

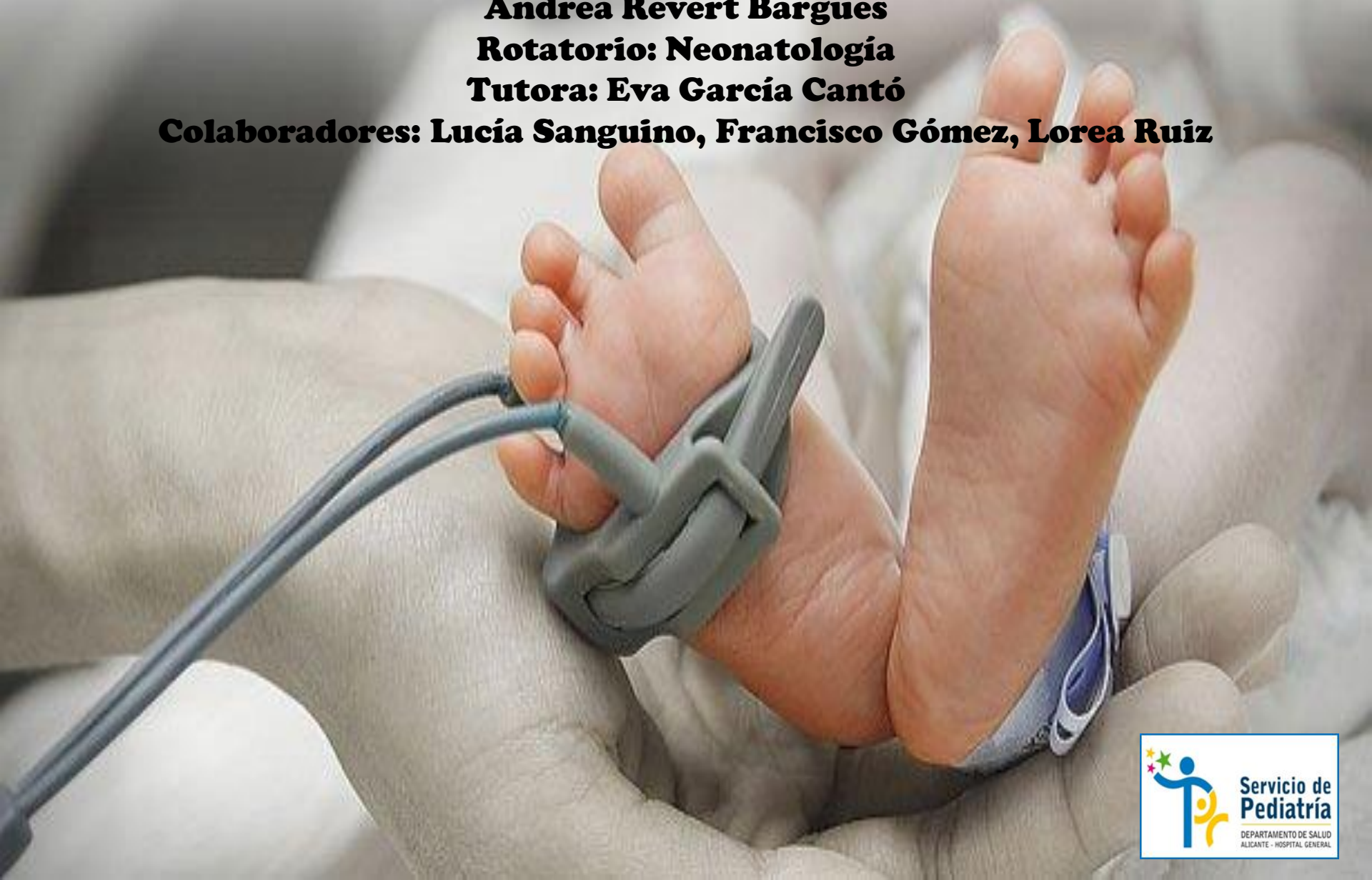
# **CONVULSIONES NEONATALES “DEMASIADO” PRECOCES**

**Andrea Revert Bargues**

**Rotatorio: Neonatología**

**Tutora: Eva García Cantó**

**Colaboradores: Lucía Sanguino, Francisco Gómez, Lorea Ruiz**



# Índice

- ❖ Presentación del caso
- ❖ Diagnóstico diferencial
- ❖ Pruebas complementarias
- ❖ Diagnóstico
- ❖ Conclusiones
- ❖ Bibliografía



# Presentación del caso

- ❖ ♂ RNT 39+ 5sg/PEG (2685 gr). Avisan al neonatólogo por parto instrumentado con Vakum. Nace sin precisar reanimación, Apgar 10/10
- ❖ A los 7 minutos de vida, inicia **movimientos incoordinados de extremidades y chupeteo**, con **desviación de comisura bucal a la izquierda**



**Ingreso en UCI neonatal**

## Exploración al ingreso (20 min de vida):

Regular estado general. Buena perfusión periférica. No distrés respiratorio

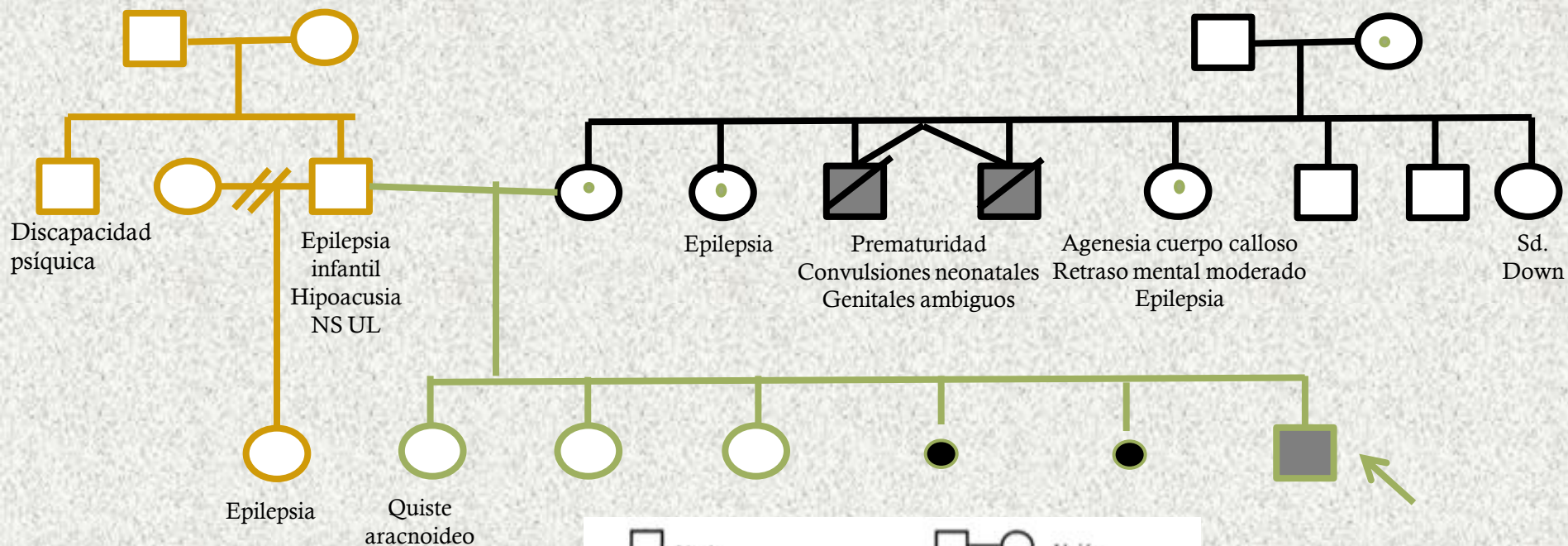
- **Neurológico:** Hipotonía generalizada. Escasa reactividad a estímulos. Movimientos estereotipados de extremidades (+ MMII). Clonias palpebrales con guiño de ojo izq. Chupeteo continuo con desviación comisura bucal a la izq. ROT: aquileo y rotuliano abolidos. Reflejo moro ausente. Prensión palmoplantar leve. Succión +

- **ACP:** soplo sistólico 1/6 de frecuencia alta, panfocal  
- Malformaciones externas: paladar ojival íntegro, orejas implantación baja. Micropene de 1,3 cm



Embarazo mal controlado.  
**TORCH y EGB (-).** Ecografía morfológica no realizada.  
Movimientos fetales disminuidos

# Antecedentes familiares



**Patrón compatible con herencia recesiva ligada al X**

● Probables mujeres portadoras

□	Varón	□—○	Unión
○	Mujer	□/○	Separación
◇	Sexo no especificado	□—○	Unión consanguínea
□ <sup>4</sup> ○ <sup>2</sup>	Número de hijos con indicación de su sexo	○—○	Gemelos monocigóticos
■ / ●	Distintos individuos afectados; cada uno con una enfermedad distinta	□—□	Gemelos dicigóticos
□ ●	Consultante o caso índice	□—□ ?	Gemelos de cigosidad desconocida
⊘	Individuo fallecido	□—○	Sin descendencia
•	Aborto		

# Etiología convulsiones neonatales

- ❖ + frec → Encefalopatía hipóxico-isquémica
- ❖ Hemorragias/infartos cerebrales
- ❖ Metabólicas: hipoGlc, hipoCa, hipoMg, hipo/hiperNa, hiperbilirrubinemia
- ❖ Infecciones SNC
- ❖ Malformaciones cerebrales
- ❖ Poco frecuentes aa sd. Epilépticos

Aetiological factors for neonatal seizures in term and preterm infants.<sup>1,18,26,27</sup>

Aetiology	Frequency	Term	Preterm
Hypoxic–ischaemic encephalopathy	40–60%	+++	
Intracranial haemorrhage	7–18%	+	+++
Cerebral infarction	6–17%	+++	++
Cerebral malformations	3–17%	++	+
Meningitis/septicaemia	2–14%	+++	++
Acute metabolic	3–5%	++	++
Hypoglycaemia	0.1–5%		
Hypocalcaemia, hypomagnesaemia	1–4%		
Inborn errors of metabolism	1–4%	++	+
Kernicterus	1%	+	++
Maternal drug withdrawal	4%	++	+
Idiopathic	2%		
Epilepsy syndromes	1%	++	

Tabla I. Correlación de tiempo y etiología de las CN

Etiología	Tiempo de comienzo		
	0-3 días	Día 3 al 7	Día 7 al 10
Hemorragia intracraneal	X	X	
Encefalopatía hipóxico-isquémica	X		
Hipoglucemia	X		
Hipocalcemia	X (temprana)		X (tardía)
Trastornos de metabolismo		X	
Infección intracraneal		X	
Malformaciones cerebrales	X	X	X
Inyección de anestésicos locales	X		
Síndromes de retirada		X	
Síndromes de epilepsias neonatales		X	X

Hill A. "Neonatal Seizures". Pediatrics in Review 2000; 21: 117-121.

## Epidemiology and aetiology of neonatal seizures

Chakrapani Vasudevan\*, Malcolm Levene

University of Leeds and Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK



# Manejo inicial

ABC y monitorización

**Fenobarbital 20 mg/kg iv 20 min**

Si cede crisis: mantenimiento a las 24 h a 4mg/kg/día iv/vo

No cede

**Fenobarbital 10 mg/kg iv**

Si cede crisis: mantenimiento a 4mg/kg/día iv/vo

Prueba terapéutica con  
piridoxina y ácido fólico

No cede

**Levetiracetam 50 mg/kg iv**

Mantenimiento 40mg/kg/día c/12h

Otras opciones:

**Fenitoína**

20mg/kg/iv 20 min

**Lidocaína 2 mg/kg**  
bolo iv

**Clonazepam 100 mcg/kg iv bolo**  
ó

**Midazolam 0.15-0,20 mg/kg iv**  
bolo

Continuar perfusión a 1 mcg/kg/min y  
comenzar retirada tras 24 horas sin crisis

Si Persisten crisis: considerar  
**Pentotal** o perfusión **Lidocaína**

Si alteración  
subyacente (iónica o  
infecciosa) tratar:

