

Síndrome de West / West's Syndrome

Dr. Gelder Zaldívar Pascua*

***Neurólogo Pediatra del Instituto Hondureño de Seguridad Social**

Correspondencia: gelderzaldivar@yahoo.com

Resumen

El Síndrome de West es una forma severa de epilepsia dependiente de la edad, que se asocia a espasmos infantiles, hipsarritmia y un retraso o detención en el desarrollo psicomotor, aunque este último no es imprescindible. A pesar de los avances médicos aun se conoce poco sobre su fisiopatología y su etiopatogenia, siendo una patología de difícil manejo.

Palabras Clave

Convulsiones, Espasmos infantiles, epilepsia.

Abstract

West syndrome is a severe form of epilepsy dependent on age. It is an association of infantile spasms, hypsarrhythmia and arrest or delay in psychomotor development, although the latter is not essential. Despite medical advances, little is known about its etiology and pathophysiology. It is a disease difficult to manage.

Keywords

Seizures, Spasms Infantile, Epilepsy.

Historia

El síndrome de West representa una de las formas de epilepsia más grave que puede acontecer en la edad infantil ocupando quizás el segundo lugar de severidad detrás de la epilepsia mioclónica severa de la infancia. Su conocimiento clínico remonta a la primera mitad del siglo XIX cuando se hace una descripción inicial en la prestigiosa revista Lancet, el 26 de enero de 1841, en una carta de W.J West en la que relata las manifestaciones presentadas en su propio hijo de 4 meses de edad.

No fue hasta 1960 en el IX coloquio de Marseilla que se le designa el epónimo de síndrome de West. Casi 100 años después Gibbs y Gibbs traducen los hallazgos electroencefalográficos de la patología y hacen mención al termino hipsarritmia.^(1,2)

Conceptos Generales y Epidemiología

El síndrome West es también conocido en la literatura con los epónimos de espasmos masivos, tics salam o blitz-nick-salam. Podemos considerarlo como un ejemplo de un síndrome epiléptico edad dependiente. El síndrome de West es, junto al síndrome de Lennox Gastaut, un representante de las epilepsias generalizadas criptogénicas y sintomáticas.^(2,3)

Se caracteriza por una triada clásica de espasmos infantiles, trazado electroencefalográfico hipsarrítmico y retraso o detención del neurodesarrollo. Aunque este último no es imprescindible para el diagnóstico.

Es el síndrome epiléptico más frecuente en la época de lactante y analizando las epilepsias que debutan dentro del primer año de vida constituye el 47% de estas. La edad de inicio es en el primer año de vida, con mayor frecuencia entre los 4-10 meses, siendo el pico máximo a los 5 meses de edad.^(1, 2, 4-6)

Su incidencia ha sido estimada entre 1:4,000 a 1:6,000 nacidos vivos. Se puede presentar en cualquier etnia y tiene discreto predominio en los varones 1.5:1, anualmente se estima que 2 millones de nuevos casos son diagnosticados en todo el mundo.^(1, 3, 7,8)

Etiología

Puede ser de dos tipos; criptogénico o sintomático. El primer caso constituye 10-40 % y no hay causa subyacente, el desarrollo es anor-

mal mucho antes del inicio del síndrome. La causa sintomática es la más frecuente y gracias a los nuevos estudios de imagen, genéticos y neurometabólicos puede alcanzar según las series hasta un 80% de los casos. Sus causas varían desde eventos prenatales, perinatales y posnatales hasta causas genéticas y metabólicas (ver cuadro No 1).(7)

Cuadro No. 1: Etiología del Síndrome de West

Agresiones Prenatales

- TORCH
- Tóxicos
- Accidentes Cerebrales Vasculares
- Hipoxia Isquemia

Agresiones Perinatales

- Encefalopatía Hipoxico Isquémica
- Hipoglicemia
- Hemorragias
- Traumatismos
- Infecciones del Sistema Nervioso Central

Agresiones Post Natales

- Accidente Cerebral Vascular
- Encefalopatía Hipoxico Isquémica
- Infección del Sistema Nervioso Central
- Absceso Cerebral
- Traumatismo

Trastorno de la Migración Cortical

- Lisencefalia-Paquigiria
- Esquisencefalia
- Polimicrogiria
- Holoprosencefalia
- megalencefalia

