

## SINDROMES DE CONVULSIONES FEBRILES-PLUS (CF-PLUS)

### CONCEPTOS GENERALES

El síndrome de epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+) se describió inicialmente por Scheffer y Berkovic en el año 1997 en una familia australiana con diversas combinaciones de CF y crisis afebriles con rasgos de epilepsia generalizada idiopática (EGI) y un patrón sugerente de herencia autosómica dominante (AD).<sup>5</sup> Posteriormente, se ha comprobado que se trata de un espectro clínico más amplio que incluye cuadros tan diversos como crisis febriles con alta tasa de recurrencia, epilepsia generalizada idiopática, con o sin historia previa de crisis febriles, epilepsia generalizada criptogénica, epilepsia focal criptogénica y auténticas encefalopatías epilépticas infantiles, como son el síndrome de Dravet y algunos casos del síndrome de Doose.<sup>1,3,4,6-12</sup> La herencia de este síndrome GEFS+ es mucho más compleja y heterogénea que la forma tipo AD descrita inicialmente, y no son infrecuentes los casos esporádicos.<sup>4,6</sup>

Bajo el epígrafe de CF-plus, se incluyen así muy diversos fenotipos clínicos evolutivos<sup>3-12</sup> (Figura 1), incluyendo pacientes con alta tasa de recurrencia de CF, niños con CF múltiples de inicio precoz y que continúan más allá de los 6 años como CF o bien como crisis generalizadas afebriles tónico-clónicas generalizadas (CTCG), y niños con CF iniciales y otro tipo de crisis evolutivas (atónicas, ausencias, mioclónicas y/o crisis parciales). Existe así una continuidad clínica que agrupa desde formas benignas que sólo presentan CF recurrentes hasta formas encefalopáticas como el síndrome de Dravet y el síndrome de Doose.<sup>4</sup>

El espectro clínico de CF-plus se ha relacionado con mutaciones en diversos genes<sup>3,4,6-8,11</sup> como son los que codifican para canales de sodio dependientes de voltaje, incluyendo SCN1A (*sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit*), SCN1B (*sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit*), SCN2A (*sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit*) y SCN9A (*sodium channel, voltage-gated,*

*type IX, alpha subunit*), o bien para receptores de GABA como GABRG2 (*gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-2*), o bien para proteínas de adhesión celular como PCDH19 (*protocadherin-19*). El gen más importante en este grupo, en cuanto a frecuencia y morbilidad, es el SCN1A.<sup>6-8</sup>

### SÍNDROME DE DRAVET

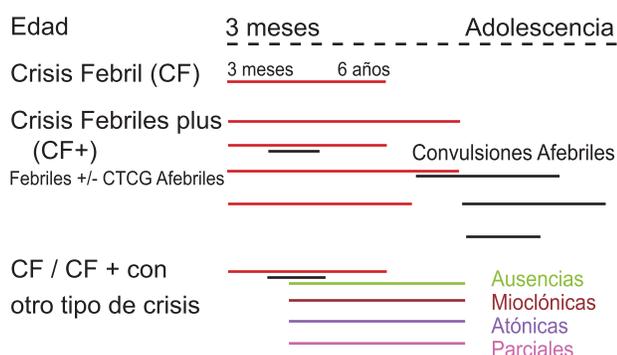
Es un síndrome epiléptico infrecuente (1/20.000 a 1/40.000 recién nacidos vivos) que representa un 1.4% del total de las epilepsias infantiles.<sup>9</sup> Se describen antecedentes familiares de epilepsia y/o de CF en un 25-71%.<sup>9-11</sup> El debut clínico se produce en el primer año de vida en niños con un DPM inicial normal.<sup>9</sup> La evolución clínica tiene 3 fases características<sup>8-11</sup>: 1) periodo febril, 2) periodo de “tormenta de crisis”, y 3) periodo de deterioro neurológico evolutivo.

**Fase inicial.**<sup>8-11</sup> Con debut clínico generalmente entre los 4-8 meses de edad con CF atípicas, ya sea como CF prolongadas, status epilépticos (SE) convulsivos febriles, CF focales y/o CF múltiples en un mismo proceso febril. Las CF se repiten con periodicidad frecuente, cada 2-4 semanas. Se han descrito también crisis sólo con febrícula o bien crisis afebriles hasta en un 28-61% de los casos.<sup>9</sup> En algunos pacientes, las crisis se presentan con mecanismos precipitantes específicos como las vacunaciones y el baño en agua caliente. La exploración neurológica intercrítica es normal. El electroencefalograma (EEG) inicial suele ser normal en esta fase, aunque ocasionalmente se describen brotes de ondas lentas hipervoltadas o descargas generalizadas de punta-onda (PO), con o sin respuesta fotoparoxística.

**Fase de estado o de “tormenta de crisis”.**<sup>8-11</sup> Se presentan crisis convulsivas afebriles con distinta semiología clínica entre el primer y el segundo año de vida. Son frecuentes las crisis clónicas y tónico-clónicas generalizadas, y las crisis focales hemiclónicas alternantes y los SE convulsivos focales con hemiplejía postictal. Las crisis mioclónicas suelen aparecer entre el primer y el quinto año de vida, como mioclonías axiales, o bien como mioclonías masivas, o bien en salvas y muchas veces tienen relación con estímulos luminosos precipitantes. En esta fase, son frecuentes también las ausencias atípicas con mioclonías palpebrales y/o con componente atónico. Hasta un 30-40% de los pacientes desarrollan SE no convulsivos.<sup>9</sup> También se describen crisis parciales complejas, crisis autonómicas y crisis versivas. A partir del segundo año de edad, se produce una alteración evolutiva de lenguaje, control postural, coordinación, atención e interacción social. El EEG evolutivo muestra descargas epileptiformes generalizadas (punta-onda, punta-onda lenta o polipunta-onda) o bien focales.

**Fase residual o de deterioro neurológico.**<sup>8-11</sup> A partir de los 5-6 años se produce un descenso en la frecuencia de crisis. Son ya raras las ausencias y las crisis mioclónicas, aunque pueden persistir las crisis convulsivas generalizadas y/o focales. En esta fase, es evidente el deterioro neurológico, con déficit cognitivo de grado variable, ataxia, signos piramidales, temblor, deficiente coordinación motriz y/o trastorno de déficit de atención con hiperactividad. El EEG

### Fenotipos Clínicos asociados con Espectro CF-plus



**Figura 1.** Fenotipos clínicos asociados con el espectro de crisis febriles plus. Abreviaturas : CF: crisis febriles. CF +: crisis febriles plus. CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas.