



Reporte de caso/Case report/Relatório do caso

Síndrome de Ohtahara: presentación de un caso asociado a agenesia del cuerpo caloso

Ohtahara syndrome: presentation of a case associated with agenesis of the corpus callosum

Síndrome de Ohtahara: apresentação de um caso associado à agenesia do corpo caloso

Dante Fuentes Fuentes^{1,3abc}
Arturo Recabarren Lozada^{1,2abcd}
Elvia Manrique Valdivia^{1,2acd}
Karol Gutierrez Huayllani^{3e}
Claudia Macedo Diaz^{3e}

<https://orcid.org/0000-0001-5434-7809>
<https://orcid.org/0000-0003-0257-9661>
<https://orcid.org/0000-0001-7606-6020>
<https://orcid.org/0009-0008-4171-3898>
<https://orcid.org/0000-0002-9035-1156>

Resumen

El síndrome de Ohtahara forma parte de las encefalopatías epilépticas dependientes de la edad. La etiología puede ser por alteraciones estructurales, metabólicas y/o genéticas. La edad de presentación más frecuente es entre las 2 primeras semanas de vida y los 3 meses con la aparición de espasmos tónicos frecuentes, patrón estallido-supresión en el electroencefalograma y retraso psicomotor. **Reporte de caso:** Paciente de 2 meses de edad que inicia crisis a los 23 días de vida con espasmos tipo tónico de miembros superiores e inferiores, con un EEG típico de la enfermedad de síndrome de Ohtahara: onda tipo “brote-supresión” y disgenesia del cuerpo caloso en la TAC y RMN, diagnosticado en el Hospital III Yanahuara, en febrero de 2023. La importancia de la presentación de este caso clínico es poder dar a conocer la existencia de esta enfermedad para el reconocimiento clínico precoz, y tratamiento oportuno.

Palabras clave: Ohtahara, epilepsia neonatal

¹ Hospital III Yanahuara EsSalud. Arequipa, Perú

² Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa, Perú

³ Universidad Católica Santa María. Arequipa, Perú

^a Médico pediatra

^b Profesor principal de Pediatría

^c Docente de la Facultad de Medicina

^d Médico especialista en Neumología Pediátrica

^e Estudiante de Medicina



Abstract

*Ohtahara syndrome is one of the age-dependent epileptic encephalopathies. The etiology may be due to structural, metabolic and/or genetic alterations. The most frequent age of presentation is between the first 2 weeks of life and 3 months with the appearance of frequent tonic spasms, burst-suppression pattern in the electroencephalogram and psychomotor retardation. **Case report:** 2-month-old patient who started seizures at 23 days of life with tonic spasms of upper and lower limbs, with an EEG typical of Ohtahara syndrome disease: "burst-suppression" type wave and dysgenesis of the corpus callosum in CT and MRI, diagnosed at Hospital III Yanahuara, in February 2023. The importance of presenting this clinical case is to make known the existence of this disease for early clinical recognition and timely treatment.*

Keywords: Ohtahara, neonatal epilepsy

Resumo

*A síndrome de Ohtahara é uma das encefalopatias epilépticas dependentes da idade. A etiologia pode ser devida a distúrbios estruturais, metabólicos e/ou genéticos. A idade mais frequente de apresentação é entre as duas primeiras semanas de vida e os três meses, com o aparecimento de espasmos tônicos frequentes, padrão de supressão de explosão no eletroencefalograma e retardo psicomotor. **Relato de caso:** paciente de 2 meses de idade que iniciou as crises convulsivas aos 23 dias de vida com espasmos tônicos dos membros superiores e inferiores, com EEG típico da doença síndrome de Ohtahara: onda do tipo "supressão de explosão" e disgenesia do corpo caloso na TC e RM, diagnosticada no Hospital III Yanahuara, em fevereiro de 2023. A importância de apresentar esse caso clínico é aumentar a conscientização sobre a existência dessa doença para o reconhecimento clínico precoce e o tratamento oportuno.*