- **HipoGlc: Suero glucosado al 10 % 2 ml/kg en bolo iv, seguido de mantenimiento**
- **HipoCa: Gluconato cálcico 10 % 2 ml/kg iv durante 5-10 min bajo monitorización ECG**
- **HipoMg (< 0,68 mmol/L): Sulfato de magnesio 100 mg/kg (0,6 ml/kg de solución 15%) iv lento/im. También en caso de hipocalcemia refractaria**

# Pruebas complementarias

## 1º Línea

Hº clínica y examen físico

Hemograma, bq (con iones, función renal y hepática y amonio) y gasometría

Serología TORCH y VIH

Hemocultivo, cultivo orina (si sospecha sepsis urinaria) y LCR

Tóxicos en orina

EEG convencional y monitor de función cerebral

Ecografía transfontanelar

## 2º Línea

**Suero:** lactato, piruvato, aas, ác grasos cadena larga, sialotransferrina, ácidos orgánicos, carnitina, acilcarnitina, beta-hidroxiacetato y acetoacetato, ácido úrico, colesterol y triglicéridos

**LCR:** lactato, piruvato y aa

**Orina:** cuerpos cetónicos, aa y ácidos orgánicos 24 horas, sulfiteo en orina

**Imagen:** RMN, fondo de ojo, Ecocardiograma, Ecografía abdominal

## 3º Línea

Cu, Ceruloplasmina

Neurotransmisores y ác pipecólico en LCR

Ácido  $\alpha$  amino adípico en orina 24 h

Enzimas intralinfocitarios

Biopsia muscular

Estudios moleculares y genéticos

Metabolismo purinas

Ácido siálico y fitánico

# Pruebas complementarias solicitadas

## ❖ 1º línea

<b>Hº clínica y examen físico</b>	(Ya descritos)
<b>Hemograma, bq (con iones, función renal y hepática y amonio) y gasometría</b>	- Hemograma y bioquímica normales - Gasometría: acidosis metabólica (pH 7,29, pCO2 39,1, HCO3 18,4), Láctico 4,9.
<b>Serología TORCH y VIH</b>	N
<b>Hemocultivo, cultivo orina (si sospecha sepsis urinaria) y LCR</b>	Hemocultivo (-) Cultivo orina y LCR no realizados (ante hallazgos imagen)
<b>Tóxicos en orina</b>	Negativos
<b>EEG convencional y monitor de función cerebral Ecografía transfontanelar</b>	





# Pruebas complementarias solicitadas

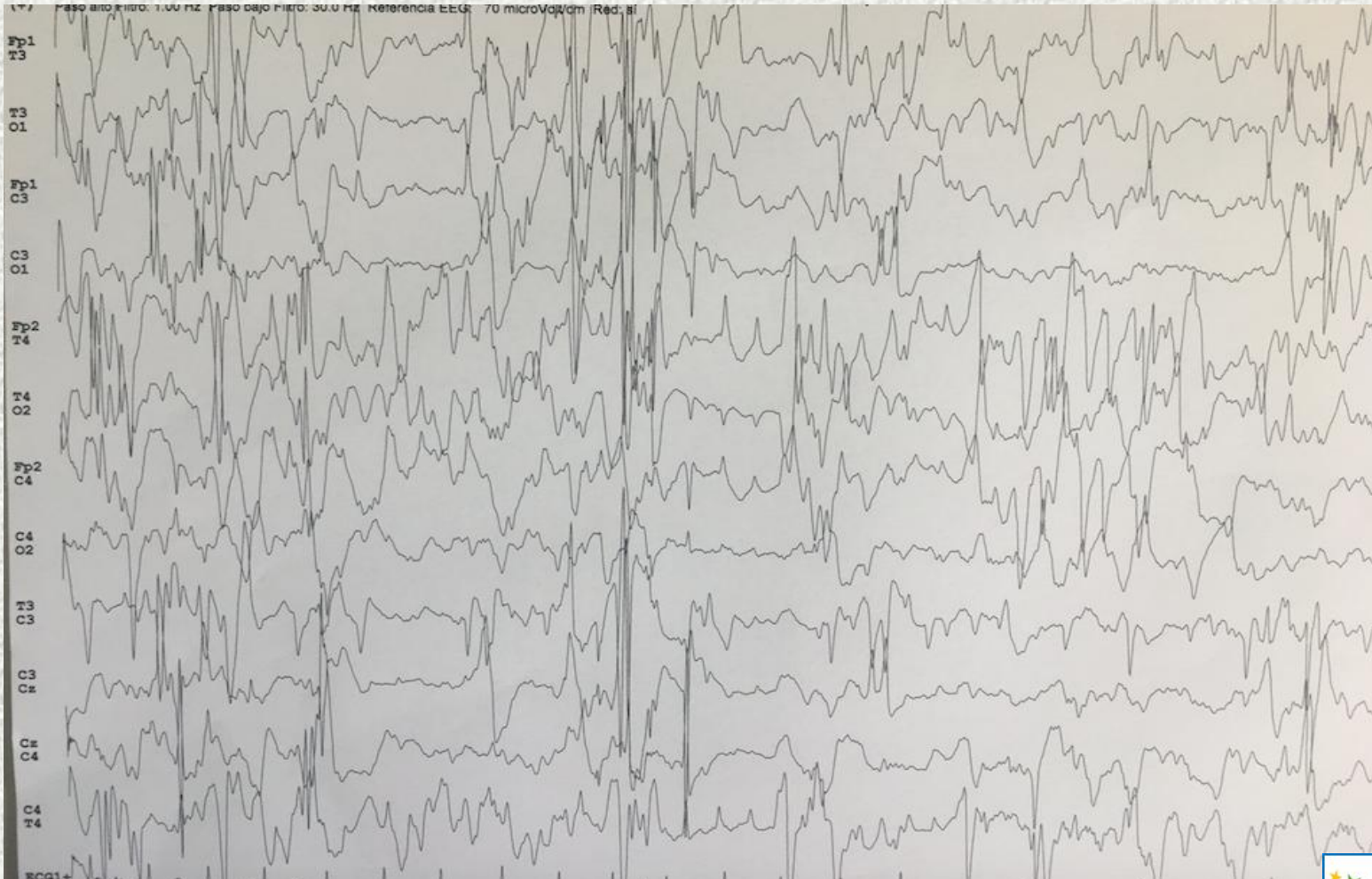
## ❖ 1º línea

### ❖ **Ecografía cerebral:**

- Escasa surcación cerebral en relación con edad gestacional que indica lisencefalia
- Agenesia cuerpo calloso
- Córtex difusamente engrosado de predominio en área silvana bilateral (displasia cortical)
- Hemorragia grado 1 bilateral
- Discreta hiperecogenicidad periventricular

