

Características electroclínicas en pacientes menores de 18 años con errores innatos del metabolismo (EIM) y epilepsia

Electro clinical characteristics in pediatric patients with inborn errors of metabolism (IEM) and epilepsy

Blair Ortiz (1), Yesyka Sibila Jaramillo (2), Mario Andrés Quintero (3), Angélica Arteaga (4), José William Cornejo (5)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: los errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo de enfermedades de origen genético, que entre el 40% y el 60% pueden manifestar crisis convulsivas.

OBJETIVO: en este estudio se establecieron las características clínicas y electroencefalográficas en una muestra de 20 niños con diagnóstico de EIM y epilepsia.

MATERIALES Y METODOS: la metodología utilizada fue un estudio descriptivo de series de casos retrospectivo.

RESULTADOS: el 65% de los pacientes de la muestra eran niños, el EIM de moléculas pequeñas fue el más frecuente (70%). En cuanto a las variables clínicas, 90% tenían encefalopatía, 75% epilepsia refractaria y 55% crisis generalizadas. En electroencefalografía (EEG), 90% de los pacientes tenían ritmo de fondo anormal, 80% grafoelementos del sueño mal estructurados, 36% de los afectados por EIM de moléculas pequeñas tenían patrón EEG multifocal y 100% de los pacientes con déficit de producción de energía tuvieron patrón EEG focal.

CONCLUSIÓN: el tipo de EIM más frecuente en el estudio fue de moléculas pequeñas, con grados variables de encefalopatía y epilepsia refractaria. La anomalía electroencefalográfica más frecuente fue el ritmo de fondo anormal debido a grafoelementos de sueño mal estructurados, en tanto que el patrón eléctrico fue dependiente de la edad y el tipo de EIM.

PALABRAS CLAVE: manifestaciones neurológicas, electroencefalografía, epilepsia, errores innatos del metabolismo, hiperglicinemia no cetósica, encefalopatías (DeCS).

SUMMARY

INTRODUCTION: Inborn errors of metabolism (IEM) are a group of diseases of genetic origin and they may manifest with seizures at some point of their evolution such as 40 to 60 percent of cases.

SUBJECT: In this study, the clinical and electroencephalographic characteristics were established in a sample of 20 children diagnosed with IEM and epilepsy. **METHODS:** The methodology was a descriptive way of retrospective case series.

RESULTS: The group was constituted 65% by males. The EIM of small molecules was the most frequent (70%). Regarding the clinical variables, 90% had encephalopathy, 75% refractory epilepsy and 55% generalized epilepsy. About the electroencephalographic facts, 90% had an abnormal basal activity, 80% poorly structured sleep elements. The most frequent electroencephalographic pattern in small molecules disease's patients was

(1) Grupo de Neurología infantil. Grupo de investigación Pediencias. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia. ORCID 0000-0002-9165-4004.

(2) Grupo de Neurología infantil. Grupo de investigación Pediencias. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

(3) Indeportes Antioquia. Medellín. Colombia.

(4) Grupo de Neurología infantil. Grupo de investigación Pediencias. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

(5) Grupo de Neurología infantil. Grupo de investigación Pediencias. Departamento de Pediatría. Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia.

multifocal (36%) but in deficit of energy production's patients was focal (100%).

CONCLUSION: The type of IEM that predominated in this study was small molecules, with varying degrees of encephalopathy and refractory epilepsy. The most frequent electroencephalographic variable was abnormal background rhythm, with poorly structured sleep graphoelements. The electroencephalographic pattern depends on the age and type of IEM.

KEYWORDS: neurological manifestations, electroencephalography, epilepsy, metabolism inborn errors, non ketotic hyperglycinemia, encephalopathy (MeSH)

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos del metabolismo (EIM) corresponden a un grupo de enfermedades de origen genético, con gran heterogeneidad clínica, que causan alteraciones bioquímicas en una vía metabólica específica. La crisis convulsivas aisladas y la epilepsia se presentan en el 40-60% de los pacientes. El 25% de los pacientes convulsionan en el periodo neonatal y más del 90% antes del final de la pubertad (1-8). La incidencia de los EIM es rara de manera individual, pero al día de hoy se han identificado aproximadamente 700 tipos. En conjunto su una incidencia es de 1:500 a 1:1000 recién nacidos (9-13). Su diagnóstico en países con limitación de recursos es laborioso, por lo que el propósito de este trabajo radica en considerar el electroencefalograma (EEG) como un elemento de ayuda en la aproximación diagnóstica.