Palavras-chave: Ohtahara, epilepsia neonatal

Introducción

El síndrome de Ohtahara es una encefalopatía epiléptica infantil temprana grave con inicio generalmente en el período neonatal, cuya etiología es heterogénea; con mayor frecuencia se debe a mutaciones genéticas específicas y malformaciones cerebrales. La forma de presentación son espasmos tónicos iniciales (10 segundos de duración) agrupados en series o esporádicos, crisis parciales y ocasionalmente crisis mioclónicas. El trazado electroencefalográfico muestra el patrón brote-supresión que consiste en brotes de actividad de 1 a 3 segundos de ondas lentas asincrónicas mezclados con puntas o polipuntas que alternan con periodos de supresión de 2 a 5 segundos y una distancia entre paroxismos de hasta 10 segundos, presente tanto en vigilia como en el sueño.¹ El síndrome es de curso progresivo con respecto a la edad, el 75% de pacientes evoluciona a síndrome de West y este posteriormente a síndrome de Lennox - Gastaut.¹ El pronóstico es severo, las crisis son refractarias al tratamiento y conducen a un importante retraso psicomotor, discapacidad intelectual y la muerte durante la infancia temprana.²

Caso clínico

Paciente femenina de 2 meses de nacida, que comenzó con espasmos tónicos en salvas a los 23 días de vida con duración de 10 segundos aproximadamente, acompañado de oculogiría derecha y sialorrea. Presentó 4 episodios hasta la instauración del tratamiento con fenobarbital en un inicio vía EV (5 mg/kg/día) y continuó VO con papelones (5,5 mg/kg/día).

Antecedentes: parto eutócico a las 40 semanas de gestación. Apgar: 9-9. No hubo complicaciones durante el parto.

Examen físico: desde el nacimiento hubo ausencia de respuesta a la estimulación externa, ausencia de reflejos arcaicos (alimentación inicial vía parenteral y, posteriormente, por sonda orogástrica), hiperreflexia OT, con leve hipotonía a predominio axial, desviación de eje hacia dentro de ambos pies (talipes calcaneovarus).

Aproximadamente en un tiempo de 10 días no se informaron episodios de convulsión, posteriormente inicia cuadros a repetición de convulsiones con las características descritas inicialmente, se aumentaron dosis de fenobarbital, se agregaron fármacos tales como carbamazepina, levetiracetam y diazepam condicional a convulsión, pero no se obtuvo



respuesta al tratamiento.

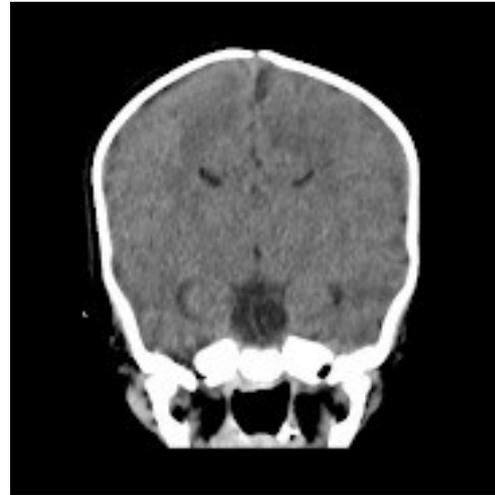
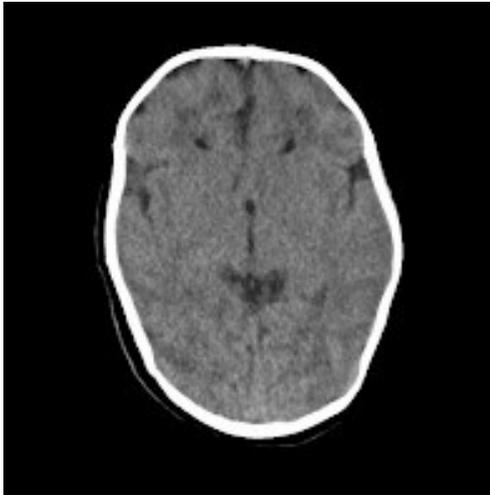
Exámenes de laboratorio:

Screening metabólico (muestra enviada), pH: 7,38; PCO2:

36,8; HCO3: 21,3; lactato: 3,5 mmol/l; PCR: 0,2 mg/dl; hemograma sin alteraciones, otros exámenes sin alteraciones (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo).

