



# Síndrome West

Martínez-Quezada David Israel\*

## Resumen

El síndrome de espasmos infantiles con hipsarritmia también conocido como síndrome West (SW) es una encefalopatía epiléptica pediátrica grave e infrecuente, que suele caracterizarse por tres hallazgos principales: espasmos epilépticos, retraso en el desarrollo psicomotor y un trazo característico de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG). Este síndrome pediátrico se clasifica como sintomático y criptogénico por la *Liga Internacional Contra la Epilepsia* (ILAE, por sus siglas en inglés). La forma sintomática se divide por su etiología en tres grandes grupos de acuerdo al periodo de origen: prenatal, perinatal o postnatal. Su fisiopatología es desconocida y se han postulado muchas hipótesis para explicarla. La presentación clínica del SW puede confundirse con patologías como cólico del lactante, mioclonía benigna de la infancia temprana, postura de opistotónos por espasticidad, enfermedad por reflujo gastroesofágico, entre otras. El SW es de difícil control, no responde a los antiepilepticos convencionales y existen tres líneas de elección para su tratamiento farmacológico, pudiendo ser necesaria la cirugía en los pacientes que no responden a ellas. El pronóstico general del SW es malo.

**Palabras clave:** *electroencefalograma, encefalopatía epiléptica, espasmos epilépticos, hipsarritmia, retraso psicomotor, síndrome West.*

## West syndrome

### Abstract

The syndrome of infantile spasms with hypsarrhythmia, also known as West Syndrome (WS), is described as a serious and infrequent pediatric epileptic encephalopathy that is characterized by three main findings: epileptic spasms, psychomotor developmental delay, and hypsarrhythmia pattern in the electroencephalogram (EEG). This particular pediatric syndrome is classified as symptomatic and cryptogenic by the International League Against Epilepsy (ILAE). The symptomatic presentation is divided by etiology in three main groups according to the period of origin: prenatal, perinatal or postnatal. Its pathophysiology is unknown and a number of hypotheses have been postulated for its explanation. Diseases such as benign mioclonic child's disease, gastroesophageal reflux disease, spastic opisthotonus posture and others can be confused also with WS. WS is difficult to manage and control, because it does not respond to conventional antiepileptic therapy. Nonetheless, there are three lines of pharmacological treatment, even so there is the necessity of surgery certain kind of patients who do not respond. The general prognosis of WS is not favorable.

**Key words:** *electroencephalogram, epileptic encephalopathy, epileptic spasm, hypsarritmia, psychomotor delay, West syndrome.*

\*Medico Interno de Pregrado del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde; colaborador Becario del Área de Investigación Inmunológica del Departamento de Fisiología del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS) de la Universidad de Guadalajara; instructor del Laboratorio de Cardiología del Departamento de Clínicas Médicas del CUCS, Universidad de Guadalajara. Del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278, El Retiro; Guadalajara, Jalisco, México. CP. 44280. Teléfono 3614-5501. Contacto al correo electrónico Martínez-Quezada DI. Síndrome West. *Rev Med MD* 2010; 2(1):10-14.

## Introducción

El Síndrome West (SW) es una encefalopatía epiléptica grave de la infancia y relativamente poco frecuente que afecta a 1 de cada 4000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> Debe su nombre al médico inglés William James West (1793-1848), quien describió por primera vez el cuadro en un artículo publicado en *The Lancet* en 1841 en el que describe el padecimiento que sufría su propio hijo.<sup>2</sup> Esta enfermedad suele aparecer entre los tres y seis meses de edad, e incluso hasta los dos años. La presentación clínica es de inicio brusco con un empeoramiento progresivo del estado de salud del infante.<sup>1</sup>

