

Original

Síndrome de West: factores etiológicos

A.C. RODRÍGUEZ DEHLI, D. PÉREZ SOLÍS, J. DE JUAN FRIGOLA, F. VILLANUEVA GÓMEZ*, C. GARCÍA LÓPEZ*

*Departamento de Pediatría. *Sección de Neurofisiología Infantil. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo.*

RESUMEN

Introducción: El síndrome de West (SW) se caracteriza por la presencia de espasmos en salvas, trazado electroencefalográfico hipsarrítmico y detención o regresión en el desarrollo psicomotor. El objetivo de este estudio es conocer la distribución etiológica del SW en nuestro medio y su evolución en el tiempo.

Método: Estudio retrospectivo de 20 niños diagnosticados de SW entre 1993 y 2001. Se analizan las causas y se describen los métodos diagnósticos empleados, tratamiento y evolución. Se comparan los resultados con otro estudio realizado entre 1975 y 1986 en el mismo hospital.

Resultados: Relación varón:mujer de 1,5:1. La edad media al comenzar los espasmos fue de 7,4 meses (rango 2-14 meses), con una demora hasta el diagnóstico igual o superior al mes en el 60% de los casos. Se identificaron 16 casos sintomáticos (11 de origen prenatal, 4 perinatal y 1 postnatal), 3 criptogénicos y 1 idiopático. La hipsarritmia y los espasmos desaparecieron en todos los pacientes, pero en la mitad de los casos sintomáticos persistieron otros tipos de crisis. Se registraron 3 *exitus*, todos sintomáticos. La proporción de casos sintomáticos fue significativamente mayor en el período 1993-2001 (16/20, 80%) respecto a 1975-1986 (15/30, 50%).

Conclusiones: Las nuevas tecnologías permiten identificar como sintomáticos una mayor proporción de pacientes con SW. Persiste una importante demora en el diagnós-

tico por la confusión de los “espasmos” con otros episodios paroxísticos no epilépticos. Ante la sospecha clínica debe practicarse un electroencefalograma con urgencia para confirmar o descartar hipsarritmia. Las lesiones preexistentes condicionan la evolución de los SW sintomáticos.

Palabras clave: Espasmos infantiles; Hipsarritmia; Síndrome de West.

ABSTRACT

Introduction: West syndrome (WS) is characterized by spasms in clusters, hypsarrhythmia and developmental stagnation or regression. The objective of this study is to know the etiologic distribution of WS in our area and changes over time.

Method: Retrospective study of 20 children with WS diagnosis from 1993 to 2001. Causes are analyzed, and diagnostic methods used, therapy, and progress are described. Results are compared with other study made from 1975 to 1986 in the same hospital.

Results: Ratio male: female of 1.5:1. The mean age of beginning of the spasms was 7.4 months, with a diagnosis delay of at least one month in 60% of the patients. 16 symptomatic cases (11 of prenatal origin, 4 perinatal and 1 postnatal), 3 cryptogenic and 1 idiopathic were identified. The hypsarrhythmia and the spasms disappeared in all patients,

Correspondencia: Ana Cristina Rodríguez Dehli. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. *Correo electrónico:* crdehli@yahoo.es
Recibido: Diciembre 2002. *Aceptado:* Enero 2003

but half of symptomatic cases persisted with other types of seizures. 3 exitus were recognized, all of them symptomatic. The rate of symptomatic cases was significantly higher in the 1993-2001 period (16/20, 80%) than in 1975-1986 (15/30, 50%).

Conclusions: New technologies help to identify a bigger proportion of patients with SW as symptomatic. It still exists an important delay in the diagnosis, because of the confusion between spasms and other paroxysmic non epileptic episodes. In presence of a clinic suspicion, an EEG must be done for discarding or confirming hypsarrhythmia. The pre-existing lesions condition the bad progress of symptomatic WS.