El tratamiento se apoya en el empleo de fármacos anticonvulsivos, cofactores o una dieta especial para tratar y controlar sus manifestaciones (14-19). A continuación se describen las características electroclínicas en niños con EIM y epilepsia en una muestra obtenida del servicio de consulta externa y hospitalización del Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) y el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) en Medellín, Colombia.

METODOLOGÍA

Estudio descriptivo de series de caso retrospectivo.

Población de estudio

Se incluyeron todos los registros de pacientes con diagnóstico de EIM en el periodo 2008-2017.

Criterios de inclusión

Edad menor de 18 años, criterio de epilepsia según la definición actual de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), diagnóstico de enfermedad metabólica probable o confirmado según criterios clínicos, imagenológicos y de laboratorio, disponibilidad de la historia clínica y del trazado de EEG de superficie.

Aspectos éticos

El proyecto fue revisado y aprobado por los comités de ética del Instituto de Investigaciones Médicas de la Universidad de Antioquia, HUSVF y HPTU.

Procedimiento

Se obtuvieron los registros clínicos de dos hospitales de referencia nacional (HUSVF y HPTU) empleando los códigos diagnósticos del CIE 10 de EIM, se revisó cuidadosamente la información y se consignó en un formulario la información sociodemográfica, clínica, EEG e imagenológica.

Plan de análisis

Se utilizó el programa estadístico de SPSS 20. Se realizó un análisis descriptivo informando aquellas variables de tipo cualitativo como frecuencia y proporciones. Luego se ejecutó análisis univariado.

RESULTADOS

Se revisaron en total 211 historias, de las cuales 20 cumplieron los criterios de inclusión. En total fueron 13 pacientes masculinos y 7 femeninas, la edad de los pacientes se situó en un rango de 7 días a 15 años, con una mediana de 2 años. El 65% procedía de áreas urbanas. Las variables clínicas analizadas se presentan en la tabla 1.

En cuanto a la clasificación clínico-molecular de los EIM, 70% de los pacientes tenían enfermedad de molécula pequeña, 20% de molécula grande y 10% déficit de producción de energía. De los pacientes que tenían EIM de moléculas pequeñas, nueve tenían hiperglicinemia no cetósica (HGNC), dos enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, uno homocisteinuria, uno aciduriaglutárica, uno déficit de creatina y uno déficit de ornitintrascarbamilasa. De los EIM de moléculas grandes se identificó uno con adrenoleucodistrofia ligada al X, uno con enfermedad de Gaucher tipo neuropático y uno con déficit congénito de la glicosilación. De los EIM por deficiencia de producción de energía se encontró uno con encefalopatía mitocondrial

Tabla 1. Características clínicas en niños con EIM, HUSVF, HPTU, 2008 al 2017. Medellín, Colombia

Característica	Total (20 pacientes)
Nombre de EIM	
EIM moléculas pequeñas	70% (14)
EIM moléculas grandes	20% (4)
EIM déficit de producción de energía	10% (2)
Tipo de EIM	
Confirmado	80% (16)
Probable	20% (4)
Presencia de encefalopatía	
Sí	90% (18)
No	10% (2)
Epilepsia refractaria	
Sí	75% (15)
No	25% (5)
Epilepsia como manifestación inicial	
Sí	25% (5)
No	55% (11)
No dato	20% (4)
Tipo de crisis	
Focal	45% (9)
Generalizada	55% (1)
Compromiso de órgano diferente al sistema nervioso central	
Sí	35% (7)
No	65% (13)
Neuroimagen	
Normal	30% (6)
Anormal	45% (9)
No dato	25% (5)

Fuente de los autores.

con acidosis láctica y apoplejía (MELAS) y uno con enfermedad de Leigh. El 80% de los pacientes tenía el diagnóstico confirmado genéticamente.

