

Síndrome de Dravet, un reto diagnóstico: Reporte de Caso

Dravet syndrome, a diagnostic challenge: Case Report

Isabel Cristina Koppel Peralta¹ [0009-0000-1715-5402], Andrea Catalina Ochoa Bravo¹ [0000-0002-3890-5097],
Erika Paola Guartazaca Guerrero¹ [0000-0002-6510-1107], Freddy Damián Castillo Solano¹ [0000-0002-8069-6161]

¹ Universidad Católica de Cuenca. Facultad de Medicina. Campus Cuenca, Azuay. Ecuador

¹isabelkoppel2005@gmail.com, ²aochoab@ucacue.edu.ec, ³eripaol23@hotmail.com,
⁴freddy.castillo@ucacue.edu.ec

<https://doi.org/10.55204/trc.v3i2.e178>

Recibido: 2023-04-11

Revisado: 2023-04-15 al 2023-04-30

Corregido: 2023-05-06

Aceptado: 2023-05-09

Publicado: 2023-05-15

TESLA

Revista Científica

ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen. El síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica severa de muy poca incidencia (1 por cada 20.000-40.000), es catalogada como rara y de poco conocimiento y sospecha médica, por tal razón dificulta su diagnóstico. Se trata de una alteración en el gen SCN1A, principal codificador de la subunidad alfa 1 del canal de sodio.

Presentación del caso: Paciente femenina de 6 meses de vida, nacimiento por cesárea, embarazo de curso normal, sin complicaciones, madre con antecedente de un aborto previo, sin antecedentes familiares de importancia y desarrollo motriz acorde con la edad. Acude a urgencia por presentar alza térmica no cuantificada y crisis convulsiva, que se presenta posteriormente a la tercera dosis de vacuna pentavalente correspondiente a la edad, no siendo este factor desencadenante de la crisis. Al tener episodios muy frecuentes y no obtener un control adecuado, se realizan varias pruebas diagnósticas incluyendo estudios genéticos de WES para llegar a un tratamiento acorde a un diagnóstico específico, por esta los padres de la menor deciden acudir a países de tecnología para realizar este tipo de diagnósticos.

La relevancia del caso radica en demostrar que el síndrome de Dravet es una enfermedad subdiagnosticada y tratada de manera inadecuada; sin embargo, en la actualidad el uso de herramientas, especialmente métodos genéticos y un control temprano evita a que los pacientes presenten varios episodios a repetición y mejores su calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Dravet, Epilepsia, Convulsiones, SCN1A

Abstract. Dravet syndrome is a severe epileptic encephalopathy of very low incidence (1 pe 20,000-40,000), it is classified as rare and of little medical knowledge and suspicion, which makes its diagnosis difficult. It is an alteration in the SCN1A gene, the main encoder of the alpha 1 subunit of the sodium channel.

Case presentation: 6-month-old female patient, born by cesarean section, normal pregnancy course, without complications, mother with a history of a previous abortion, no significant family history and motor development according to age. She went to the emergency room for presenting an unquantified thermal rise and seizure, which occurred after the third dose of pentavalent vaccine corresponding to her age, this not being a triggering factor for the seizure. Having very frequent episodes and not obtaining an adequate control, several diagnostic tests are performed including genetic studies of WES to reach a treatment according to a specific diagnosis, for this reason the parents of the minor decide to go to countries of technology to perform this type of diagnosis.

The relevance of the case lies in demonstrating that Dravet syndrome is an underdiagnosed and inadequately treated disease, however, currently the use of tools, especially genetic methods and early control prevents patients from presenting several repeated episodes and improves their quality of life.

Keywords: Dravet's Syndrome, Epilepsy, Seizures, SCN1A

CITA EN VANCOUVER: Koppel Peralta IC, Ochoa Bravo AC, Guartazaca Guerrero EP, Castillo Solano FD. Síndrome de Dravet, un reto diagnóstico: Reporte de Caso. Tesla rev. cient. [Internet]. 15 de mayo de 2023 [citado Día de mes de año];3(2):e178. Disponible en: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/178>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Dravet (SD) es una enfermedad conocida como encefalopatía epiléptica mioclónica severa que se presenta en una etapa precoz durante la infancia, esta patología es de baja incidencia que oscila en 1 por cada 20 millones a nivel mundial, aunque en España es el país que ha registrado cifras 250-450 casos (1).

El SD fue descubierto por la neuróloga y psiquiatra francesa Charlotte Dravet en 1978, estudios han demostrado que esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en etapas tempranas de vida con convulsiones y ausencias de causa febriles que se acompañan de deterioro cognitivo y también de varios tipos de crisis epilépticas. Se considera como una de las epilepsias más graves de la infancia y se relaciona íntimamente con mutaciones del gen SCN1A, el mismo que codifica la subunidad $\alpha 1$ del canal de sodio(2).

En cuanto a su patogenia, el SD se origina principalmente por alteraciones en el gen SCN1A que codifica una la proteína denominada Nav1, es un canal de sodio que es importante para la actividad de las interneruronas que suprimen las convulsiones, por lo tanto existe una mutación de novo en la subunidad alfa 1, siendo este el canal más significativo que tiene estrecha relación con la epilepsia. Alrededor de un 70% de los casos esta netamente relacionada con modificaciones y mutaciones de este gen, cada persona posee dos copias del gen SCN1A (una de cada progenitor), estudios han demostrado que las mutaciones en estos genes se han relacionado en el síndrome de Dravet (3).