Key words: Hypsarrhythmia; Infantile spasms; West syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de West (SW) se caracteriza por la asociación de espasmos en salvas (tradicionalmente conocidos como *espasmos del lactante o infantile spasms*), electroencefalograma (EEG) intercrítico de hipsarritmia y detención o retraso en el desarrollo psicomotor⁽¹⁾. La primera descripción clínica fue hecha por el Dr. West en 1841 en una carta dirigida a la revista *Lancet* titulada "Sobre una forma peculiar de convulsiones del lactante", que relataba el caso de su propio hijo⁽²⁾. En 1952 Gibbs y Gibbs establecieron el patrón electroencefalográfico que denominaron *hipsarritmia* y que desde entonces se asoció al SW⁽³⁾. Los espasmos son contracciones de la musculatura axial –en flexión, extensión o mixtas– que suelen producirse en salvas. Cada contracción puede durar hasta 2 segundos y puede seguirse de una fase tónica de hasta 10 segundos de duración⁽⁴⁾. Se conoce poco sobre la patogenia de este síndrome, dado que no existe un modelo animal experimental, aunque se piensa que representa la respuesta inespecífica de un cerebro inmaduro a una agresión⁽¹⁾.

El concepto de *espasmos del lactante* resulta confuso por describir tanto un tipo de convulsiones como un síndrome epiléptico. Por otro lado, este término resulta demasiado restrictivo dado que los espasmos pueden observarse también en niños mayores. Por ello en la actualidad se ha optado por llamar a las convulsiones *espasmos o espasmos epilép-*

ticos, mientras que espasmos del lactante se refiere a un síndrome epiléptico dependiente de la edad y SW a la asociación de espasmos e hipsarritmia⁽⁵⁾.

La clasificación etiológica del SW también puede resultar confusa. La clasificación de síndromes epilépticos revisada por la *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE) en 1989 sólo reconocía dos grupos: sintomáticos (de causa conocida o con signos de daño cerebral previo) y criptogénicos (sin alteraciones previas ni causa conocida)⁽⁶⁾. En 1991 el taller de la ILAE sobre espasmos del lactante definió el grupo idiopático, formado por pacientes con desarrollo psicomotor normal, hipsarritmia, ausencia de otro tipo de convulsiones además de espasmos, y estudios de neuroimagen normales⁽⁷⁾. El término sintomáticos se refiere a los SW de causa conocida, mientras que el término criptogénicos se reserva para aquellos que se presupone son sintomáticos pero no se ha conseguido identificar la causa⁽⁶⁾.

El objetivo principal de este trabajo es conocer la distribución etiológica actual del SW en nuestro medio y compararla con la obtenida en un estudio previo.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de 20 niños con SW diagnosticados entre 1993 y 2001 en el Departamento de Pediatría del Hospital Central de Asturias. Fueron incluidos los pacientes con convulsiones en forma de espasmos y EEG compatible con hipsarritmia según propone la Comisión de Epilepsia Pediátrica de la ILAE⁽⁷⁾.

Se analizaron los siguientes parámetros: edad, sexo, antecedentes familiares neurológicos, factores etiológicos predisponentes, edad gestacional, peso al nacer, test de Apgar, tipo de crisis de inicio, exploración neurológica, EEG y otras pruebas diagnósticas, tratamiento, evolución clínica y electroencefalográfica. Los pacientes fueron distribuidos siguiendo la clasificación etiológica (idiopáticos, criptogénicos y sintomáticos) según la última propuesta de la ILAE de 1991⁽⁷⁾.

Los datos fueron comparados con otra serie de 30 casos de SW diagnosticados en el mismo hospital entre 1975 y 1986 y publicada previamente^(8,9). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba χ^2 de Pearson a través de una hoja de cálculo diseñada en Excel 9.0 (Microsoft®, 1999, Redmond, EE.UU.). Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

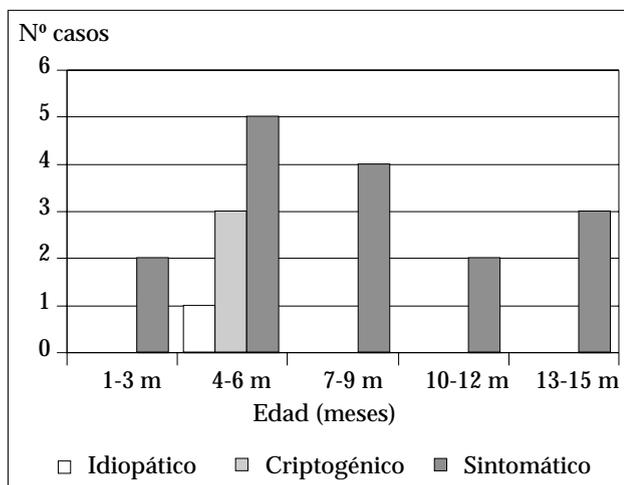


Figura 1. Edad de comienzo de los espasmos.

