

EPILEPSIA EN NIÑOS CON HEMIPARESIA CONGÉNITA SECUNDARIA A INFARTOS CEREBRALES VASCULARES PERINATALES

M. DANIELA REVILLA ORÍAS¹, XENIA. ALONSO¹, JAUME CAMPISTOL¹,
ALFONS MACAYA², CONCHITA ESCOFET³, CARMEN FONS¹

¹Servicio de Neuropediatría Hospital Sant Joan de Déu, ²Servicio de Neuropediatría, Hospital Valle de Hebron, ³Neuropediatría, Hospital Parc Taulí, Barcelona, España

Resumen El objetivo fue describir la frecuencia, modo de presentación y características de la epilepsia en niños con hemiparesia congénita (HC). Estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico, basado en la recolección de datos de las historias clínicas de pacientes de 0 a 19 años con HC secundaria a infarto perinatal en diferentes centros de la comunidad de Cataluña. Se incluyeron 310 niños (55% varones y 45% mujeres) de un total de 13 centros de Cataluña. Edad media del debut de las crisis fue de 2 ± 1 año. Presentaron epilepsia el 29.5% (n = 76), el subtipo vascular más frecuente fue el infarto presumiblemente perinatal (51.3%), seguido del accidente isquémico arterial neonatal (18.4%), infarto hemorrágico venoso periventricular (15.8%), infarto hemorrágico neonatal (10.5%) y trombosis venosa neonatal (3.9%). La semiología de las crisis más frecuente fue la focal motora en un 82%, seguida de las focales motoras con bilateralización secundaria en el 23%, focales discognitivas en 13.5%, generalizadas 2% y espasmos 6.5%. El 67.3% se controló con monoterapia y los fármacos empleados fueron el valproato, levetiracetam o carbamazepina. Se identificó el antecedente de estatus eléctrico durante el sueño en 3 pacientes, todos asociados a lesiones extensas que incluían al tálamo. Del total con epilepsia, el 35% debutaron con convulsiones neonatales en los primeros 3 días de vida. El 30% con accidente cerebrovascular perinatal y HC presentan riesgo de padecer epilepsia durante la infancia. Aquellos con infartos isquémicos tienen el riesgo más alto, por lo que requerirán un seguimiento dirigido a detectar precozmente la epilepsia e iniciar tratamiento.

Palabras clave: epilepsia, infarto perinatal, hemiparesia congénita

Abstract *Epilepsy in children with congenital hemiparesis secondary to perinatal ictus.* The objective was to describe the frequency, mode of presentation and characteristics of epilepsy in children with congenital hemiparesis (CH). It is a retrospective, descriptive and multicenter study, based on the collection of data from the clinical records of patients from 0 to 19 years with CH secondary to perinatal infarction in different centers of the community of Catalonia. A total of 310 children were included (55% males and 45% females), from a total of 13 centers in Catalonia. Average age of onset of the crises was 2 ± 1 year. Epilepsy was present in 29.5% (n = 76), among which the most frequent vascular subtype was arterial presumed perinatal ischemic stroke (51.3%), followed by neonatal arterial ischemic stroke (18.4%), periventricular venous infarction (15.8%), neonatal hemorrhagic stroke (10.5%) and neonatal cerebral sinovenous thrombosis (3.9%). Semiology of the most frequent seizures was motor focal in 82%, followed by focal motor with secondary bilateralization in 23%, focal discognitive in 13.5%, generalized by 2% and spasms in 6.5%. The 67.3% were controlled with monotherapy and the drugs used were valproate, levetiracetam or carbamazepine. The antecedent of electrical status during sleep was identified in 3 patients, all associated with extensive lesions that included the thalamus. Of the total number of children with epilepsy, 35% began with neonatal seizures in the first 3 days of life. The 30% of children with perinatal stroke and CH present a risk of epilepsy during childhood. Children with ischemic stroke have the highest risk, so they will require a follow-up aimed at detecting prematurely the epilepsy and start a treatment.