Figura 1

Tem cerebral



Disminución heterogénea de densidad en la sustancia blanca, en relación con inmadurez encefálica.

En la TEM cerebral se observó encéfalo con disminución heterogénea de densidad en la sustancia blanca, en relación con inmadurez encefálica (figura 1); disgenesia del cuerpo

caloso (figura 2), que posteriormente fue confirmado con una RNM (figura 3).

Figura 2

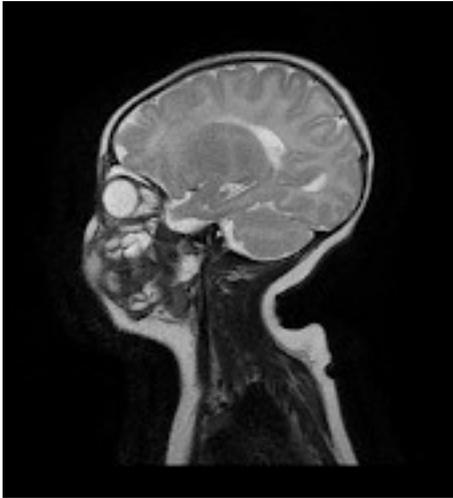
Tem cerebral



Disgenesia del cuerpo caloso



Figura 3
Resonancia magnética nuclear

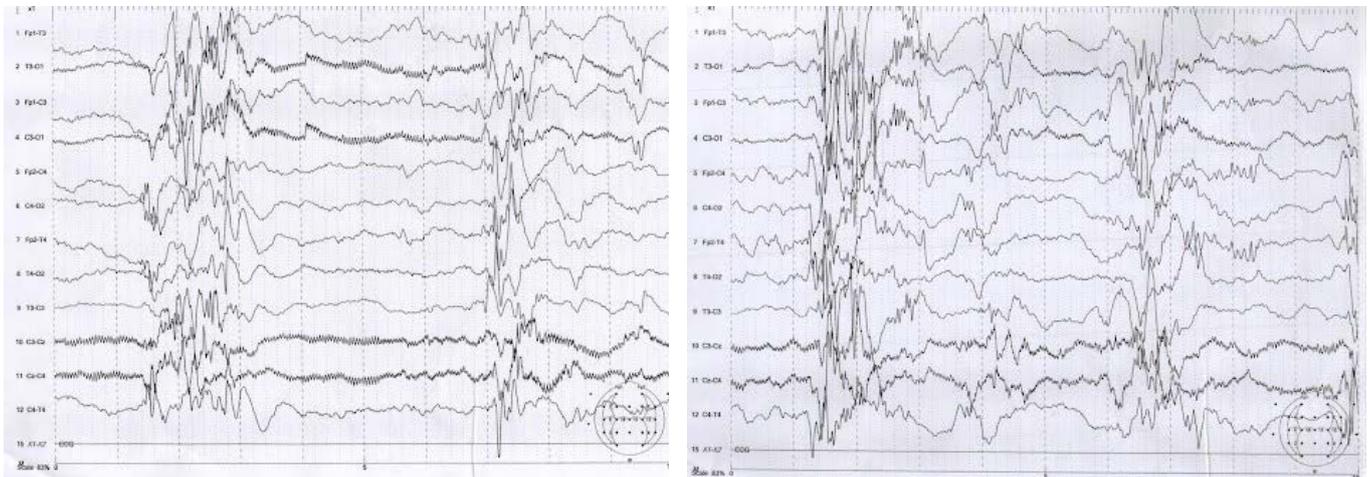


Disgenesia del cuerpo caloso (2 mm)

Cuenta con dos electroencefalogramas, donde se informa actividad anormal paroxismal caracterizado por descargas

generalizadas que alternan con períodos de supresión de la actividad eléctrica cerebral (figura 4).