RESULTADOS

De los 20 pacientes recogidos en el estudio 12 (60%) eran varones, con una relación varón: mujer de 1,5:1. De los 13 pacientes de los que disponemos datos acerca de su edad gestacional 7 casos (53,8%) eran prematuros (<38 semanas de gestación), 2 de ellos (15,4%) grandes prematuros con una edad gestacional de 25 semanas. Por otro lado, 11 de 18 casos (61,1%) presentaron peso bajo al nacimiento, 3 de ellos de peso extremadamente bajo (<1.000 g). El test de Apgar a los 5 minutos de vida fue menor o igual a 6 puntos (hipoxia perinatal) en 7 casos (35%), todos ellos sintomáticos.

Formas de presentación

El inicio de los espasmos osciló entre los 2 y 14 meses de vida, con una edad media de inicio de 7,4 meses, desviación estándar (DE) de 3,5 meses. Entre los 4 y 6 meses de edad se presentaron el 45% de los casos, entre ellos la totalidad de los criptogénicos e idiopáticos (Fig. 1). El diagnóstico se estableció a una edad media de 8,3 (DE 3,7) meses. La demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue igual o superior al mes en el 60% de pacientes, y superior a 2 meses en el 30%. El debut se produjo en forma de espasmos en flexión e hipertonia de tronco en 16 pacientes (80%). En el resto de casos la forma de presentación fue espasmos en flexión e hipotonía (2), flexión e hipertonia de extremidades (1), espasmos en extensión (1) y espasmos mixtos en flexión y extensión (1).

TABLA I. FACTORES ETIOLÓGICOS PREDISPONENTES

Causas conocidas	Casos	%
Prenatales	11	68,80
Esclerosis tuberosa	2	12,50
Holoprosencefalia	1	6,25
HIV grado IV	1	6,25
Quiste plexo coroideo	1	6,25
Hidrocefalia congénita	1	6,25
Infección por citomegalovirus	1	6,25
Sufrimiento fetal crónico	1	6,25
Gangliosidosis GM1	1	6,25
Síndrome de Down	1	6,25
Hiperekplexia	1	6,25
Perinatales	4	25,00
Hipoxia perinatal	4	25,00
Postnatales	1	6,25
Infartos hemorrágicos, convulsiones	1	6,25

En el momento del diagnóstico 3 casos presentaban una exploración neurológica normal. Se detectó retraso psicomotor en mayor o menor grado en 14 pacientes (70%). Otras anomalías constatadas fueron alteraciones del tono muscular (11 casos) y parálisis cerebral infantil (4 casos) entre otras.

En 5 casos (25%) se encontraron antecedentes familiares de primer o segundo grado de problemas neurológicos: 2 casos de epilepsia, uno de esclerosis tuberosa, otro de hidrocefalia congénita y un síndrome de Down.

Estudio etiológico

Se clasificaron 16 casos (80%) como sintomáticos, 3 (15%) como criptogénicos y 1 caso (5%) idiopático. Los pacientes considerados criptogénicos presentaban signos de atrofia cortical en el TAC y 2 de ellos alteraciones en el desarrollo psicomotor, pero no se pudo identificar ninguna causa desencadenante de esos hechos. El caso idiopático se había desarrollado con plena normalidad hasta el comienzo de los síntomas y no se encontraron anomalías en la exploración o en las pruebas de neuroimagen. Dentro de los casos sintomáticos predominaron las causas prenatales, tal y como se recoge en la Tabla I.