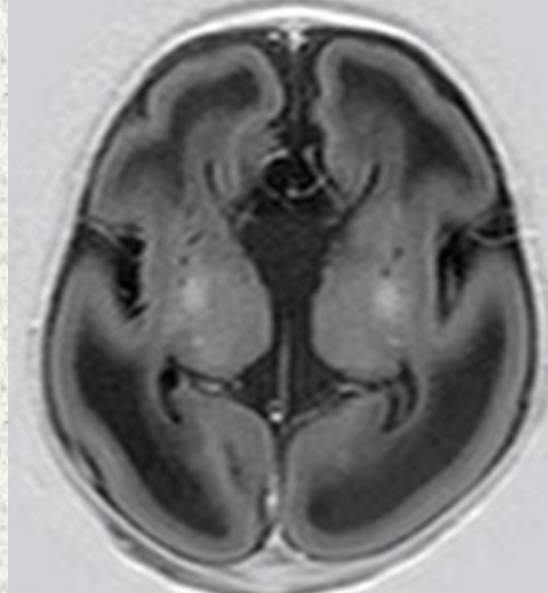
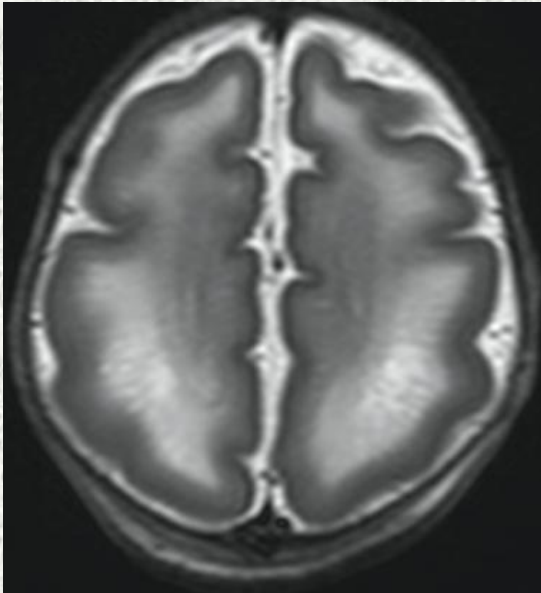
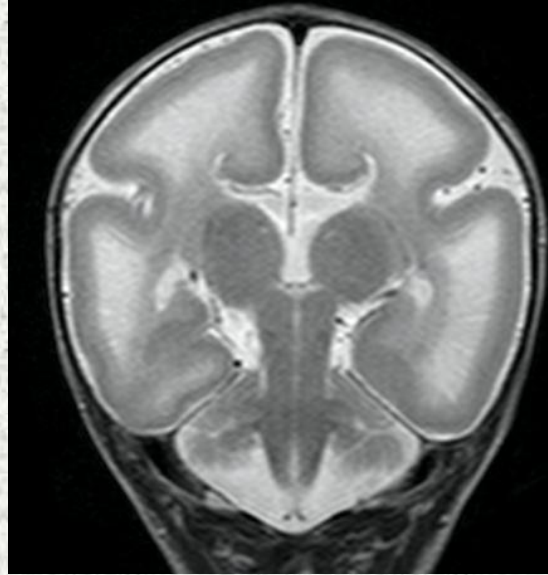


# Pruebas complementarias solicitadas



- ❖ EEG: Signos paroxísticos multifocales en región fronto-temporal izquierda y derecha, con frecuencia de aparición persistente

# Pruebas complementarias solicitadas



- ❖ RMN cerebral con espectroscopia
  - Complejo de agiria/paquigiria con agenesia completa cuerpo calloso
  - Nucleos grises centrales displásicos, sustancia blanca atrófica y espongiforme
  - Hipoplasia de cerebelo, tronco, bulbos olfatorios, nervios ópticos e hipotálamo

**Descartando en análisis espectroscópico hallazgos que sugieran metabolopatía**

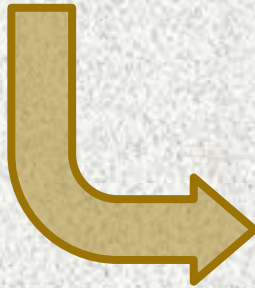
> Afectación posterior

# Otras pruebas

- ❖ **Estudio genético:** pendiente  
/ **Array:** normal
- ❖ **Estudio hormonal (3ddv):**  
TSH 1.1 mUI, FSH 2.4 U/L, LH: 3.2 U/L, Prolactina: 210 ng/ml, Testosterona: 0,73 ng/ml, ACTH: 88 pg/ml, Cortisol: 7.6 mcg/dl, GH: 21.6 ng/ml, IGF-1: 17 ng/ml
  - ❖ Hiperprolactinemia (probable relación con epilepsia refractaria)
- ❖ **Rx tórax:** normal
- ❖ **Ecografía abdominal:**  
ectasia pielocalicial grado I
- ❖ **Ecocardiografía:** ausencia cardiopatía estructural. DAP amplio de 4-4.8 mm e IM leve-moderada, ambos de probable carácter transicional. FOP de doble paso

# Lisencefalia

- ❖ Ausencia (**agiria**) ó disminución (**paquigiria**) de las **circunvoluciones cerebrales**, lo cual hace que la superficie cerebral sea lisa. Puede darse también la formación de una **doble corteza (heterotopia en banda subcortical)** → banda anormal de neuronas por debajo de un córtex normal)
- ❖ Aislada/asociada a otras malformaciones: microcefalia, ventriculomegalia, surcos silvianos anchos y agenesia completa o parcial de cuerpo caloso