Síndromes Neurocutaneos

- Sturge Weber
- Incontinencia Pigmenti
- Esclerosis Tuberosa
- Neurofibromatosis
- Nevó Sebáceo de Jadasson

Enfermedades Metabólicas

- Errores innatos del Metabolismo
- Hipoglucemia neonatal
- Enfermedades Mitocondriales

Cromosómicas

- Síndrome Down
- Síndrome de COFS
- Síndrome de Aicardi y Otahara (evolución)
- Mutación en el gen cdk15

Fuente: Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. Pediatrics.(7)

También se ha descrito, aunque no de manera unánime, formas idiopáticas que son la excepción a la regla constituyendo 4-5% de los casos.(4, 8-9)

En pacientes con espasmos infantiles se ha descrito mutaciones en varios genes, incluyendo; ARX, CDKL5, FOXP1, GRIN1, GRIN2A, MAGI2, MEF2C, SLC25A22, SPTAN1, STXBP1 y SCN1A, pero no todos ellos presentan espasmos infantiles, ello depende de la penetrancia incompleta y de la variabilidad de expresión, por eso reciben el nombre de genes asociados a espasmos infantiles.(6,10,11) Así mismo formas familiares, una ligada al X de manera recesiva madres asintomáticas e hijos varones, el gen está localizado en el cromosoma Xp21.3-Xp22(12) y otra mutación en el gen del receptor de importación nuclear KPNA-7 en un par de hermanos que sufrían de espasmos acompañados de otras manifestaciones físicas y radiológicas.(13)

Fisiopatología

Se conoce poco sobre la fisiopatología de esta entidad. La causa parece ser extremadamente variable. Ha sido propuesto un mecanismo en común por el cual todas las etiologías convergen y llevan a la presentación de espasmos. Modelos animales muestran como una de las causas de los espasmos a la pérdida de interneuronas (modelo animal: ratón ARX).

La hipótesis de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) propone que el mecanismo en común en todas las etiologías de los espasmos causa un incremento en la liberación de mediadores activadores de stress en el cerebro, especialmente la CRH, en el sistema límbico y tallo. La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) suprime la síntesis de CRH lo que explicaría por qué la eficacia de esta hormona. Otros modelos animales proponen que la causa es la pérdida de la inhibición lo que sugiere los mecanismos de efectividad de la Vigabatrina como un inhibidor irreversible del GABA-T.(7, 12,14)

Manifestaciones Clínicas

La manifestación típica más frecuente son los

espasmos infantiles que consisten en contracciones musculares breves, los cuales pueden ser flexores, extensores o mixtos, involucrando cuello, tronco, brazos y piernas, usualmente generalizados, aunque en ocasiones pueden estar circunscritos a un segmento del cuerpo llamados espasmos parciales o unilaterales.

Pueden acompañarse de síntomas como enrojecimiento, dilatación pupilar, sudoración y taquicardia. La irritabilidad o llanto son frecuentes durante o posterior a los espasmos. Cualquiera que sea la modalidad de los espasmos tiene una duración de 1-3 segundos con repetición cíclica de varios elementos, constituyendo esto una salva. Generalmente estos suelen presentarse entre los límites del sueño y la vigilia.^(2,3)

Pueden existir otros tipos de crisis asociadas como ser crisis tónicas y parciales, aunque a veces aparecen auténticas crisis mioclónicas. Estas pueden aparecer antes del desarrollo completo del síndrome o posterior a su debut y tratamiento.⁽²⁾

Manifestaciones Electroencefalográficas

Están definidas por el registro electroencefalográfico descrito por Gibbs y Gibbs denominado como hipsarritmia. Ver Figura No. 1 el cual

