posteriormente los pacientes tienen otro tipo de convulsiones como

ausencias, mioclonías y convulsiones parciales simples o complejas que inician en la cabeza y cara que luego involucran otros grupos musculares de forma bilateral y posterior y pérdida de la conciencia (11) que pueden incidir en el desarrollo cognitivo del niño. Mutaciones en el gen que codifica la subunidad alfa del canal de sodio (SCN1A) fueron identificadas en familias con epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (15).

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 dirigida (16).

El síndrome de Dravet es causado en la mayoría de los pacientes por alteraciones en el gen SCN1A, encontrando una mutación de novo en la subunidad alfa 1 (17), siendo el canal más relevante y con el mayor número de mutaciones relacionadas con epilepsia. Más del 70% de los casos de Síndrome de Dravet (SD) o epilepsia mioclónica severa de la infancia está asociada a una mutación del gen SCN1A y si adicionamos el "SD borderline" y "la epilepsia intratable de la infancia con crisis tónico clónicas generalizadas" este porcentaje es alrededor del 90% (18), mientras que una mutación homocigota del gen SCN1B codificado en el gen VGSC de la subunidad β 1 fue descrita recientemente en pacientes con SD (19).

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 iónica (20,21).

Se encuentra con mutaciones hasta en un 80% de los pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia y un 5% de niñas tienen una mutación en el GEN PCDH19, que se ha establecido como el más importante de los genes de la epilepsia que se conocen en la actualidad (6).

El inicio de las convulsiones ocurre durante el primer año de vida y entre los 5 y 8 meses de edad. Los pacientes generalmente no tienen historia previa de patologías y no hay alteraciones del desarrollo antes de las primeras convulsiones. La primera convulsión es clónica generalizada o unilateral, (22) habitualmente prolongadas de hasta 20 minutos. Pueden presentarse varias en el día o generar un estado epiléptico, en la mayoría de los casos asociado a fiebre, con temperaturas no muy altas y que tienden a recurrir en los dos primeros años, cada 4-6 semanas. A partir de los 18-24 meses aparece las crisis afebriles, inicialmente tónico-clónicas y luego con crisis mioclónicas y ausencias atípicas y estatus epiléptico no convulsivo. En un mismo paciente pueden coexistir más de un tipo de convulsiones.

La fiebre posterior a la vacunación y enfermedades virales banales pueden ser factores desencadenantes (23).

En la mayoría de los pacientes se puede observar deterioro del desarrollo psicomotor en diferentes grados. Se ha estudiado la correlación entre el curso de la epilepsia y el desarrollo cognitivo, demostrando que la aparición temprana de mioclonias y ausencias está relacionado con mayor deterioro cognitivo (24). Con el tiempo pueden aparecer otros síntomas neurológicos como ataxia o temblores (17).

Algunos factores se han asociado con la mayor posibilidad de que el paciente tenga síndrome de Dravet:

- Inicio de crisis convulsivas febriles antes de los seis meses de vida.
- Más de cinco episodios de crisis convulsivas.
- Crisis convulsivas prolongadas (que duran más de 10 minutos).

Otros factores altamente asociados con esta posibilidad son: a) convulsiones focalizadas a un hemisferio b) convulsiones parciales c) convulsiones mioclónicas d) convulsiones inducidas por agua caliente (17).

El electroencefalograma (EEG) en un principio suele ser normal, pero posteriormente 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 (17) en general con fotoestimulación. 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 mioclónicas. La actividad paroxística del EEG tiende a ser prominente durante el sueño (26).

Los estudios de imagen no suelen presentar alteraciones. Sin embargo pudieran mostrar atrofia difusa (11).

El tratamiento debe ser multidisciplinario, no existe un tratamiento curativo pues se trata de una epilepsia fármaco-resistente, pero es posible disminuir el riesgo de aparición del status epiléptico, frenando la progresión de la enfermedad, con la combinación de fármacos como el valproato, clobazam y stiripentol, fármacos no exentos de efectos adversos importantes.

Se conoce con seguridad que una serie de medicamentos, a pesar de ser anticonvulsivantes, pueden empeorar las crisis, demostrando así que no se han obtenido resultados favorables con fenobarbital, primidona y fenitoína. La carbamacepina incrementa las crisis mioclónicas y las ausencias atípicas (23). La vigabatrina incrementa las

crisis mioclónicas y disminuye las parciales. La lamotrigina incrementa las crisis convulsivas y las mioclónicas en un alto porcentaje de pacientes (27).

Los bloqueantes del calcio como el verapamilo y su utilización como moduladores de los efectos en dichos canales pueden contribuir en el futuro a la terapéutica molecular en relación a la multiresistencia de las canalopatías epilépticas (28).

Los fármacos que han mostrado una mayor eficacia, siempre relativa, han sido los siguientes: Valproato sódico. Usado en dosis 'agresivas' (50-100 mg/día) ha conseguido la remisión. Las benzodiazepinas mejoran parcial o transitoriamente algún los tipos de crisis y son más eficaces asociadas al valproato. Topiramato (TPM) ha mostrado ser eficaz en varias series. Estiripentol (STP) es un fármaco que ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos (21,29).