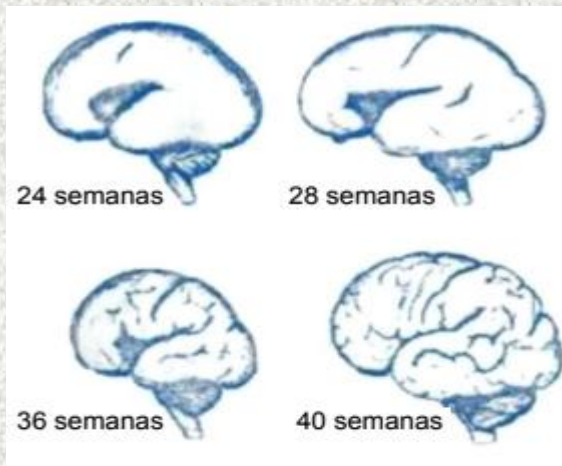
- **Etiología: Desconocida**

- **Factores predisponentes:**

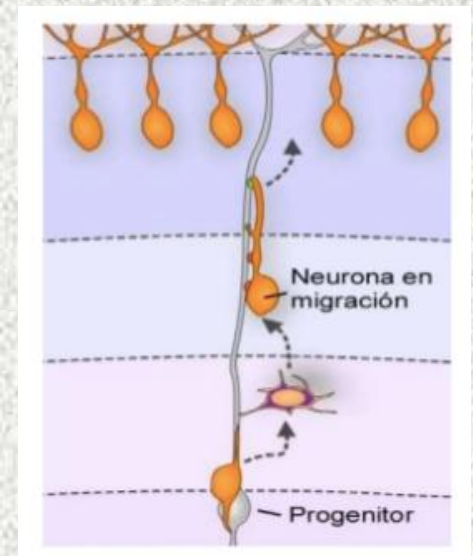
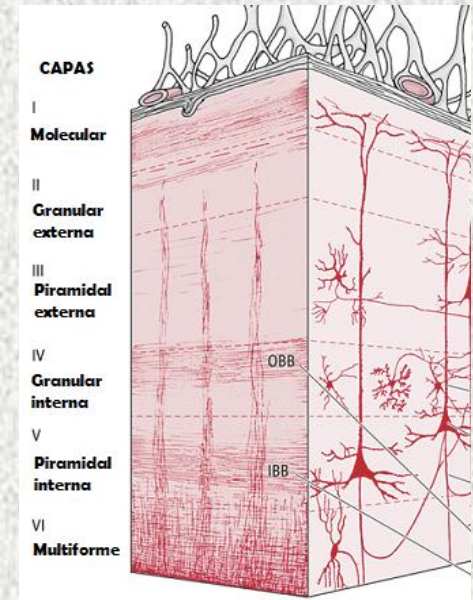
- Genéticos
- Infecciosos (CMV)
- Exposición intrauterina a tóxicos (etanol, mercurio, CO, ácido isorretinoico)
- Drogas (cocaína, anfetamina)
- Hipoperfusión (Shock materno)
- Radiaciones ionizantes

# Embriología formación cortical

- **Periodo embrionario:** proliferación celular de zonas germinales, formación de preplaca (neuronas de Cajal Retzius)
- **Migración neuronal** desde zonas ventriculares y subventriculares para formar las capas de placa cortical (visible 7-8 sem)
  - neuroblastos → capas 2-6
  - neuronas de Cajal- Retzius → capa 1
- **Periodo tardío (>24sem):** diferenciación fenotípica, maduración funcional y organización de células nerviosas que han migrado



- **Dx prenatal:** alteración circunvoluciones en ecografía (finales 2T) → **Dx tardío**