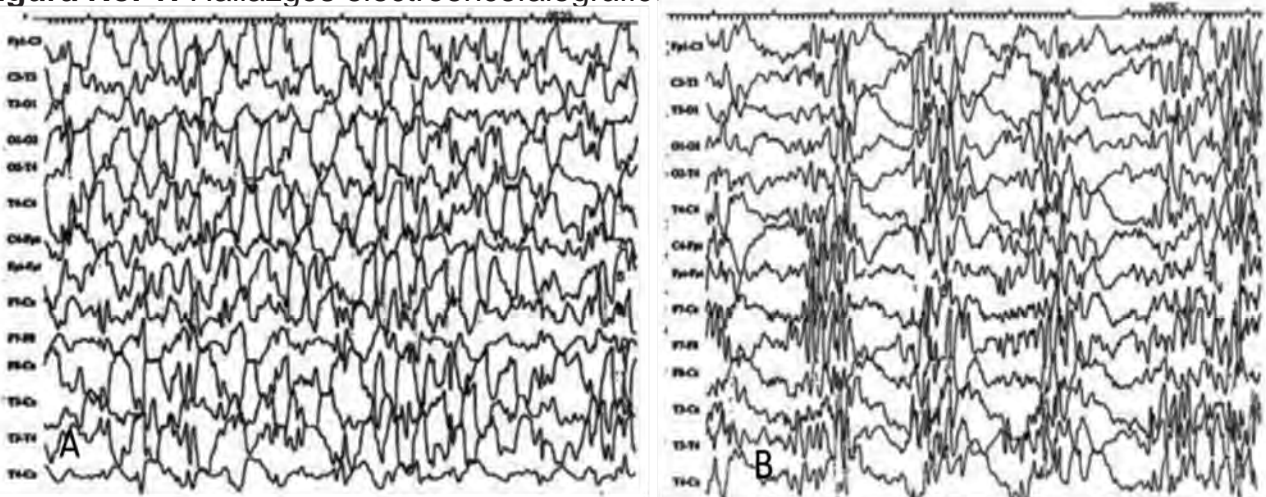
tiene un valor muy importante para el diagnóstico de este síndrome.

La hipsarritmia típica se evidencia en la vigilia con la presencia de ondas lentas de gran amplitud intercalándose con ondas agudas lo cual ofrece un aspecto de complejos de punta onda irregulares (caótico), durante el sueño aparece un fenómeno conocido como fragmentación de la hipsarritmia que consiste en la agrupación de complejos paroxísticos de salvas con claro predominio de puntas adoptando un aspecto de poli puntas.^(14, 15)

La hipsarritmia es considerada por muchos como la clave del diagnóstico del síndrome de West; pero esto puede ser variable y causar algunos problemas ya que hay referencia en la literatura de algunas variantes atípicas y modificadas de la hipsarritmia. De hecho el consenso del grupo internacional West Delphi no considera la hipsarritmia como esencial para el diagnóstico de los espasmos.^(2, 3, 10, 12,16)

En los registros ictales aparecen ondas lentas de gran amplitud asociadas o no a ondas agudas, seguidos de una fase de atenuación, en otras ocasiones se recoge una desincronización completa del ritmo de fondo así como un ritmo rápido de 20 Hz de baja amplitud o un ritmo reluctante de 10 Hz con mayor amplitud.^(2,12)

Figura No. 1: Hallazgos electroencefalográficos.



a) Hipsarritmia típica b) Hipsarritmia fragmentada durante el sueño

Fuente: Paciente del Instituto Hondureño del Seguro Social IHSS.

Diagnóstico

Generalmente los padres llevan a sus hijos a consulta médica por episodios que pueden confundirse con cólico o con reflujo gastroesofágico. (Los videos grabados por los padres son de mucha ayuda para el médico tratante).⁽¹⁴⁾

Una vez identificadas las características morfológicas y cronológicas de las crisis y la determinación de una posible afección o detención del neurodesarrollo se debe realizar con carácter de urgencia un registro electroencefalográfico que certificara si cumple los criterios neurofisiológicos de síndrome de West (Hipsarritmia).

Debe realizarse una investigación complementaria amplia en busca de la etiología del cuadro que incluya una buena historia clínica con antecedentes familiares completos y un registro detallado del neurodesarrollo del paciente. Solicitar estudio de imagen de preferencia resonancia magnética cerebral, tamiz metabólico, genética molecular y estudios para descartar patología mitocondrial.⁽²⁾

Diagnóstico Diferencial

Se establecerá bajo el marcador clínico que hemos venido manejando en un principio, las crisis de espasmos infantiles, por lo tanto toda la patología en las cuales se presenta este tipo de crisis, tiene que ser una entidad diagnóstica a descartar. Dentro de estas el síndrome de Otahara, Aicardi y Lennox Gastaut. Así mismo aquellas patologías que asemejan o simulan espasmos infantiles como los cólicos, reflujo gastroesofágico.⁽²⁾

Tratamiento

Existen dos tratamientos principales, la ACTH y la Vigabatrina.