Figura 4
Electroencefalograma



Se observan descargas de puntas en alternancia con fases de supresión de la actividad eléctrica cerebral (típico patrón “brote-supresión”).

Discusión

Las convulsiones representan el evento neurológico más frecuente durante el período neonatal y en la mayoría de los casos se debe a una disfunción del sistema nervioso central, sin embargo, algunos pueden ser verdaderos trastornos epilépticos con inicio temprano.³ Por ello, el último grupo de trabajo sobre convulsiones neonatales de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) propusieron una clasificación

diagnóstica reorganizada donde es posible clasificarlas en las siguiente categorías: genética, metabólica, estructural, inmunitaria y desconocida.⁴ A medida que se reconocen nuevas contribuciones genéticas a la epilepsia, puede ser difícil saber cómo se pueden caracterizar mejor respecto a las categorías anteriores.

Un estudio prospectivo de cohorte recopiló datos de 426 neonatos en EE.UU., donde las etiologías de convulsiones más comunes fueron encefalopatía hipóxico-isquémica (HIE, 38%), accidente cerebrovascular isquémico arterial o venoso



(18%), hemorragia intracraneal (HIC, 11%), síndrome de epilepsia genética (6%) y malformación cerebral congénita (4%).⁵ Dos condiciones son de interés en el período neonatal, la encefalopatía mioclónica temprana (EME) y el síndrome de Ohtahara (OS). Estas dos condiciones frecuentemente presentan una gran superposición en términos de características clínicas y eléctricas.⁶

La EME es una condición epiléptica severa que afecta a los recién nacidos en el primer mes de vida. Puede ser resultado de causas metabólicas, malformaciones cerebrales y causas genéticas no metabólicas. Las manifestaciones incluyen convulsiones motoras focales, espasmos tónicos, mioclonías focales o fragmentadas y mioclonías masivas. Por lo general, el EEG muestra una actividad de fondo consistente con un patrón de supresión de ráfagas (BS), con ráfagas de picos y ondas agudas que duran de 1 a 5 s, alternando con períodos planos de 3 a 10 s, principalmente durante el sueño, lo que puede resultar en hipsarritmia atípica más adelante en la vida.⁷

El síndrome de Ohtahara tiene una variedad de etiologías que incluyen alteraciones en la estructura cerebral como la agenesia del cuerpo caloso, porencefalia, agenesia de cuerpos mamilares, displasia olivodentada.⁸ Las alteraciones metabólicas incluyen hiperglucemia no cetósica, deficiencia de citocromo oxidasa C, dependencia de piridoxina, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa y la encefalopatía de Leigh⁹ o por mutaciones genéticas en STXBPI que es un regulador del complejo SNARE, que está implicado en la fusión de vesículas sinápticas y liberación de neurotransmisores. El inicio es durante los primeros tres meses de vida, presentándose con espasmos tónicos frecuentes (100 a 300 por día), a menudo agrupados y, rara vez, convulsiones focales. El EEG muestra un patrón continuo típico de BS, tanto en la vigilia como en el sueño, a veces asimétrico.^{7,10}

Nuestra paciente inició las manifestaciones clínicas a los 23 días de vida y mediante la RMN se encontró disgenesia del cuerpo caloso que embriológicamente deriva de la lámina terminalis en la porción cefálica del tubo neural. Tiene como función facilitar la integración y coordinación y transferir la información entre ambos hemisferios.¹¹ En un estudio retrospectivo de 15 años, la prevalencia fue de 0,3-0,5% en población general, se asocia a prematuridad y edad materna avanzada, y los motivos de consulta principales fueron alteraciones ortopédicas o neumotórax.¹²

El diagnóstico de síndromes epilépticos en neonatos consiste en realizar una buena anamnesis, especificando los antecedentes prenatales, familiares u otros factores de riesgo; así como en una buena exploración física, descartar trastornos metabólicos tratables o trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocalcemia e hipomagnesemia), ecografía transfontanelar y el EEG.