Se realizó EEG en los 20 casos, presentando 10 de ellos un patrón de hipsarritmia típica, hipsarritmia asimétrica en 4 casos, hipsarritmia fragmentada por el sueño en 3 casos y

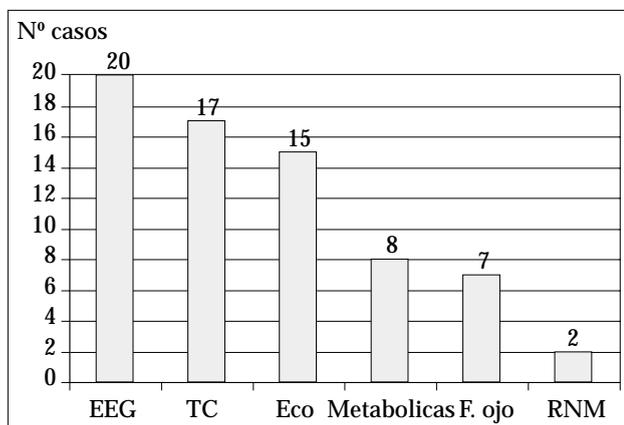


Figura 2. Pruebas diagnósticas realizadas. EEG: Electroencefalograma, TC: tomografía computerizada craneal, Eco: ecografía cerebral, Metabólicas: pruebas de despistaje de metabopatías, F. ojo: fondo de ojo, RNM: resonancia nuclear magnética.

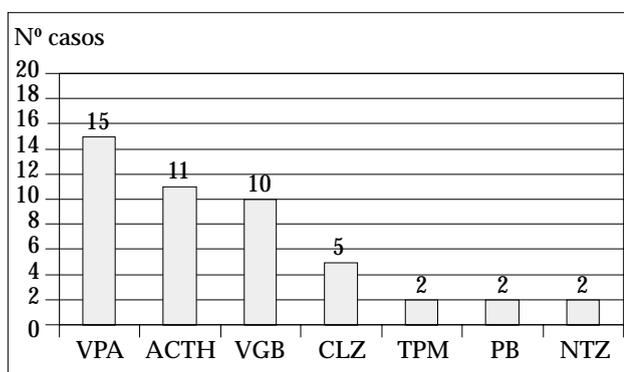


Figura 3. Tratamiento farmacológico. VPA: ácido valproico, ACTH: tetracosáctido, VGB: vigabatrina, TPM: topiramato, CLZ: clonazepam, PB: fenobarbital, NTZ: nitrazepam.

coexistencia de foco en otros 3. El resto de pruebas complementarias practicadas se detallan en la Figura 2. La prueba más empleada para el diagnóstico etiológico fue el TAC cerebral, cuyos hallazgos se detallan en la Tabla II.

Comparativa

Se compararon algunas variables del estudio actual con otro trabajo realizado previamente en el mismo hospital y que recoge pacientes diagnosticados de SW entre 1975 y 1986 con los mismos criterios de inclusión (Tabla III)^(8,9). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuando a sexo, retraso psicomotor al diagnóstico o pro-

TABLA II. HALLAZGOS DE LA TC CEREBRAL (17 CASOS)

Hallazgos	Nº casos (%)
Atrofia cortical	6 (35,3%)
Hidrocefalia	3 (17,6%)
Porencefalia	2 (11,8%)
Lesión isquémica residual silviana	1 (5,9%)
Lesión del cuerpo caloso	1 (5,9%)
Calcificaciones parenquimatosas	1 (5,9%)
Imágenes hipodensas múltiples	1 (5,9%)
Holoprosencefalia	1 (5,9%)
Normal	1 (5,9%)

TABLA III. COMPARATIVA CON ESTUDIO PREVIO

	1975-1986 n = 30	1993-2001 n = 20	p
Sintomáticos	50%	80%	0,03*
Varones	66,7	60%	0,63
Causas prenatales	40%	68,8%	0,11
Retraso psicomotor	66,7%	70%	0,80

*Diferencia estadísticamente significativa. Prueba χ^2 de Pearson.

porción de causas prenatales. Se hallaron diferencias en la proporción de casos sintomáticos, siendo notablemente superior en el trabajo actual (16/20, 80%) respecto al anterior (15/30, 50%).