Key words: epilepsy, perinatal infarction, congenital hemiparesis

Con una incidencia de 13-63 por cada 100 000 nacidos vivos los accidentes cerebro-vasculares (ACV) perinatales son una causa importante de déficits neurológicos y epi-

lepsia sintomática en la infancia¹. Pueden ocurrir desde la semana 20 de gestación hasta los 28 días de vida². Según el momento del diagnóstico y el tipo de lesión vascular, Kirton y deVeber³ describieron 5 subtipos: infarto arterial isquémico neonatal (IAIN), trombosis venosas neonatales (TVN), infarto hemorrágico neonatal (IHN), infarto presumiblemente perinatal (IPP) e infarto hemorrágico venoso periventricular (IVP)³.

Dirección postal: M. Daniela Revilla Orías, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Passeig de Sant Joan de Déu, 2, 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

e-mail: danielarevillaorias@hotmail.com

Los niños con ACV perinatales pueden presentar diversas manifestaciones a corto y largo plazo, entre ellas déficits motores, epilepsia, trastornos de conducta y alteraciones en las funciones cognitivas³.

Dentro de los déficits motores la hemiparesia congénita (HC) es un síntoma clínico que se caracteriza por la alteración del tono muscular y la fuerza, así como una dificultad de movilidad del hemicuerpo contralateral donde se localiza la lesión⁴. La causa de la hemiparesia es una lesión ya sea a nivel del córtex motor o de sus fibras de proyección que puede ocurrir desde la semana 20 de gestación hasta los 28 días de vida. Los escasos datos estadísticos específicos para la HC indican que afecta 0.41-0.79 cada 1000 nacidos vivos.

En lo que se refiere a la epilepsia, el subtipo de lesiones isquémicas es el más estudiado y el más relacionado con epilepsia a corto y largo plazo. Se sabe mucho menos sobre la incidencia de epilepsia en los demás subtipos.

La frecuencia de epilepsia después de un ACV perinatal varía entre los diferentes estudios, en gran medida por los criterios de inclusión. Estudios previos han demostrado que la epilepsia se desarrolla en 21-67% de los niños con IAIN^{1, 8, 10}, en 3% con IHN¹², en 17-41% con TVN¹¹, en 13-41% con IPP^{9, 10, 13, 14} y en el 23% con IVP¹⁵. En algunos estudios no han encontrado ningún factor predictivo de epilepsia después del ACV perinatal^{9, 13} pero otros han demostrado que las lesiones corticales, el tamaño del infarto, la afectación de la arteria cerebral media derecha o de territorios múltiples¹⁶ y las convulsiones neonatales⁸ pueden predecir el desarrollo de epilepsia a largo plazo. En ninguno de estos estudios se evalúa el riesgo de desarrollar epilepsia en el caso de pacientes con una afectación motora establecida.

El estatus eléctrico durante el sueño (ESES), definido como un deterioro cognitivo junto a un patrón de EEG caracterizado por descargas continuas/subcontinuas de punta-onda durante el sueño NREM (por sus siglas en inglés non-rapid eye movement), se ha descrito en niños con lesiones cerebrales tempranas, en las que se afecta particularmente el tálamo. Según Tassinari, las alteraciones epileptiformes potenciadas por el sueño se asocian a alteraciones en el neurodesarrollo después de un ACV perinatal⁹.

Son escasos los estudios en los cuales se hayan evaluado la incidencia y características clínicas de la epilepsia en niños con HC secundaria a ACV perinatal.

Los objetivos de este trabajo fueron describir la frecuencia de epilepsia, semiología de las crisis y respuesta al tratamiento antiepiléptico en niños con HC secundaria a ACV perinatal; analizar las características de la epilepsia en función del tipo de lesión vascular y describir los factores de riesgo que se asocian al desarrollo de epilepsia en esta población.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y multicéntrico. El estudio se basó en la recolección de datos a partir de las historias clínicas de pacientes de 0 a 19 años con HC secundaria a ACV perinatal en los centros de referencia participantes de Cataluña.

Los criterios de inclusión fueron aacientes de ambos sexos con HC secundaria a ACV perinatal y edad de los individuos de la muestra: entre 0 y 19 años de edad.