El patrón EEG interictal corresponde a estallido supresión (E-S), caracterizado por paroxismos de ondas lentas de alto voltaje (150-350 microvoltios), con espigas multifocales

sobreimpuestas, que alternan con un trazado plano o de muy baja amplitud (con duración de 3 a 4 s). Durante los estados de vigilia y sueño, se pueden observar de manera constante tanto en forma sincrónica como no sincrónica con los movimientos anormales. Con el transcurso del tiempo, aproximadamente entre los 2 y 6 meses de vida, las fases de supresión se acortan en duración y las descargas se vuelven predominantes, dando lugar a la aparición de una condición conocida como hipsarritmia. Posteriormente, a la edad de 1 año, esta condición evoluciona hacia una actividad cerebral caracterizada por la presencia de espigas de onda lenta difusa o espigas multifocales (SLG).^{13,14} El EEG ictal corresponde a una amplia disminución difusa de la actividad de base con ritmos rápidos (RR) de bajo voltaje asociados (electrodecremento).¹⁵

En los lactantes afectados por el síndrome de Ohtahara, se observa el desarrollo de espasmos tónicos, los cuales pueden ser generalizados o lateralizados. Estos espasmos pueden presentarse de forma aislada o en grupos, sin estar relacionados con el ciclo del sueño. Típicamente, los espasmos tienen una duración de hasta 10 segundos y pueden ocurrir repetidamente a lo largo del día, incluso cientos de veces. Además de los espasmos, alrededor de un tercio de los pacientes con síndrome de Ohtahara también experimentan otros tipos de convulsiones, siendo las más comunes las convulsiones motoras focales, las hemicconvulsiones o las convulsiones tónico-clónicas generalizadas.¹⁵

Las drogas antiepilépticas como el fenobarbital, fenitoína, valproato, zonisamida, y benzodiazepinas, tienen limitada utilidad en estas patologías. Más de un tercio de los pacientes responde al tratamiento; sin embargo, en algunos pacientes, las convulsiones pueden ser difíciles de controlar.¹⁶ La hormona adrenocorticotropa resultó útil en el manejo de pacientes con síndrome de Ohtahara que evolucionan a síndrome de West.¹⁴

La dieta cetogénica también puede ser eficaz para el control de convulsiones en algunos bebés. La corrección de los trastornos metabólicos subyacentes puede ser beneficioso especialmente en pacientes que evolucionan relativamente bien después de la corrección de deficiencias subyacentes de piridoxina o de biotinidasa.¹⁴

Los pacientes seleccionados pueden responder al tratamiento quirúrgico con hemisferectomía o una resección más personalizada de la displasia cortical focal.¹⁷

El pronóstico de los pacientes es pobre, ya que las convulsiones intratables conducen a un severo retraso psicomotor y cognitivo, y sobreviene generalmente la muerte en la infancia temprana. Los sobrevivientes experimentan una discapacidad considerable en una variedad de dominios del desarrollo, con mayor frecuencia parálisis cerebral, epilepsia post-neonatal y discapacidad intelectual que requiere terapias costosas de por vida, apoyo social y académico.⁵

En algunos casos, el síndrome de Ohtahara puede convertirse en síndrome de West con el tiempo y este puede evolucionar



aún más hacia el síndrome de Lennox - Gastaut. En una serie de casos, el 75 % de OS se transformó en WS entre los 2 y 6 meses de edad, de los cuales el 12 % mostraron una transición adicional a LGS.¹⁵ Aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes con síndrome de Ohtahara evolucionan a síndrome de West a lo largo del tiempo.¹⁶