Esta patología se caracteriza por tres manifestaciones clínicas principales: espasmos infantiles, retraso en el desarrollo psicomotor y patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG). Gibbs y Gibbs describieron el patrón electroencefalográfico por primera ocasión en el año de 1952 como *puntas y ondas lentas de gran amplitud, desordenadas, que varían de un momento a otro tanto en duración como en localización.*<sup>3</sup> El cuadro clínico de inicio es variable y de difícil diagnóstico ya que puede confundirse con otros padecimientos, como cólico abdominal y reflujo gastroesofágico. Por lo general, los músculos flexores y extensores del brazo y los movimientos de la cabeza son afectados al inicio de la enfermedad. La minoría de pacientes puede cursar con un desarrollo psicomotor normal hasta el momento de la presentación clínica de la enfermedad (alrededor del 10% de los pacientes en la variedad criptogénica), pero el deterioro suele ser inevitable.<sup>4</sup>

## Etiología y clasificación

La etiología del SW ha sido clasificada como sintomática y criptogénica por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (o ILAE, por las siglas en inglés de la *International League Against Epilepsy*). Se denomina SW sintomático a la enfermedad debida a una o varias lesiones estructurales cerebrales identificables o a otros trastornos como errores innatos del metabolismo, mientras que se reserva el término criptogénico para los casos en los que se supone dicha lesión pero no se consigue evidenciarla o localizarla. La ILAE no admite la existencia de casos idiopáticos (*sin causa o lesión identifiable*), aunque algunos autores los han publicado.

El SW sintomático es el más común, las causas de este padecimiento pueden ser trastornos prenatales (más frecuentes), perinatales o postnatales.<sup>6</sup> Dentro de las patologías prenatales que dan lugar al SW, encontramos la displasia cerebral (holoprosencefalia, ezquizencefalia y el síndrome Aicardi), la esclerosis tuberosa, la neurofibromatosis, el síndrome Sturge-Weber y el síndrome Miller Dieker, infecciones por citomegalovirus, herpes simple, sífilis, rubeola y toxoplasmosis, fenilcetonuria, síndrome de Leigh, deficiencia de piruvato-carboxilasa o piruvato-deshidrogenasa, enfermedad de Krabbe, encefalopatía por glicina, homocitrulinemia, hiperornitinemia, hiperglicinemia no cetósica, deficiencia de biotinidasa, adrenoleucodistrofia neonatal y leucodistrofia leucocromática. La hipoxia y/o la isquemia cerebral prenatales (poroencefalia, hidranencefalia, leucomalacia periventricular, entre otras) son también causantes del SW.<sup>7</sup>