# Clasificación clínica

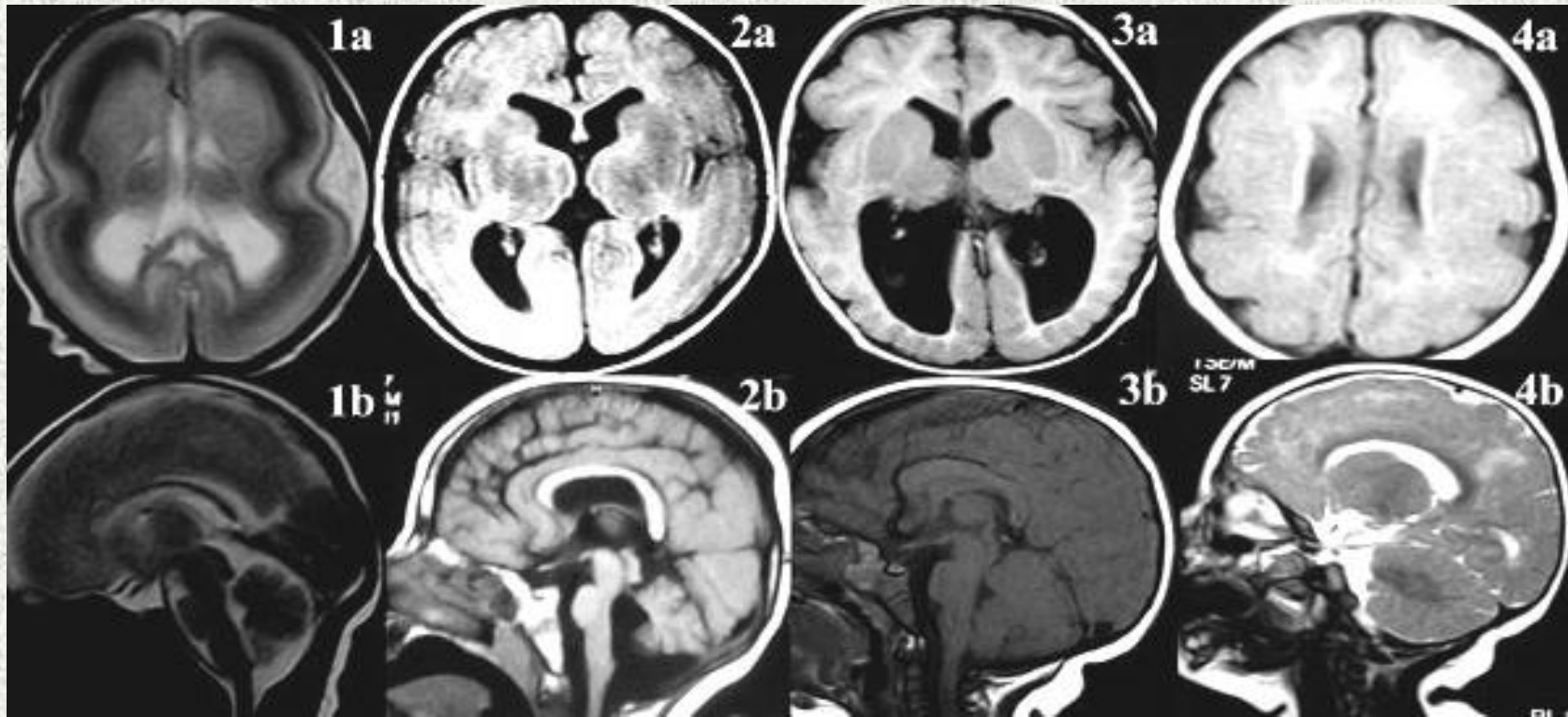
Lisencefalia clásica/tipo 1 (alteración expresión genes migración). Cuatro capas corteza cerebral (equiparable a feto sem 12 gestación)	En empedrado (Cobblestone)/tipo 2 Corteza cerebral desestructurada	Variantes de lisencefalia (Gen RELN Cr 7)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alteraciones <b>cromosoma 17 (gen LIS 1 /PAFAH1B1)</b></li> <li>• + Grave: <b>Sd. Miller- Dieker</b> (+ dismorfias faciales ±onfalocele y cardiopatía)</li> <li>• + leves: <b>Lisencefalia aislada</b></li>   <li>- Alteraciones <b>cromosoma X:</b></li> <li>• <b>Gen XLIS (DCX): HAD</b> → fenotipo leve ♀ (desarrollo intelectual límite) y en ♂ + grave (+ retraso mental y convulsiones). + Afectación frontal</li> <li>• <b>Gen ARX:</b> asociada a genitales ambiguos y agenesia cuerpo calloso. + Afectación posterior</li> </ul>	<p>5 alteraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lisencefalia (aspecto nodular)</li> <li>• Ventriculomegalia</li> <li>• Anomalias sustancia blanca</li> <li>• Hipoplasia cerebelo y tronco</li> <li>• Polimicrogiria cerebelosa</li> </ul>	<p><b>Microlisencefalia/Sd. Norman Roberts</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lisencefalia tipo 1</li> <li>• Microcefalia</li> <li>• Hipoplasia cerebelosa</li> <li>• Retraso crecimiento postnatal</li> <li>• ± epilepsia, espasticidad</li> </ul> <hr/> <p><b>Lisencefalia cerebro-cerebelosa</b> (menos llamativa la microcefalia)</p>

## Otros:

- **Sd de Baraitser-Winter (BWS):** dismorfismo facial + coloboma ocular + paquigiria y/o heterotopías en banda con gradiente anteroposterior+ rigidez articular progresiva+ déficit intelectual de gravedad variable+ epilepsia grave

Gen Lis 1, DCX, ARX y RELN → más estudiados, pero se han identificado hasta 19 genes asociados

# Clasificación radiológica



**Criterios de Dobyns modificados** (según gravedad y gradiente)

1. Agiria difusa
2. Agiria difusa con surcos escasos y poco profundos
3. Agiria/paquigiria
4. Sólo paquigiria
5. Paquigiria/heterotropía en banda subcortical
6. Sólo heterotropía en banda subcortical

- a. Mayor anterior
- b. Mayor posterior

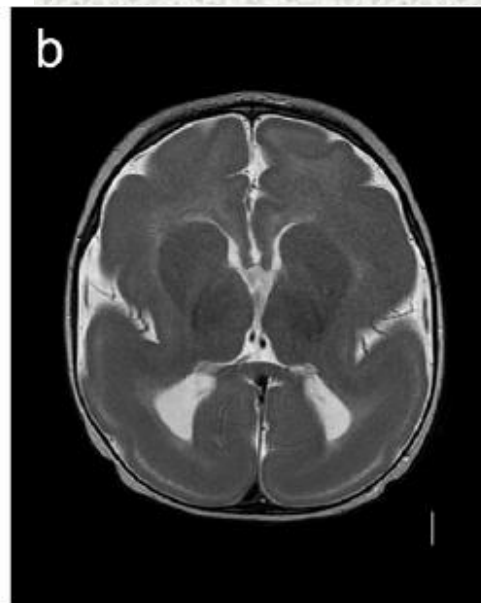
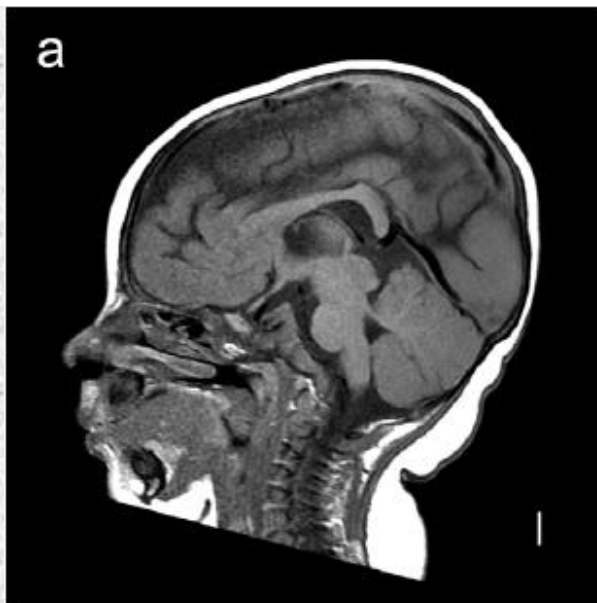
Se han visto algunos patrones radiológicos “típicos” asociados con alteraciones genéticas



# Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification

Nataliya Di Donato<sup>1,2</sup> | Sara Chiari<sup>3</sup> | Ghayda M. Mirzaa<sup>2,4</sup> |  
Kimberly Aldinger<sup>2</sup> | Elena Parrini<sup>3</sup> | Carissa Olds<sup>2</sup> | A. James Barkovich<sup>5</sup> |  
Renzo Guerrini<sup>3,6</sup> | William B. Dobyns<sup>2,4,7</sup>

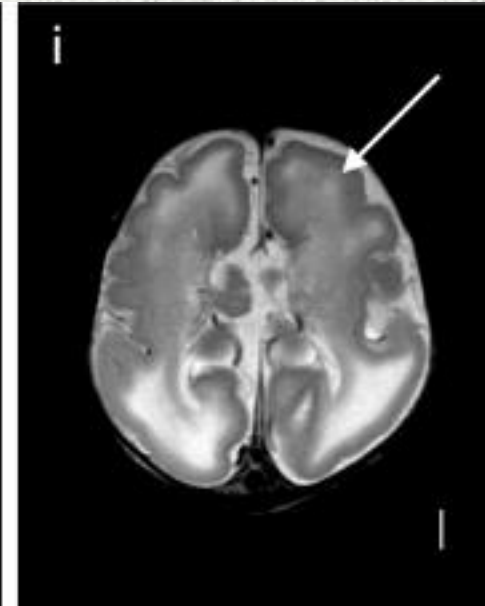
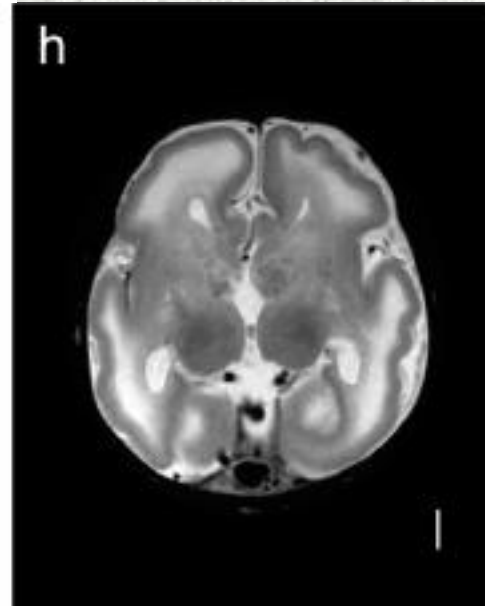
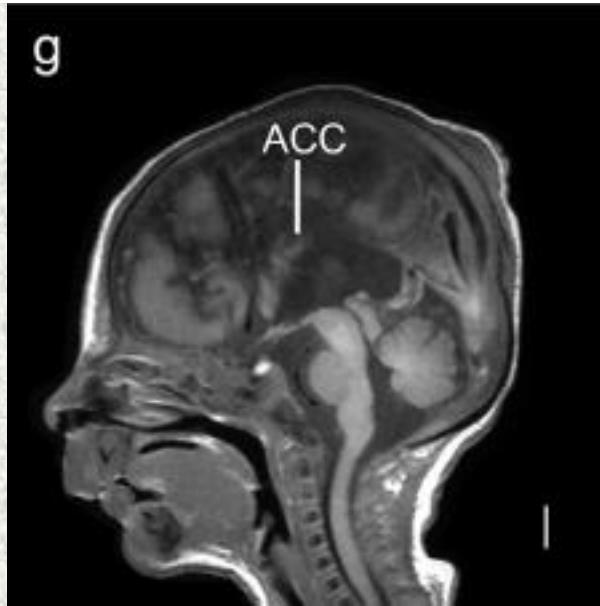
**Paquigria  
frontal-  
Agiria  
posterior** →  
mutaciones  
**Lis1**



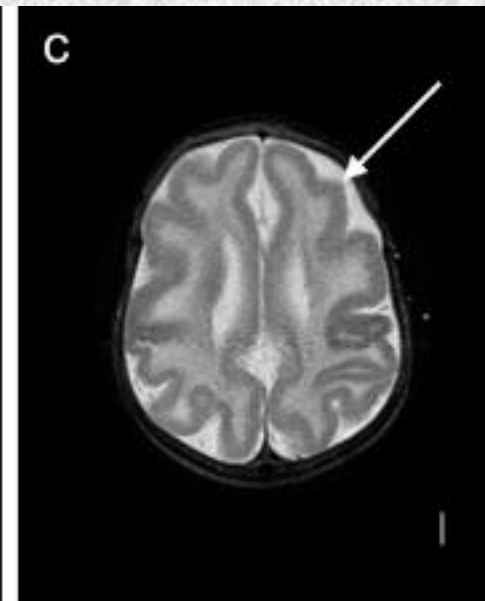
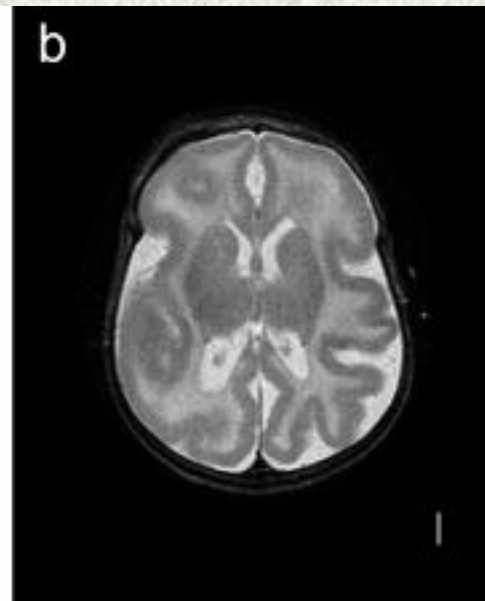
**Paquigria  
frontal** →  
mutaciones  
**DCX**



**Paquigiria  
predominante  
posterior con  
ausencia  
cuerpo calloso  
y displasia  
ganglios  
basales →  
varones gen  
**ARX****



**Agiria  
anterior,  
microcefalia e  
hipoplasia  
cerebelosa  
→ gen **RELN****



# Manifestaciones clínicas

## Neurológicas

- Hipotonía
- Discapacidad intelectual y retraso del desarrollo
- Espasticidad
- Convulsiones recurrentes