Se revisaron en la historia clínica los antecedentes perinatales, semiología de las crisis, características de los videos encefalogramas, tratamiento antiepiléptico y si presentaron ESES, así como los hallazgos en la neuroimagen.

La epilepsia fue diagnosticada de acuerdo con la definición: al menos 2 convulsiones no provocadas que ocurren con > 24 h de separación, una convulsión no provocada con alto riesgo de recurrencia o diagnóstico de un síndrome epiléptico¹⁸.

El ESES se diagnosticó por un deterioro cognitivo junto a un patrón EEG de punta-onda inducido por el sueño que ocupaba 50- 85% de la fase de sueño NREM¹⁹

El neurodesarrollo fue recogido a partir de las valoraciones de su neuropediatra de referencia.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS versión 23. Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar, mediana, mínimos y máximos. Las variables cualitativas o dicotómicas se expresan como porcentajes.

El presente proyecto cumple los requisitos sobre investigación biomédica, específicamente los recogidos en la Ley 14/2007 y la Declaración de Helsinki. Cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital Sant Joan de Déu.

Resultados

Se incluyeron 310 niños (55% varones y 45% mujeres) con HC secundaria a ACV perinatal de un total de 13 centros de Cataluña. La edad media fue de 9.6 ± 4.7 años. En la mayoría de las variables existen algunos valores desconocidos debido a la falta de registro de las mismas en la historia clínica, por este motivo cada variable tendrá una muestra válida (n) y los porcentajes expuestos serán sobre la muestra válida y no sobre el total de la muestra del estudio.

Antecedentes maternos: Analizamos la edad materna con una media de 32.3 ± 5 años (n = 160), fecundación *in vitro* en 9.2% (n = 163), los hábitos maternos como el tabaquismo estuvieron presentes en 6.8% (n = 162), y consumo de sustancias tóxicas en 3% (n = 165). Como antecedentes patológicos maternos hallamos: pre-eclampsia 13.5% (n = 163); diabetes gestacional 9.3% (n = 161); trastorno de coagulación 1.9% (n = 160) y lupus 1.3 % (n = 163).

Antecedentes neonatales: La media de la edad gestacional fue de 36.1 ± 4.6 semanas (n = 251) y el tipo de parto (n = 247) fue eutócico 54.3%, cesárea 36%, instrumental 9.7%. El APGAR a los 5 minutos (n = 200) presentó una media de 9. Hubo complicaciones perinata-

les en 40% (n = 172), con mayor frecuencia se observaron convulsiones neonatales en 27.1%, sepsis y cardiopatía en 23.7% y sepsis aislada en 13.6 (Tabla 1).

La epilepsia estuvo presente en 76 pacientes (29.5%), de los cuales el 15.5% debutaron con convulsiones neonatales en los primeros tres días de vida. El subtipo vascular más frecuente fue el IPP con un 51.3%, seguido IAIN en 18.4%, del IVP en 15.8%, IHN en 10.5% y TVN en 3.9%. La semiología de las crisis más frecuente fue la crisis focal motora en un 82%, seguida de las focales motoras con bilateralización secundaria en 23%, las focales discognitivas en 13.5% y los espasmos en 6.5%. En el 67.3% se controlaron las crisis con monoterapia, los fármacos empleados fueron el valproato, levetiracetam y carbamacepina. Se detectó ESES en tres niños, en todos los casos con afectación amplia en región de ACM (Tabla 2).

En nuestra cohorte de niños con epilepsia (n = 76), el 60.2% presentaba trastornos del aprendizaje. En los que realizaron escalas cognitivas (n = 10) el 100% presentó déficits.

Discusión

En nuestra serie de pacientes afectados de HC presentaron epilepsia sintomática aproximadamente un 30%. En nuestro conocimiento, no existen en la literatura estudios previos que analicen la incidencia de epilepsia en afectados por HC secundaria a ACV perinatales.

La frecuencia de epilepsia en HC secundaria a IAIN representó el 69.7% del total de niños con epilepsia, lo que concuerda con lo comunicado en la literatura^{9,10,18}. El riesgo más bajo de desarrollar epilepsia en nuestra serie fue el grupo de las TVN (3.9%).