La ACTH ha mostrado en la mayoría de los estudios ser el fármaco de primera línea en el manejo de estos pacientes, incluso superior a la Vigabatrina. Existe controversia hasta la fecha en cuanto a la dosis diaria que se debe administrar. La mayoría de los trabajos refie-

ren dosis de 0.2 ui/kg- 150 ui/m² con una duración total entre 4-12 semanas. Este tratamiento consigue el cese de los espasmos en 87%, con una respuesta mejor en los pacientes criptogénicos que en los sintomáticos, con un tiempo de respuesta entre los 7-12 días, y desaparición de la hipsarritmia en la primera semana en un 40 % de los pacientes.⁽¹⁾

La Vigabatrina (teniendo precaución por la asociación con la pérdida de visión periférica) ha sido usado como fármaco de primera línea en el manejo de los espasmos infantiles ya que se obtienen resultados favorables con un control de los espasmo en 54% de los pacientes de varias etiologías y 95% de los pacientes con esclerosis tuberosa. Los espasmos desaparecieron en el 41% de los pacientes en la primera semana. La dosis efectiva va desde 100-200 mg/kg/día.^(1, 4, 17-19)

La última revisión basada en la evidencia del manejo de espasmos infantiles concluye que el uso de ACTH a dosis bajas (20-30 ui) y dosis altas (150 UI/m²) tienen igual eficacia por lo que recomienda el uso de la ACTH a dosis baja como primera línea de manejo. Se concluyó que la ACTH es más efectiva que la Vigabatrina para el manejo de los espasmos (excepto los pacientes con esclerosis tuberosa).

Si bien es cierto que algunos estudios pequeños han tenido resultados favorables con el uso de otros esteroides, principalmente Dexametasona⁽¹⁶⁾ no hay evidencia suficiente para el uso de otros tipos de esteroides (Prednisona, Metilprednisona y Dexametasona) para el manejo de los espasmos infantiles, por lo cual no se recomiendan.

En cuanto a otro tipos de terapias como Acido Valproico, Levetiracetam, Zonisamida, Topiramato, dieta cetogénica, Sulfato de Magnesio incluso la Inmunoglobulina no existe suficiente evidencia para determinar su utilidad en el tratamiento de los espasmos.⁽²⁰⁾ Sin embargo algunos estudios han mostrado efectividad entre 20-35% de control tanto para las crisis como para la hipsarritmia. Considero que en países en vías de desarrollo, donde es muy difícil el acceso a fármacos de primera línea como la ACTH y la Vigabatrina, estos continúan siendo una buena opción en el manejo de de síndrome de West.⁽²¹⁾

La cirugía de epilepsia se reserva para los casos medicamente intratables con lesiones estructurales localizadas.⁽¹²⁾

Pronóstico

La mortalidad es de aproximadamente un 5% en países en vías de desarrollo y el pronóstico global es grave, ya que se acompaña de deterioro neurológico progresivo en la mayoría de los casos (90% cursa con discapacidad intelectual) y con crisis refractarias a las terapias.

El 55-60% de los casos presentan posteriormente otros tipos de epilepsia. El 50% de los pacientes con síndrome de West evolucionan a síndrome de Lennox Gastaut y el 20-30% de los pacientes con Lennox Gastaut tienen antecedente de haber tenido síndrome de West.

En cuanto a los factores asociados a un mejor

pronóstico, se ha visto mejor evolución en los casos criptogénicos y mucho más en los idiopáticos. Así mismo aquellos tratados con ACTH y en los cuales se inicia el tratamiento de manera precoz (antes de 6 semanas) y la eficacia del tratamiento en el control de las crisis.^(1,12, 22-25)

Conclusión

El síndrome de West es uno de los síndromes epilépticos catastróficos en la infancia siendo un reto tanto para los padres como para el personal médico. Si bien es cierto que el curso de la enfermedad depende mucho de la etiología, el diagnóstico y manejo oportuno del cuadro, vale la pena recordar que en países en vías de desarrollo los fármacos como el Ácido Valproico, Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetan y Zonisamida constituyen una muy buena opción terapéutica debido a la limitación en cuanto al acceso a fármacos de primera línea de tratamiento.