## Digestivas

- Dificultades alimentación
- Diarrea
- Megacolon

## Malformativas

- Rasgos dismórficos
- Genitales: micropene, genitales ambiguos, criptorquidia
- Microcefalia

## Otras

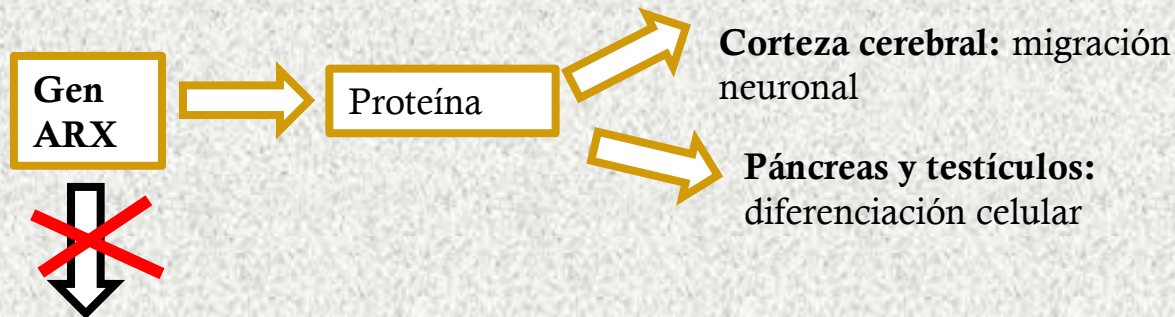
- Hiperglucemia transitoria
- Disregulación temperatura corporal
- Retraso crecimiento



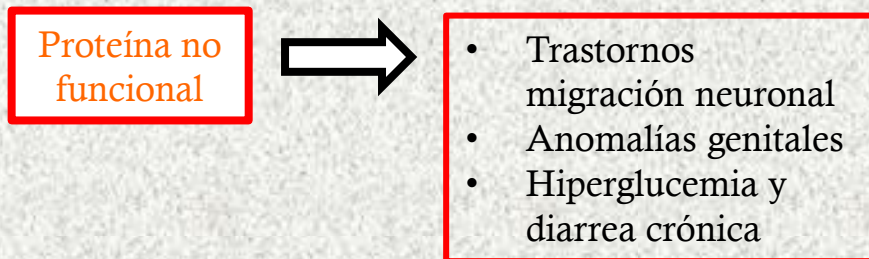
# Diagnóstico: Lisencefalia ligada al X

## Definición de la enfermedad

La lisencefalia ligada al X con anomalías genitales (XLAG) es un trastorno neurológico grave que sólo se manifiesta en hombres genotípicos e incluye lisencefalia con gradiente posterior-anterior y tan solo un incremento moderado del grosor de la corteza cerebral, cuerpo calloso ausente, epilepsia de aparición neonatal grave, disfunción hipotalámica incluyendo regulación deficiente de la temperatura, y genitales ambiguos con micropene y criptorquidia.



\* Pendiente estudio genético



# Prevalencia y pronóstico

- ❖ Las lisencefalias clásicas tienen una **frecuencia de 11,7 por millón de recién nacidos** pero la prevalencia de las formas leves es desconocida
- ❖ El pronóstico depende del grado de malformación cerebral, aunque suele ser de **mal pronóstico** evolucionando a epilepsias de difícil manejo y retraso del desarrollo psicomotor
- ❖ **Causa + frec mortalidad:** neumonías por aspiración, infecciones respiratorias y convulsiones

# Evolución del caso

## ❖ Problemas durante su ingreso en neonatología/lactantes

<b>Convulsiones neonatales refractarias/lisencefalia</b>	<b>Hipernatremia/sospecha disregulación secreción ADH</b>	<b>Deshidratación/IPLV-APLV</b>
<p>Ante confirmación de <b>etiología malformativa y cultivos negativos</b> se suspende ATB a las 48h</p> <p>Tratamiento inicial: <b>Fenobarbital</b> → ante registro de crisis continuo en EEG + <b>Fenitoína, Levetiracetam y Midazolam</b></p> <p>Actualmente persiste control regular de convulsiones → <b>Tratamiento actual: Clobazepam+ Valproico + Zonisamida</b> * <b>Rescate: Midazolam bucal</b></p>	<p>Dos episodios: 3 ddv y 1m+ 10 días de vida</p> <p>Hipernatremia + poliuria+ densidades urinarias bajas → <b>Compatible con disregulación de ADH (diabetes insípida)</b></p> <p>En el primer episodio se administra tratamiento con <b>Desmopresina intranasal</b> y ajuste de fluidos al alza para compensar pérdidas</p>	<p>Con 12 ddv inicia <b>cuadro de deposiciones líquidas</b> (8-10 /día).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Analítica sin signos de infección</li><li>• <b>Acidosis metabólica</b> (pH 7,21, Hco3 17.8, EB: -9) + <b>estancamiento ponderal posterior</b></li><li>• Al 4º día se inicia fórmula hidrolizada con mejoría</li><li>• 8 días después se intenta reintroducción con fórmula de inicio → un vómito y dos deposiciones con sangre → posible <b>alergia/intolerancia a las proteínas de leche de vaca</b> *</li></ul>

**Otros:** disregulación de la temperatura corporal y dificultades alimentación

# Conclusiones

- ❖ La lisencefalia es una causa de convulsiones neonatales poco frecuente
- ❖ Importancia de la neuroimagen (RMN y ecografía) dado el amplio diagnóstico diferencial de las convulsiones
- ❖ Posibilidad de orientar el estudio genético con hallazgos en RMN
- ❖ Patología de mal pronóstico, que evoluciona a epilepsia de difícil manejo

# Bibliografía

- ❖ Di Donato N, Chiari S, Mirzaa GM, et al. Lissencephaly: Expanded imaging and clinical classification. *Am J Med Genet Part A*. 2017; 173A:1473–1488
- ❖ Dobyns, WB. The clinical patterns and molecular genetics of lissencephaly and subcortical band heterotopia. *Epilepsia*. 2010; 51: 5–9
- ❖ Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2013;18:185-191
- ❖ Vázquez-Amigo S. Crisis convulsivas en el período neonatal. *An Pediatr Contin*. 2011;9:304-309