La mayoría de los pacientes tenía encefalopatía (90%), el 55% tenía diagnóstico de epilepsia, y de estos el 75%

tenía refractariedad a los medicamentos anticonvulsivos. El 45% de los pacientes con EIM tenían anomalías en la resonancia cerebral, siendo las más frecuentes: accidente cerebrovascular, edema cortical, polimicrogiria, aumento del espacio subaracnoideo temporosilviano y alteración de la señal ganglio basal y de la sustancia blanca.

En cuanto a las características EEG, se encontró que la mayoría tenía un ritmo de fondo anormal (90%), 55% tenían grafoelementos de sueño, pero el 81% de ellos con mala estructuración; ninguno presentó fotosensibilidad. La actividad epileptiforme más común en EIM de moléculas pequeñas fue multifocal, mientras en EIM por déficit de producción de energía fue focal; no se encontró un patrón característico en EIM de moléculas de tamaño grande. Las variables EEG se especifican en las tablas 2 y 3.

El 64% de los pacientes con EIM de moléculas pequeñas tenía como diagnóstico hiperglicemia no cetósica (HGNC), y en estos el patrón EEG más común entre 0 y 30 días era estallido supresión. De 30 días a 2 años predominó la hipsarritmia y en mayores de 2 años fue multifocal.

DISCUSIÓN

Los EIM son enfermedades con importancia creciente debido a que los pacientes son reconocidos más temprano, tienen mayor sobrevida y consultan a los servicios de urgencia por las mismas enfermedades prevalentes que afectan a su grupo de pares. Así mismo, los estudios de laboratorio están más disponibles (20,21). Todas estas razones han llevado a que el médico se concientice de su existencia y cómo intervenirlas apropiadamente.

Esta serie de casos estuvo compuesta principalmente por afectados por EIM de moléculas pequeñas, la mayoría de las cuales correspondía a HGNC. La región de procedencia de los pacientes de la muestra tiene quizá la mayor prevalencia mundial e influyó en los resultados presentados (22-24).

El motivo inicial de consulta fue retraso del neurodesarrollo, mientras que solo el 25% de los pacientes consultó por convulsiones. Sin embargo, casi todos los pacientes evolucionaron a epilepsia refractaria (25,26).

En Colombia y Suramérica, el EEG es una herramienta con excelente relación costo-efecto, ayuda a orientar los estudios metabólicos iniciales y, en algunos casos, a sospechar si la etiología es genética, como en el síndrome de Angelman, Prader Willi, síndrome de Rett y mutación del SCN1 (27-33).

La última propuesta de terminología de la ILAE incluye el término encefalopatía epiléptica o encefalopatía del desarrollo. El primero hace referencia al retraso y la regresión del desarrollo ocasionados directamente por la epilepsia. Los pacientes reportados en este estudio se agrupan pre-

Tabla 2. Características EEG en niños con EIM, HUSVF, HPTU, 2008 al 2017. Medellín, Colombia

Característica	Total
Ritmo de fondo	10 % (2)
Normal	90 % (18)
Anormal	
Presencia de grafoelementos de sueño	
Sí	55 % (11)
No	45 % (9)
Estructura de los grafoelementos de sueño	
Bien estructurados	20 % (4)
Mal estructurados	80 % (16)
Fotosensibilidad	
Sí	0
No	100 % (20)
Patrón electroencefalográfico	
Multifocal	25 % (5)
Focal	15 % (3)
Generalizado	5 % (1)
Hipsarritmia	20 % (4)
Estallido supresión	10 % (2)
Otros (enlentecimiento focal, disminución de la amplitud, asimetrías interhemisféricas, asincronía)	25 % (5)

Fuente de los autores.

Tabla 3. Distribución del patrón EEG según tipo de EIM. HUSVF, HPTU, 2008 al 2017. Medellín, Colombia

	Multifocal	Focal	Generalizado	Hipsarritmia	Estallido supresión	Otros
EIM moléculas pequeñas	36 % (5)	0	0	22 % (3)	14 % (2)	28 % (4)
EIM moléculas grandes	0	25 % (1)	25 % (1)	25 % (1)	0	25 % (1)
EIM déficit de producción de energía	0	100 % (2)	0	0	0	0

Fuente de los autores.

ferencialmente en encefalopatía del desarrollo, lo que da a entender que hay un proceso subyacente a la epilepsia que interfiere en la adquisición de los hitos del desarrollo (34).