Bibliografía

1. Arce PE, Rufo CMI, Muñoz CB, Blanco MB, Madruga GM, Ruiz. Del Portal L. et. al. Síndrome de West: etiología, opciones terapéuticas, evolución clínica y factores pronósticos; Rev Neurol 2011; 52 (2): 81-89.
2. J. Adín, Sociedad Española de Neurología. Liga Española Contra la Epilepsia: Epilepsia, Ergon, 2003.
3. Fois A, Infantile spasms: review of the literature and personal experience; Italian Journal of Pediatrics 2010;36:15.
4. Campistol J., García CA. Síndrome de West. Análisis, factores etiológicos y opciones terapéuticas; Rev Neurol 2003; 37(4): 345-352.
5. Mackay MT, Weiss SK, Adams-WT, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-GK. et.al. Practice Parameter: Medical Treatment of Infantile Spasms: Report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. Neurology. 2004; 62(10):1668– 1681.
6. Hakan G, Sefer K, Hüseyin P. Levetiracetam Monotherapy in Newly Diagnosed Cryptogenic West Syndrome. Pediatric Neurology. 2007;37(5): 350-353.
7. Wheless JW, Gibson PA, Luther RK, Hardin M, O'Dell Ch, Whittemore V, Pellock MJ. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. Pediatrics [citado 2014, 09 septiembre] 2012; 12:108. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/108>.
8. Karvelas G, Lortie A, Morris HS, Duy PT, Cossette P, Carmant L. A retrospective study on aetiology based outcome of infantile spasms; Seizure 2009; 18(3)197–201.

9. Chudomelova y Lenka H, Scantlebury M, Raffo E, Coppola A, Betancourth D. et al, Modeling new therapies for infantile spasms; *Epilepsia*.2010;51 (Suppl. 3):27–33.
10. Aciorowski AR, Thio LL, Dobyns WB. A genetic and biologic classification of infantile spasms; *Pediatr Neurol*. 2011;45(6): 355–67.
11. Archer HL , Evans J, Edwards S, Colley J, Newbury-Ecob R, O’Callaghan F., et al. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006;43:729–734.
12. Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures syndromes and management. Blandon Medical Publishing; 2005.
13. Paciorowski AR, Weisenberg J, Kelley JB, Spencer A, Tuttle E, Ghoneim D. et. al. Autosomal recessive mutations in nuclear transport factor KPNA7 are associated with infantile spasms and cerebellar malformation. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(5): 587-93. doi: 10.1038/ejhg.2013.196.
14. Haberlandt E, Weger Ch, Baumgartner SS, Rauchenzauner M. Adrenocorticotrophic Hormone versus Pulsatile Dexamethasone in the Treatment of Infantile Epilepsy Syndromes. *Pediatric Neurology*. 2010; 42(1):21-27.
15. Fejerman N. Diagnósticos diferenciales del síndrome de West. *Rev Neurol*. 2013;57 (Supl 1): S125-S128.
16. R. Paciorowski A, Thio LI, Dobyns WB. Genetic and biologic classification of infantile spasms. *Pediatr Neurol*. 2011; 45(6): 355–367.
17. Hancock E, Osborne JP, Milne P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to december 2000. *Brain Dev*. 2001;23(7):624-34.
18. Jason TL, Noriko S, Raman SK. Clinical profile of vigabatrin as monotherapy for treatment of infantile spasms *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2010; 6(1):731-740.
19. Tolman J. Safety and Efficacy of Vigabatrin for the Treatment of Infantile Spasms. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2011;3:199–207.
20. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, Snead III OC. Evidence-based guideline update: Medical treatment of infantile spasms Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2012;78:(24):1974-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e3.
21. Jeong YS, Dong KH, Chul KH. Factors influencing the evolution of west syndrome to lennox-gastaut syndrome; *pediatric neurology*. 2009;41(2):111-113.
22. Pozo AAJ, Pozo L. Síndrome de west: etiología, fisiopatología, aspectos clínicos y pronósticos. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(2): 151-61.
23. Atuesta A, Reina DC, Lozano W, Gelvez X. Síndrome de West: Encefalopatía Epileptica; *Med. Uis*, 2009;22:74.
24. Pavone P, Falsaperla R, Ruggieri M, Domenico PA, Pavone L. West syndrome treatment: new roads for an old síndrome *Frontiers in Neurology*. 2013; 4:113.
25. Riikonen R. Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2010;14:13-18.