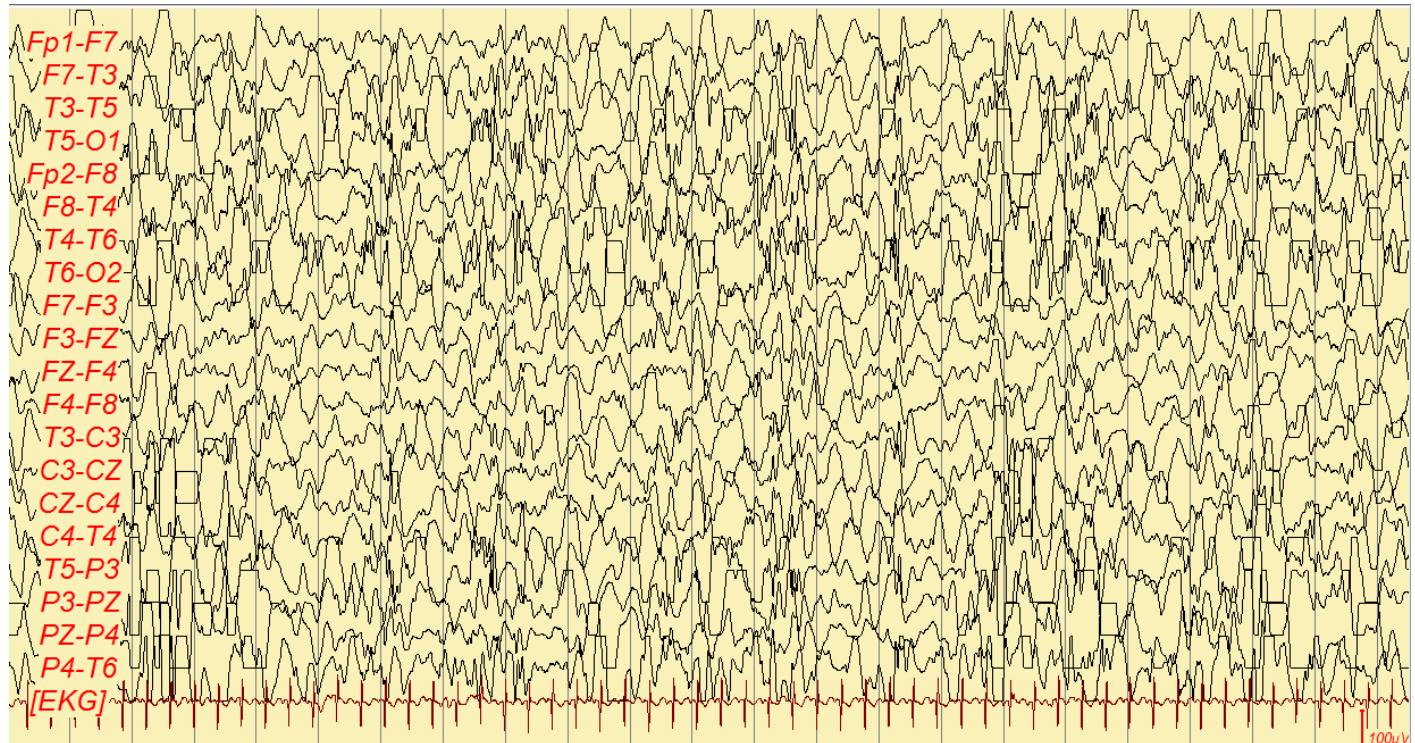
El SW cuya etiología tiene origen entre la semana 28 del embarazo y la primera semana de vida tras el nacimiento es considerado como perinatal. Algunos trastornos incluidos en esta etapa son la necrosis neural, leucomalacia periventricular, poroencefalia, encefalomalacia multiquística y el *status marmoratus*. El SW de origen postnatal es contemplado como aquel cuya etiología tiene lugar después de la primera semana del nacimiento; la meningitis bacteriana, meningoencefalitis viral, absceso cerebral, hemorragia subdural, hemorragia subaracnoidea, tumores intracraneales y trauma craneoencefálico son patologías desencadenantes.<sup>6</sup>

Otra clasificación muy empleada en esta enfermedad es aquella que habla de SW primario, secundario y tardío. El SW primario es aquel que aparece antes de los 3 primeros meses de vida y cursa con mejor pronóstico, el secundario cuya aparición es entre los 7-8 meses y hasta los 2 años, por último, el tardío es aquel que se manifiesta a partir de los dos años en adelante.

## Fisiopatología

La fisiopatología del SW se desconoce, por lo que se han escrito y postulado ciertas hipótesis que intentan explicar este proceso. Por lo general, se cree que los espasmos epilépticos son una respuesta no específica a cualquier daño de parte del cerebro inmaduro.<sup>8</sup> La edad en que aparecen las manifestaciones del SW coincide con el lapso crítico de formación de las dendritas y la mielinización, lo que puede contribuir a la fisiopatología de este padecimiento.<sup>9</sup> Se ha planteado también que una falta de equilibrio entre los neurotransmisores del tallo cerebral puede ser responsable de los espasmos y de la hipsarritmia en el SW, ya sea por el incremento de la actividad de los sistemas adrenérgicos y/o serotoninérgicos o por la disminución de la actividad del sistema colinérgico. Un elemento importante que apoya esta teoría es la disminución de la duración del sueño REM (del inglés *rapid eye movement*) en estos pacientes y que en esta etapa del sueño se ha observado la desaparición de los espasmos y la reducción del patrón de hipsarritmia en el EEG.<sup>10,11</sup>