La mayoría de los pacientes reportados tenía crisis convulsivas motoras generalizadas y un grado variable de encefalopatía. Desde el punto de vista del EEG, la anomalía electrográfica más común fue multifocal. Aunque el 55 % de los pacientes tenía grafoelementos hípnicos, en

el 80 % de los casos estaban mal estructurados, asincrónicos, asimétricos, ausentes y entremezclados con actividad epileptiforme y disormia (35,36).

Con respecto a los afectados con HGNC, encontramos una ontogenia EEG particular del nacimiento a la niñez: en el periodo neonatal se presenta preferencialmente patrón estallido supresión, del mes a dos años hipsarritmia y luego de los dos años actividad epiléptica multifocal. En los

pacientes con epilepsia y estos patrones EEG relacionados con la edad debería sospecharse HGNC (37,38).

En este estudio se reportaron cuatro casos no confirmados genéticamente, que se incluyeron para el análisis final porque tenían los elementos clínicos, bioquímicos y radiológicos compatibles con enfermedades mitocondriales (MELAS y leigh), moléculas grandes (Gaucher) y moléculas pequeñas (aciduria glutárica). En Colombia se necesitan estudios que dilucidan las características genéticas patogénicas subyacentes a los EIM.

Nuestros resultados sugieren que el EEG es una herramienta que siempre debe considerarse en los EIM con compromiso neurológico (39,40).

Este estudio contó con todos los trazados EEG y permitió analizarlos con independencia de la interpretación inicial. Las limitaciones de este estudio consistieron en el tamaño de la muestra y que la recolección de los datos se hizo en forma retrospectiva.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de los EIM está en ascenso por tener más accesibilidad a los métodos de pesquisa y sensibilización

por parte de los profesionales de la salud. El perfil clínico molecular de este grupo de pacientes con EIM y epilepsia fue en su mayoría de molécula pequeña, sexo masculino, con retraso del desarrollo inicialmente y grados variables de encefalopatía del desarrollo. En cuanto a las variables EEG, la mayoría tenía un ritmo de fondo anormal, con grafoelementos de sueño mal estructurados y el patrón EEG dependiente del tipo de EIM. El EEG es una herramienta costoefectiva para orientar los estudios iniciales en los pacientes con sospecha de EIM.

Conflicto de intereses y financiación

Los autores declaran no tener conflictos de interés. El trabajo no recibió financiamiento.

Agradecimientos

A las unidades de investigación y departamentos de estadística del HPTU y HSFV por permitir la revisión de sus bases de datos.

REFERENCIAS

1. Pons MR, Vega CS. Enfoque práctico para el diagnóstico de los errores congénitos del metabolismo. *Acta Pediátrica Española*. 1998;56(1):39-56.
2. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría K, Montejo M, García Jiménez MC, Aldamiz-Echevarría L. Los errores congénitos del metabolismo como enfermedades raras con un planteamiento global específico. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(Supl. 2):55-73.
3. Scriver CR, Beaudet AL, Sly L VD. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*, 7.a ed. MacGraw-Hill; 1995.
4. Bahi-Buisson N, Dulac O. Epilepsy in inborn errors of metabolism. *Handbook of clinical neurology*. Elsevier; 2013.
5. Costanza Lamperti MZ. Myoclonus epilepsy in mitochondrial disorders. *Epileptic Disord*. 2016;18(s2):s94-102.
6. Verrotti A, Carelli A, Coppola G. Epilepsy in children with Menkes disease: A systematic review of literature. *J Child Neurol*. 2014;29(12):1757-64.
7. Lee HN, Eom S, Kim SH, Kang H-C, Lee JS, Kim HD, et al. Epilepsy characteristics and clinical outcome in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Pediatr Neurol*. 2016;64:59-65.
8. Stern G. Niemann-Pick's and Gaucher's diseases. *Park Relat Disord*. 2014;20(Supl. 1):143-6.
9. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):4-12.
10. Sánchez M, Tamara M, Serra J. Errores innatos del metabolismo: aproximación diagnóstica en atención primaria. *Bol Pediatr*. 2007;111-5.
11. Vassili V, Bwee Tien PT. Diagnostic work-up in acute conditions of inborn errors of metabolism and storage diseases. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1553-62.
12. Miguel-Soca PE. Enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol*. 2014;58(6):288.
13. Finsterer J, Zarrouk Mahjoub S. Epilepsy in mitochondrial disorders. *Seizure*; 2012;21(5):316-21.
14. Leonard JV, Morris A. Inborn errors of metabolism around time of birth. *Lancet*. 2000;356(9229):583-7.
15. Ahrens-Nicklas RC, Slap G, Ficicioglu C. Adolescent presentations of inborn errors of metabolism. *J Adolesc Heal*. 2015;56(5):477-82.
16. Barrera LA. Errores innatos del metabolismo: Seis años de investigación en Colombia. *Acta Médica Colomb*. 1993;18:31-40.
17. Yu JY, Pearl PL. Metabolic causes of epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:1-20.
18. Linari S, Castaman G. Clinical manifestations and management of Gaucher disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(2):157-64.
19. Hoffmann GF, Kölker S. Defects in amino acid catabolism and the urea cycle. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier; 2013.