Desde el punto de vista semiológico, las principales crisis fueron focales motoras y se controlaron bien con fármacos antiepilépticos en monoterapia. Tres niños desarrollaron ESES, en todos los casos el tamaño de la lesión cerebral fue grande y coincidió con compromiso del tálamo.

La mayoría de los estudios previos tampoco han demostrado la asociación entre la presencia de convulsiones neonatales y el desarrollo de epilepsia en pacientes con

TABLA 1.– Datos clínicos y neurorradiológicos de los pacientes

Tipo de infarto	Total N = 76 (%)	IAIN	IHN	IVP	TVN	IPP
F/M	35/36	6/8 (18.5)	3/5 (10.5)	8/4 (15.8)	1/2 (3.9)	21/18 (51.3)
Edad materna	32 ± 2	32	31	33	32	31
Edad gestacional	37 ± 2.4	39	38	32	36	40
APGAR 5'	8.2	8.2	8.1	8.3	7.9	8.5
Crisis neonatales	27 (35.5)	19 (70.3)	3 (11.1)	0	1 (3.8)	4 (14.8)
Semiología focal motora	62 (81.5)	14	8	10	3	27
Monoterapia	51 (67.1)	8	5	7	3	28
Cirugía	2 (2.6)	2	0	0	0	0

IAIN: infarto arterial isquémico neonatal; IHN: infarto hemorrágico neonatal; IVP: infarto venoso periventricular; TVN: trombosis venosas neonatales; IPP: infarto presumiblemente perinatal

TABLA 2.– Características de los pacientes con estado epiléptico eléctrico durante el sueño

Nº	sexo	SWI (%)	Tipo de infarto	Localización	Edad debut epilepsia (meses)	Edad de ESES (años)	Tratamiento ESES
1	F	> 85	IAIN	Lóbulos y tálamo	24	6	VPA + sultiame + corticoides
2	M	> 85	IAIN	Lóbulos y tálamo	18	7	VPA+CLB
3	M	> 85	TVN	Tálamo, GB, lóbulo frontal	3	4	VPA+CLB +corticoides

ESES: estado epiléptico eléctrico durante el sueño; SWI: índice de punta y onda; IAIN: infarto isquémico arterial neonatal; TVN: trombosis venosas neonatales; GB: ganglios basales; VPA: valproato; CLB: clobazam

AVC perinata^{9, 10, 18}, aunque un estudio reciente de Fox¹⁰, demostró que las convulsiones neonatales casi triplican el riesgo de desarrollar convulsiones entre los niños con IAIN. En nuestro estudio, las convulsiones neonatales estuvieron presentes en un 70% de los niños con IAIN, lo que concuerda con los datos de Fox¹⁰.

La asociación entre epilepsia y trastornos del neurodesarrollo en niños con HC secundaria a AVC perinatal, no está clara. Ricci⁷ no encontró ninguna correlación entre neurodesarrollo y epilepsia entre niños con IAIN, pero Wanigasinhgey²⁰ describió que el rendimiento escolar fue significativamente más bajo en los niños con IAIN neonatal y epilepsia que en aquellos sin epilepsia.

En nuestra serie el aspecto neurocognitivo fue el menos explorado por los neuropediatras, muy pocos pacientes tenían estudios neurocognitivos (10/76), probablemente realizados solo en aquellos en que los déficits eran más evidentes, por lo que no podemos concluir que nuestros datos sean representativos.

Nuestro estudio presenta limitaciones por su diseño retrospectivo y multicéntrico, por lo que no todas las variables están registradas en la historia clínica. La ventaja es que se han podido aglutinar un elevado número de pacientes para realizar un análisis descriptivo.