Otra hipótesis se basa en estudios del metabolismo cerebral por medio de tomografía por emisión de positrones (PET) en los que se ha observado la participación de estructuras subcorticales en el origen de los espasmos y la hipsarritmia, por un incremento simétrico de la actividad metabólica en el núcleo lenticulado y en el tallo cerebral.<sup>12</sup> En estudios del flujo sanguíneo cerebral por medio de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus siglas en inglés) y del metabolismo cerebral con PET se han observado zonas de perfusión y metabolismo cortical anormal en el SW.<sup>13</sup> Se ha postulado la existencia de anomalías del sistema inmunitario, ya que se ha evidenciado un incremento en la frecuencia de la expresión del antígeno HLA-DRW-52 y un aumento en el número de células B activadas; al mismo tiempo se ha planteado que una falta de equilibrio en los niveles séricos de las citocinas puede estar involucrado en la inmunopatología del SW, pues en pacientes con esta entidad se han encontrado niveles séricos elevados de IL-2, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .<sup>14,15</sup>



**Figura 1.** Electroencefalograma interictal en vigilia, sin métodos de activación y en sistema internacional 10-20, que demuestra hipsarritmia clásica en un lactante menor femenino de 6 meses de edad. Esta paciente comenzó con espasmos epilépticos y retraso psicomotor a los 5 meses de edad, y este estudio fue un control posterior al inicio de terapia antiepileptica, que demuestra pobre respuesta desde el punto de vista eléctrico. Debido a que no encontraron hallazgos en neuroimagen ni en estudios metabólicos, fue clasificado como un síndrome West criptogénico. Nótense las ondas lentas de gran voltaje, en un patrón con una distribución caótica e impredecible, acompañado de espigas y ondas agudas entremezcladas, con brotes ocasionales; asimismo, no se presentan ritmos fisiológicos de base ni gradientes eléctricos característicos de la edad. Derivaciones bipolares, en un montaje circular transverso; sensibilidad 300  $\mu$ V, velocidad del trazo de 15 mm/seg, LF 1 Hz, HF 17 Hz. Imagen proporcionada por el Dr. Hugo Ceja Moreno y el Dr. Rafael Lazo Gómez, del servicio de Neurología Pediátrica, del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

La hipótesis actual más aceptada se relaciona con la sobreproducción de hormona liberadora de corticotropinas (CRH), ya que su sobreproducción provoca hiperexcitabilidad neuronal y crisis convulsivas. La ACTH exógena y los glucocorticoides suprimen la síntesis de CRH, por lo cual se puede explicar su efectividad en el tratamiento de los espasmos infantiles.<sup>16</sup>

### Manifestaciones clínicas

La tríada característica del SW consta de: espasmos infantiles, retraso del desarrollo psicomotor e hipsarritmia en el EEG (figura 1). Los espasmos se suelen caracterizar por la contracción brusca, generalmente bilateral y simétrica de los músculos del cuello, tronco y extremidades; se acompañan de una breve pérdida de la conciencia. Existen tres tipos principales de espasmos: en flexión, extensión (menos comunes) y mixtos (más comunes).<sup>4,17</sup>

Los espasmos en flexión se caracterizan por la flexión brusca, simultánea del cuello y tronco con flexión simétrica bilateral, abducción o aducción de las extremidades superiores y flexión aducción de las extremidades inferiores. Cuando sólo participan los músculos flexores del cuello el espasmo puede manifestarse como un movimiento de cabeceo. Cuando participan los músculos de la cintura

escapular el espasmo puede manifestarse como un movimiento parecido a un encogimiento de hombros. Los espasmos en extensión provocan una brusca extensión del cuello y del tronco con extensión y abducción de las cuatro extremidades. En los espasmos mixtos la postura primaria puede ser la flexión o extensión del cuello y tronco, pero las contracciones asociadas de las extremidades superiores o inferiores se oponen a la postura primaria. Por ejemplo, la flexión del cuello, tronco y extremidades superiores con extensión de las extremidades inferiores constituye un espasmo mixto.<sup>4,17,18</sup>