Tratamiento y evolución

Los fármacos más utilizados para el tratamiento del SW fueron el ácido valproico, el tetracosáctido y la vigabatrina (Fig. 3). Un paciente recibió monoterapia con topiramato (comenzando con 0,5 mg/kg/día e incrementando semanalmente la dosis hasta 25 mg/kg/día) y otros dos con vigabatrina; los demás fueron tratados con combinaciones de dos o más fármacos. Se consiguió eliminar los espasmos en todos los casos, pero en la mitad de los pacientes sintomáticos persistieron otros tipos de crisis epilépticas. La desaparición de la hipsarritmia ocurrió en todos los casos entre 5 y 77 días tras el inicio del tratamiento (mediana 16 días). En un caso reapareció la hipsarritmia a los 7 meses del diagnóstico, cediendo de nuevo un mes después. No obstante, el EEG sólo se normalizó completamente en tres casos, dado

que persistían otras alteraciones eléctricas. Un paciente evolucionó hacia un síndrome de Lennox-Gastaut. Se registraron tres exitus, todos ellos sintomáticos.

DISCUSIÓN

Las características demográficas de nuestro trabajo concuerdan con lo descrito por otras series sobre SW, que habitualmente refieren un discreto predominio del sexo masculino (en nuestro caso un 60%). En alrededor del 90% de los pacientes las crisis comienzan en el primer año de vida, fundamentalmente entre los 3 y los 6 meses de edad, viéndose raramente antes de las dos semanas de vida y más allá de los 18 meses^(8,10,11). En nuestro estudio todos comenzaron dentro de los 15 primeros meses de vida, y el 45% de los casos se presentaron entre los 4 y los 6 meses. El hecho de que solamente los casos sintomáticos debutaran más allá de los 6 meses podría deberse a que a causa de sus problemas subyacentes (p. ej.: espasticidad, convulsiones de otros tipo, etc.) los espasmos hubieran pasado inicialmente desapercibidos. Se ha postulado que la localización de las lesiones influye en la edad de inicio, de manera que lesiones que afectan a la mitad posterior del cerebro generan convulsiones con más precocidad que las que afectan a la mitad anterior⁽¹⁾. Nuestro trabajo no pudo refrendar esta afirmación.

La demora observada en el diagnóstico (al menos un mes desde el comienzo de las crisis en el 60% de los casos) se debe en muchos casos a confusión con otros episodios paroxísticos no epilépticos (cólicos abdominales del lactante, sobresaltos o sustos, persistencia del Moro, *jactatio capitis*, etc.) por parte de la familia o los propios pediatras. Además, los niños con otros problemas neurológicos de base son especialmente difíciles de valorar en ese sentido. La importancia de un diagnóstico rápido reside en poder iniciar el tratamiento lo antes posible, dado que algunos estudios hablan de que el pronóstico es mejor en los pacientes tratados precozmente. No obstante, este punto sigue siendo muy controvertido, dado que existen otras revisiones con resultados contradictorios y todos se basan en estudios retrospectivos y de diseño muy heterogéneo⁽¹²⁾.

La proporción de casos de SW clasificados como sintomáticos ha ido aumentando a lo largo del tiempo en los dis-

tintos estudios publicados, pasando de un 45-60% a principios de los años 80 hasta rondar el 80% en los trabajos más recientes^(5,10). Nuestra casuística no hace sino corroborar este hecho, al poder comparar directamente dos períodos distintos sobre una misma población. El progreso en la identificación de casos sintomáticos desde un 50% en 1975-1986 hasta un 80% en 1993-2001 se corresponde con lo comentado anteriormente. Este avance puede atribuirse principalmente a las mejoras en los métodos de neuroimagen, por la generalización y perfeccionamiento de la tomografía computarizada (TC) y la más reciente introducción de la resonancia nuclear magnética (RNM). La tomografía de emisión de positrones (PET) también ha demostrado mayor sensibilidad para diagnosticar casos sintomáticos⁽¹³⁾, por lo que esta tendencia probablemente continúe en el futuro. Por otro lado, llama la atención el alto porcentaje de prematuros (53,8%), con 3 casos de recién nacidos <1.000 g al nacimiento. La mayor proporción de recién nacidos de riesgo que existe en el momento actual podría tener relación con el aumento de casos sintomáticos, aunque para confirmarlo serían precisos estudios al respecto.