La encefalopatía mioclónica precoz es otra encefalopatía epiléptica característica en la primera infancia que tienen algunas características comunes con el SO, como un inicio muy temprano, intratabilidad y estallido de supresión en EEG. Sin embargo, la presentación clínica de las convulsiones es por lo general como mioclonías focales en extremidades, cara, o un área de estos sitios como los dedos o los ojos. También pueden desarrollar espasmos tónicos focales o de grupos musculares; a veces las manifestaciones son sutiles signos autonómicos, como rubor facial o apneas. Se discrimina del síndrome de Ohtahara por el patrón de las convulsiones, pero la diferencia decisiva se encuentra en los hallazgos del EEG interictal en donde los estallidos de supresión aparecen solo en el sueño profundo o se vuelven más evidentes en el sueño a diferencia del SO donde se observan constantemente tanto en los estados de vigilia como de sueño. La observación del curso aclara diferencias entre ambos síndromes; el patrón de estallidos de supresión evoluciona a hipsarritmia alrededor de los 3 a 4 meses de edad y, a veces, más a puntas-ondas lentas y difusas en OS.¹⁵

Referencias

- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* [Internet]. 1987; 9(4):371-6. [http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604\(87\)80110-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0387-7604(87)80110-9)
- Delgado Ochoa MA. Síndrome de Ohtahara: casuística de 10 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. (Trabajo de grado de especialización). Universidad Nacional Autónoma de México, México. 2009. <https://repositorio.unam.mx/contenidos/118646>
- Pisani F, Percesepe A, Spagnoli C. Genetic diagnosis in neonatal-onset epilepsies: Back to the future. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2018; 22(3):354-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.02.006>
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* [Internet]. 2010; 51(4):676-85. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: A prospective cohort study. *J Pediatr* [Internet]. 2016; 174:98-103.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.035>
- Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, Pinsky R, Tambunan D, Shain C, et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol* [Internet]. 2017; 81(3):419-29. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24883>
- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2013; 18(4):185-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2013.05.008>
- Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: Ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2012; 47(5):317-23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887899412002688>
- Williams AN, Gray RG, Poulton K, Ramani P, Whitehouse WP. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 1998; 40(8):568-70. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.1998.tb15416.x>
- Boylan GB, Kharoshankaya L, Mathieson SR. Diagnosis of seizures and encephalopathy using conventional EEG and amplitude integrated EEG. de Vries LS, Glass HC, editores. *Handb Clin Neurol* [Internet]. 2019; 162:363-400. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97804444640291000187>
- Ortega-Leonard L, Orozco-Calderón G, Vélez A, Cruz F. El papel del cuerpo caloso en el procesamiento visoespacial The role of the corpus callosum in the visuospatial processing [Internet]. <https://www.redalyc.org/pdf/1793/179341106006.pdf>
- Lagares AM, Haro A, Crespo P, Ceballos V, Rodríguez R, Conejero JA. Agenesia del cuerpo caloso. Discordancia clínico-radiológica. Análisis tras 15 años de experiencia. *Rehabil (Madr, Internet)* [Internet]. 2011 [citado el 11 de marzo de 2023]; 45(3):208-16. <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-90011>
- López S IM, Varela E X, Marca G S. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2013; 24(6):915-27. [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70245-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70245-1)



14. Godoy Torales GM, Rienzi Grassi RR, Aldana Amabile AC, Cano Arrieta H. Ohtahara syndrome: a case presentation associated with Pierre Robin syndrome. DEL NAC [Internet]. 2019; 11(1):99-115. <http://dx.doi.org/10.18004/rdn2019.0011.01.099-115>
15. Ohtahara S, Yamatogi Y. Ohtahara syndrome: with special reference to its developmental aspects for differentiating from early myoclonic encephalopathy. Epilepsy Res [Internet]. 2006; 70 Suppl 1:S58-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.11.021>
16. Stamberger H, Nikanorova M, Willemsen MH, Accorsi P, Angriman M, Baier H, et al. STXBP1 encephalopathy: A neurodevelopmental disorder including epilepsy. Neurology [Internet]. 2016; 86(10):954-62. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002457>
17. Shellhaas, R. 2022. Overview of infantile epilepsy syndromes. UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infantile-epilepsy-syndromes?csi=280421a6-533f-4d47-8bfd-8c169e0be18c&source=contentShare>

Correspondencia:

dantefuentesfuentes@gmail.com

Fecha de recepción: 12/04/2024

Fecha de aceptación: 10/05/2024