Para favorecer el desarrollo de la capacidad motora e intelectual existen diferentes métodos de estimulación. Se aconseja evitar la exposición del niño a posibles desencadenantes de las crisis. La familia necesita la intervención de un psicólogo para sobrellevar el estrés y el cuidado del niño. El seguimiento requiere de un neuropediatra en un servicio de epilepsia y la colaboración del médico de familia (22).

El SD es una de las formas más graves de las denominadas epilepsias catastróficas de la infancia (7, 23, 25), que se caracterizan porque prácticamente todos los niños afectados se deterioran psiconeurológicamente (18,25).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yu MJ, Shi YW, Gao MM, Deng WY, Liu XR, Chen L, Long YS, Yi YH, Liao WP. Milder phenotype with SCN1A truncation mutation other than SMEI. *Seizure*. 2010; 19(7):443-445.
2. Sanchez-Carpintero R. Early diagnosis of Dravet's syndrome: contributions from clinical practice and molecular biology. *Rev Neurol*. 2011 Jun 1;52(11):681-688.
3. Genton P, Velizarova, R, Dravet C. Dravet: el resultado a largo plazo. *Epilepsia*, 2011; 52 (Suppl. 2):44-49
4. Herranz J. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet). Aspectos genéticos. *REV NEUROL* 2003; 37 (1): 60-63.
5. Gayoso C. Revisión en síndrome de dravet: breve resumen. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2010; 1: 37-40
6. Millichap J, Koh S, Laux L., Nordli D. Dravet síndrome when to suspect the diagnosis *Neurology* 2009; 73:59 –62.
7. Incorpora G. Dravet syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2009;35:27.
8. Sánchez-Carpintero R. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Dravet como modelo de encefalopatía epiléptica. *Rev Neurol* 2013; 56 (Supl 1): S147-151.

9. Moreno N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina*. 2013 vol.73 supl.1.
10. Mingarro M, Carmona J, Latre P, Aras L. Síndrome de Dravet. *REV CLÍN MED FAM* 2014; 7(2): 134-136.
11. Bureau M, Genton P, Dravet C. Dravet Syndrome: Atlas of Epilepsies 2010; pp 891-897.
12. Mak C, Chan KY, Yau E, Chen S, Siu WK, Law CY, Lam CW, Chan A. Genetic diagnosis of severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome) with SCN1A mutations in the Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med J* 2011; Vol 17 No 6:500-2
13. Wolff M, Cassè-Perrot, Dravet C: Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet Syndrome): natural history and neuropsychological Findings. *Epilepsia* 2006, 47(suppl 2):45-48.
14. M. 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
15. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. DeNovo Mutations in the Sodium-Channel Gene SCN1A Cause Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *AJHG* 2001, 68; 6:1327-1332.
16. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009; 50:20-23.
17. Siegler Z, Neuwirth M, Hegyi M, Paraicz E, Pálmafy B, Tegzes A, Barsi P, Karcagi V, Claes L, De Jonghe P, Herczegfalvi A, Fogarasi A. Clinical and genetic diagnosis of Dravet syndrome: report of 20 cases. *Ideggyogy C*. 2008. 30;61(11-12):402-408.
18. Hernandez M, Mesa T, Pedraza M, Troncoso ¿Crisis febriles complejas o síndrome de Dravet? *Rev. Chil pediatr*. 2014 vol.85 no.5
19. Ogiwara, I, Nakayama T, Yamagata T, Ohtani H, Tsuchiya S, Inoue Y, Yamakawa K. A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel β 1 gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012 (12) Nov.52: 200-203.
20. Depienne C. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009; 46: 183-191.
21. Mulley J. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535-542.
22. Arikayama M, Kobayashi K, Ohtsuka Y. Síndrome de Dravet: un desorden genético. *Acta medica Okayama* 2012. Vol 66. Nro 5. Pp 369-376.
23. Horn CS, Ater SB, Hurst DL. Carbamazepine-exacerbated epilepsy in children and adolescents. *Pediatr Neurol*. 1986 Nov-Dec; 2(6):340-345.
24. Ragona F. Cognitive development in Dravet syndrome: A retrospective, multicenter study of 26 patients. *Epilepsy*. 52 (2): 386-392
25. Utilidad de la electroencefalografía en las epilepsias y síndromes epilépticos de la infancia. González L, Campos J. *Arch Venez Puer Ped* 2007; 70 n.2.
26. Guerrini R, Striano P, Catarino C, Sisodiya S. Special Issue: Severe Myoclonic Epilepsy Dravet Syndrome: Thirty Years Later. *Epi*: 2011:30-34.
27. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512
28. Iannetti P1, Parisi P, Spalice A, Ruggieri M, Zara F Addition of verapamil in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsy Res*. 2009 Jul; 85(1):89-95.
29. Pozo A, Pozo D. Tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño *Rev Cubana Pediatr* 2013. vol.85 no.4.