En conclusión, el 30% de los pacientes con HC secundaria a AVC perinatal presentan riesgo de desarrollar epilepsia durante la infancia. Los subgrupos de AVC perinatal tienen diferentes riesgos y curso de epilepsia, siendo el IAIN y el IPP los que se asocian a un mayor riesgo de desarrollar epilepsia y por ello requerirán un seguimiento clínico enfocado a la detección y tratamiento precoz de las convulsiones. En nuestra serie, los aspectos neurocognitivos están escasamente explorados, consideramos necesario hacerlo en esta población de pacientes afectados por trastorno motor secundario a AVC perinatal con el fin de detectar de forma precoz déficits neurocognitivos y de poder aplicar medidas terapéuticas que puedan cambiar el curso de las secuelas, mejorando por tanto la calidad de vida.

Agradecimientos: A la Asociación de familias niños con hemiparesias congénitas. Fundación Maria Agusti y Hemiweb. Hospital de Nens por la dirección y análisis estadísticos del proyecto. Hospital Sant Joan de Déu por la coordinación del proyecto.

A todos los neuropediatras de los centros de Cataluña que colaboraron en la recogida de datos: C Ortez¹, M Serrano¹, G Aznar², C Escofet³, M Arellano⁴, L Turón⁵, N Visa⁶, F Paredes⁶, MD Casselles⁷, J Vidal⁸, L Mollero⁹, A Rodríguez². T Nuñez¹⁰⁻¹¹

(¹Hospital Sant Joan de Déu, ²Hospital de Mar, ³Hospital Parc Tauli, ⁴Mutua de Terrasa, ⁵Hospital Sant Pau, ⁶Hospital Arnau de Villanova, ⁷Hospital de Girona, ⁸Fundación ASPACE (Asociación de Parálisis Cerebral), ⁹Hospital de Can Ruti, ¹⁰Hospital de Vic, ¹¹Hospital de Nens)

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015; 135: e1220-8.
2. Raju TN, Nelson KB, Ferriero D, Lynch JK; NICHD-NINDS Perinatal Stroke Workshop Participants. Ischemic perinatal stroke: summary of a workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development and the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. *Pediatrics* 2007; 120: 609-16.
3. Kirton A, Deveber G. Life after perinatal stroke. *Stroke* 2013; 44: 3265-71.
4. Panteliadis C1, Tzitiroidou M, Pavlidou E, Hagel C, Covanis A, Jacobi G. Congenital hemiplegia. A disease with manifold problems. *Nervenarzt* 2007; 78: 1188-94.
5. Steinlin M, Good M, Martin E, Bänziger O, Largo RH, Boltshauser E. Congenital hemiplegia: morphology of cerebral lesions and pathogenetic aspects from MRI. *Neuropediatrics* 1993; 24: 224-9
6. Laugesaar R, Vaheer U, Löö S, et al. Epilepsy after perinatal stroke with different vascular subtypes. *Epilepsia Open* 2018; 3: 931-202.
7. Ricci D, Mercuri E, Barnett A, et al. Cognitive outcome at early school age in term-born children with perinatally acquired middle cerebral artery territory infarction. *Stroke* 2008; 39: 403-10.
8. van Buuren LM, van der Aa NE, Dekker HC, et al. Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:934-40.
9. Golomb MR, Garg BP, Carvalho KS, Johnson CS, Williams LS. Perinatal stroke and the risk of developing childhood epilepsy. *J Pediatr* 2007; 151: 409-13.
10. Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86: 2179-86.
11. Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nieuvelstein RJ, Han SK, de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital based cohort study. *Neuroradiology* 2010; 52: 567-76.
12. Kersbergen KJ, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: neuroimaging and long-term follow-up. *J Child Neurol* 2011; 26: 1111-20.
13. Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol* 2007; 22: 1274- 80.
14. Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, et al. Presumed pre or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Ann Neurol* 2001; 50: 163-8.
15. Kitai Y, Haginoya K, Hirai S, et al. Outcome of hemiplegic cerebral palsy born at term depends on its etiology. *Brain Dev* 2016; 38: 267- 73.
16. Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke. *Brain Dev* 2016; 38: 27- 31.
17. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.
18. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FS, et al. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia* 2013; 54: 733-40.
19. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxymal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006; 47 Suppl 2: 40-3.
20. Wanigasinhge J, M. Reid S, Maccctay MT, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1021-7