Es importante mencionar que un mismo niño puede mostrar más de un tipo de espasmo o incluso el tipo de espasmo puede variar en un mismo periodo de crisis. Los espasmos asimétricos consisten en la desviación lateral de la cabeza o los ojos con la participación de las extremidades superiores. Aunque espasmos aislados pueden ocurrir, lo más frecuente es que se presenten en salvadas o continuos. Las salvadas de espasmos ocurren al despertar o antes de dormir. Son menos frecuentes durante el sueño y sólo se presentan durante el sueño lento, nunca durante el sueño paradójico. Los espasmos pueden limitarse a una desviación ocular vertical breve o a nistagmus y asociarse con irregularidades respiratorias.<sup>4,18</sup>

Otros fenómenos observados son una sonrisa, mueca o expresión facial confusa o asustada que se antepone a los espasmos. El llanto se presenta frecuentemente al final de una salva de espasmos. La somnolencia puede ocurrir después de una salva prolongada y severa. Entre los factores que los pueden precipitar se encuentran los ruidos repentinos y la estimulación táctil. También se han señalado con menos frecuencia, el hambre, la excitación y el excesivo calor ambiental.<sup>4,17</sup>

Se ha referido que un gran número de pacientes con SW presentan retraso psicomotor antes del inicio de los espasmos; el desarrollar regresión en el desarrollo psicomotor cuando los espasmos aparecen, representa mayor riesgo en los pacientes. Entre los signos importantes de deterioro psicomotor se encuentran: la pérdida del seguimiento visual, de la prensión voluntaria de los objetos y la aparición de hipotonía.<sup>4,17</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico se sospecha por la clínica, que suele ofrecer una importante pista diagnóstica en la mayoría de los casos, al realizarse el EEG se confirma el diagnóstico, ya que es el estudio esencial para la confirmación de la enfermedad al observar el patrón de hipsarritmia, que es el signo electroencefalográfico patognomónico.<sup>4</sup>

## Tratamiento

El SW es una enfermedad epiléptica de la infancia de difícil control ya que no responde a los antiepilepticos convencionales. Existe una serie de fármacos que han demostrado su efectividad para el control de este padecimiento como la ACTH, prednisolona, hidrocortisona, vigabatrina, nitrazepam y ácido valproico.<sup>19</sup>

Las guías actuales para el manejo de SW proponen un plan terapéutico farmacológico dividido en tres líneas de elección, las cuales están indicadas dependiendo de las características de cada paciente y su respuesta a los fármacos. La ACTH (no disponible en México) y el ácido valproico son medicamentos de primera línea, la vigabatrina de segunda línea (primera línea en casos de esclerosis tuberosa y enfermedades metabólicas), los fármacos de tercera línea son utilizados si persisten los espasmos, entre ellos están las benzodiacepinas como nitrazepam, clonazepam (que no son muy utilizadas por los efectos adversos), el topiramato y la lamotrigina.<sup>20</sup>

En los casos en los que no hay respuesta al tratamiento farmacológico o se encuentra contraindicado, se plantea la posibilidad de un abordaje quirúrgico para extirpar la zona de lesión cerebral. Este procedimiento suele ser una técnica eficaz en la resolución de las crisis, aunque su eficacia en la mejora del desarrollo psicomotor es controvertida.<sup>21</sup>

## Pronóstico

El pronóstico es malo, ya que el retraso psicomotor ocurre en el 90% de los casos y con frecuencia se asocia con trastornos de conducta y rasgos autistas. El 55 a 60% de los pacientes con SW desarrollarán otros tipos de epilepsia como el síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias con crisis

parciales complejas. Un elemento importante que contribuye a emitir un pronóstico, es si el paciente inicialmente se clasifica como criptogénico o sintomático, ya que el pronóstico es mejor en los casos criptogénicos y es aún más favorable si hay desaparición de las crisis y un desarrollo psicomotor normal. En los casos criptogénicos la demora en el comienzo del tratamiento se asocia con un pronóstico peor desde el punto de vista cognitivo del paciente. La mortalidad de este síndrome es del 5%.<sup>4,22</sup>