Dentro del grupo sintomático las causas pueden clasificarse como prenatales, perinatales o postnatales. Como en esta serie, las causas prenatales (malformaciones congénitas, cromosomopatías, infecciones intrauterinas, etc.) son las más frecuentes, seguidas de las perinatales⁽⁵⁾. No obstante, en algunos casos resulta difícil establecer una causa concreta del SW, bien por coexistir varios factores o por ser difícil precisar el momento preciso en el que se originaron.

Las pruebas diagnósticas más empleadas en nuestra serie –al margen del EEG que se realizó en todos los casos– fueron la TC y la ecografía transfontanelar. La mitad de los pacientes tenían EEG patológicos antes de debutar con los espasmos. La RNM se practicó sólo en 2 casos (10%), en los cuales ya se había detectado factores etiológicos predisponentes. Ni en los 3 casos criptogénicos ni en el caso idiopático se llegó a practicar RNM, por lo que no se puede descartar que una ampliación de los estudios (RNM, PET) permitiera reclasificarlos.

El diseño retrospectivo del estudio no es el más adecuado para estudiar la evolución ni el pronóstico de los pacientes, dado que además se emplearon diferentes pautas de tratamiento. No existen pruebas científicas suficientes hoy en día

para establecer el tratamiento óptimo del SW, ante la falta de estudios clínicos bien diseñados y con número suficiente de pacientes⁽¹⁴⁾. Aunque la hipsarritmia desapareció en todos los pacientes, las crisis fueron más difíciles de controlar, especialmente en los casos sintomáticos. No obstante, el desafío principal en el tratamiento del SW es reducir al mínimo el retraso psicomotor asociado, que es lo que en último término determina el pronóstico de esta enfermedad. Es conocido que los casos sintomáticos, con alguna excepción como aquellos asociados a esclerosis tuberosa, obtienen peores resultados tanto en control de las crisis convulsivas como en su función intelectual, especialmente si ya había alteraciones previas al diagnóstico de SW^(6,12).

Concluimos que cada vez es mayor la proporción de casos de SW sintomáticos en detrimento de los criptogénicos e idiopáticos, en probable relación con la mejora de las técnicas diagnósticas de neuroimagen. Persiste una importante demora en el diagnóstico por la confusión de los espasmos con otros episodios paroxísticos no epilépticos, por lo que ante la sospecha clínica debe realizarse con rapidez un estudio EEG que confirme o descarte hipsarritmia. La evolución de estos pacientes está muy condicionada por las malformaciones o lesiones preexistentes, que ensombrecen el pronóstico de los SW sintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dulac O. What is West syndrome? *Brain Dev* 2001; **23**: 447-52.
2. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; **1**: 724-5.
3. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography, Epilepsy, vol II. Cambridge (EE.UU.); Addison-Wesley; 1952.
4. Watanabe K, Negoro T, Okumura A. Symptomatology of infantile spasms. *Brain Dev* 2001; **23**: 453-66.
5. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001; **24**: 89-98.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; **30**: 389-99.
7. Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia* 1992; **33**: 195.
8. Solís G, García Merino A, Fernández Pérez M, de Juan J, Valdés-Hevia J, Crespo M. Síndrome de West: epidemiología y clínica de 30 casos. *Bol Pediatr* 1988; **127**: 45-51.
9. Solís G, García Merino A, Fernández Pérez M, de Juan J, Valdés-Hevia J, Crespo M. Pronóstico a largo plazo del Síndrome de West: a propósito de una casuística. *Bol Pediatr* 1988; **128**: 159-65.
10. Antoniuk SA, Bruck I, Spessatto A, Halick SM, de Bruyn LR, Meister E et al. Síndrome de West: evolução clínica e electroencefalográfica de 70 pacientes e desposta ao tratamento com hormônio adrenocorticotrófico, prednisona, vigabatrina, nitrazepam e ácido valproico. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; **58**: 683-90.
11. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; **6**: 355-64.
12. Appleton RE. West syndrome: long-term prognosis and social aspects. *Brain Dev* 2001; **23**: 688-91.
13. Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996; **11**: 44-8.
14. Hancock E, Osborne JP, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001; **23**: 624-34.