20. Kwon J. Testing for inborn errors of metabolism. *Child Neurol.* 2018;24(1):37-56.
21. Shakiba M KM. Effect of whole exome sequencing in diagnosis of inborn errors of metabolism and neurogenetic disorders. *Iran J Child Neurol.* 2018;12(1):7-15.
22. Trujillo Gómez J, Tobón Carvajal SM, Ortiz Giraldo B, Mesa Restrepo SC, Vélez Rengifo GJ, Cornejo Ochoa JW. Caracterización clínica, bioquímica e imagenológica en una cohorte de pacientes diagnosticados con hiperglicemia no cetósica clásica: estudio ambispectivo 2000-2014, Medellín, Colombia. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(4):378-84.
23. Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JLK, Applegarth D, Toone J, Hamosh A. Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology.* 2004;63(10):1847-53.
24. Wasim M, Awan FR, Khan HN, Tawab A, Iqbal M AH. Aminoacidopathies: Prevalence, etiology, screening, and treatment options. *Biochem Genet.* 2018;56(1-2):7-21.
25. Sharma S, Prasad A. Inborn errors of metabolism and epilepsy: Current understanding, diagnosis, and treatment approaches. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1384.
26. Hwang SK, Kwon S. Early-onset epileptic encephalopathies and the diagnostic approach to underlying causes. *Korean J Pediatr.* 2015;58(11):407-14.
27. Canafoglia L, Gilioli I, Invernizzi F, Sofia V, Fugnanesi V, Morbin M, et al. Electroclinical spectrum of the neuronal ceroid lipofuscinoses associated with CLN6 mutations. *Neurology.* 2015;85(4):316-24.
28. Guida M, Pesaresi I, Fabbri S, Sartucci F, Cosottini M, Giorgi FS. Epilepsy and phenylketonuria: A case description and EEG-fMRI findings. *Funct Neurol.* 2014;29(1):75-9.
29. Leuzzi V, Mastrangelo M, Battini CG. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54(2):217-27.
30. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):398-407.
31. Wong-Kissel LC, Nickels K. Electroencephalogram of age-dependent epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013:743203.
32. Alfei E, Raviglione F, Franceschetti S, D'Arrigo S, Milani D, Selicorni A, et al. Seizures and EEG features in 74 patients with genetic-dysmorphic syndromes. *Am J Med Genet A.* 2014;12:3154-61.
33. Tatum WO. Progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsy Case Stud Pearls Patient Care.* 2014;4:81-5.
34. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-30.
35. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo con crisis epilépticas en los primeros años de vida. *Rev Neurol.* 2002;35(Supl. 1):3-20.
36. Campistol J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol.* 2000;30(Supl. 1):60-74.
37. Dinopoulos A, Matsubara KS. Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab.* 2005;86(1):61-9.
38. Kaźmierczuk-Skubis ME, Zatorska-Karpuś M, Pac-Kozuchowska E, Bojko-Jaworska J F-JW. Non-ketotic hyperglycinemia as the cause of infant seizures—the case study. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med.* 2204;59(1):237-41.
39. Pearl P. *Inherited metabolic epilepsies, 2.a ed. demos MEDICAL, Springer;* 2013.
40. El-Hattab AW. Inborn errors of metabolism. *Clin Perinatol.* 2015;42(2):413-39.