## Conclusiones

El síndrome West a pesar de ser una entidad patológica descrita hace ya más de 165 años actualmente se encuentra rezagada en términos de diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, por lo que su pronóstico sigue siendo poco alentador. Este fenómeno es atribuido a múltiples factores como el alto grado de complejidad etiológica del padecimiento, su fisiopatología y tratamiento. En la actualidad existen estudios que proporcionan herramientas para conocer la fisiopatología de esta enfermedad y con ello mejorar sus medidas terapéuticas.

## Referencias bibliográficas

1. Kossoff Eric H. Infantile Spasms. *The Neurologist* 2010; 16: 69–75.
2. West WJ. On a peculiar form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; 1:724–725.
3. Gibbs FA, Gibbs EL. *Atlas of electroencephalography*, volume 2. Cambridge (MA): Addison-Wesley, 1952.
4. Albia J, Pozo A, Desiderio-Pozo L, Desi-Pozo A. Síndrome de West: etiología, fisiopatología, aspectos clínicos y pronósticos. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(2):151-161.
5. Stafstrom CE. Infantile spasms: a critical review of emerging animal models. *Epilepsy Curr* 2009; 9:75-81.
6. Engel J Jr. ILAE Commission Report. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1-8.
7. Caraballo R, Cersósimo R, Arroyo H, Fejerman N. Síndrome de West sintomático: asociaciones etiológicas particulares con respuesta inesperada al tratamiento. *Rev Neurol* 1998; 26: 372-375.
8. Appleton RE. Infantile spasms. *Arch Dis Child* 1993; 69:614-618.
9. Adams RD, Victor M. *Normal development and deviations in development of the nervous system*. En Adams RD, Victor M. eds. *Principles of Neurology*, 7<sup>th</sup> ed. New York, EUA. Mc Graw-Hill, 2001:319.
10. Hrachovy RA, Frost JD Jr, Kellaway P. Sleep characteristics in infantile spasms. *Neurology* 1981; 31:688-694.
11. Hrachovy RA, Frost JD Jr. *Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system*. En Kellaway P, Noebels JL, eds. *Problems and concepts in developmental neurophysiology*. Baltimore, EUA. Johns University Press, 1989:131-147.
12. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31:212-219.
13. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27:406-413.
14. Hrachovy RA, Frost JD, Pollack M, Glaze DG. Serologic HLA typing in infantile spasms. *Epilepsia* 1987; 28:613-617.
15. Liu ZS, Wang QW, Wang FL, Yang LZ. Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome *Brain Dev* 2001; 23:548-551.
16. Ying-Xue D, Li-Ping Z, Bing H, Wei-Hua Y, Zhan-Li L, Dai Z. ACTH receptor (MC2R) promoter variants associated with infantile spasms modulate MC2R expression and responsiveness to ACTH. *Pharmacogenetics and Genomics* 2010; 20:71–76.
17. Lacy JR, Penny JK. *Infantile spasms*. New York, EUA. Raven Press, 1976.
18. Lombroso CT. A prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24:135-158.
19. Hancock E, Osborne J, Milner P. Treatment of infantile spasms (Cochrane Review). *Cochrane Library*, Issue 3,2003.
20. Li-Ping Z, Qing L, Jiong Q, Fang-Cheng C, Zhi-Sheng L, Eilhard M. Evaluation of pen-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 86-92.
21. Jonas R, Asarnow RF, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic

encephalopathy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005; 64:746-750.

22. Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 4<sup>o</sup> ed. London, UK. John Libbey, 2005:76-89.