Una de estas copias es disfuncional, quedando así una única copia con un funcionamiento adecuado, esto conlleva a una condición conocida como haplo insuficiencia, lo que significa que dicha copia no tiene el funcionamiento adecuado generando la presentación de los síntomas (3). El SCN1A dispone de 4 dominios homólogos (D1-D4), cada uno de estos posee segmentos transmembrana, la región S5-S6, regula la permeabilidad y selectividad iónica. Existen mutaciones hasta de un 80% de los pacientes con epilepsia mioclónica grave durante la infancia y un 5% de niñas presentan una mutación en el gen PCDH19, el cual se ha reconocido como el más importante de los genes de la epilepsia conocidos actualmente (4,5).

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por un cuadro de epilepsia severa refractaria al tratamiento y de tipo prolongadas, la mayor parte de las crisis epilépticas se presentan a los primeros meses o año de vida, las primeras se asocian y aparecen conjuntamente con episodios de fiebre y son convulsiones generalizadas (6,7). En múltiples ocasiones estas crisis conllevan a estatus epilépticos, además con el paso del tiempo también pueden aparecer crisis afebriles vinculadas a otros estímulos y otro tipo de convulsiones como por ejemplo las ausencias atípicas, crisis parciales-complejas y las convulsiones mioclónicas (7).

Por otra parte esta afección en la edad etapa pediátrica, puede inducir a la presencia de fiebre, variaciones bruscas en la temperatura, pueden presentarse de forma espontánea sin ninguna causa desencadenante, además un punto crítico resulta el estancamiento en el desarrollo cognitivo; se presentan conflictos en el ámbito conductivo-conductual como la hiperactividad, trastornos de comunicación, entre otros, dificultando así la etapa de escolaridad del niño (1,8).

La presencia de trastornos ortopédicos, suelen ser otras manifestaciones importantes, tales como; escoliosis, pies valgos, decrecimiento, etc. Existe un gran riesgo en cuánto a las crisis con determinados fármacos que normalmente se emplean si no se ha llegado a un diagnóstico certero. Después del segundo año de vida aparecen síntomas de retraso en el desarrollo tanto a nivel psicomotor y cognitivo (9). En cuanto al diagnóstico clínico es indispensable realizar un correcto examen físico, evaluando cada signo que refiere el paciente, conocer la frecuencia de las crisis ya sean de ausencia o de convulsión, presencia de trastornos ortopédicos, problemas en el crecimiento, dificultad en el desarrollo escolar (10).

El electroencefalograma (EEG), resulta una herramienta diagnóstica suele mostrarse aparentemente normal, pero en algunas ocasiones muestra enlentecimiento de la actividad de fondo complejos punta-onda y polipuntaonda aisladas. También se presenta contaminación por ritmos de debido al uso de medicamentos, poca reactividad apertura palpebral, predominio de actividad lenta en áreas centro-parietales y vértex ó en área frontocentral, la actividad paroxística del EEG, es más predominante durante el sueño (11).

La prueba genética del gen SCN1A, se ha empleado para demostrar afección genética por el inicio de las convulsiones y la aparición de ataxia, signos piramidales y mioclonías, esta presenta una especificidad > al 85% de positividad para la mutación del gen SCN1A, así también existen criterios de diagnóstico clínico; que se han dividido en tres fases o etapas: inicio de las convulsiones, deterioro de la fase y fase de estabilización (11).

Con respecto al inicio de incautación, en estos pacientes aparece la enfermedad a una edad entre 4-8 meses, en la mayoría de niños, su primera convulsión característicamente es inducida por fiebre prolongada y convulsiones clónica, generalizada o unilateral (12). Es importante resaltar que los pacientes no presentan espasmos infantiles, pese a su aparición en su primer año de vida. Generalmente en estos pacientes la resonancia magnética se muestra aparentemente normal y a veces se pueden observar anomalías, electroencefalográficas, mismas que al principio son limitadas (13).

La fase de empeoramiento aparece entre 1-5 años de edad, estos pacientes pueden desarrollar otro tipo de convulsiones como las mioclónicas atípicas y convulsiones focales, también pueden aparecer las convulsiones atónicas que son muy poco frecuentes. Es esta fase las convulsiones son más frecuentes, pero de menor duración que al principio. Las anomalías en el EEG interictal pueden presentarse en algunos pacientes, incluyendo ondas generalizadas de picos y polipicos, picos y ondas, se ha relacionado que periodos de convulsiones mioclónicas frecuentes corresponden a un incremento de las descargas generalizadas en ondas de pico y desarrollo de una foto, dándonos una respuesta paroxística (13).

Por último la fase de estabilización ocurre antes de los 10 años, las convulsiones se presentan de corta duración, aparecen alteraciones cognitivas y del lenguaje que tienen un empeoramiento progresivo, además puede presentarse ataxia y trastornos de la marcha (14).

El tratamiento resulta complejo, actualmente aún se considera desafiante debido a que las convulsiones que presentan los pacientes son altamente resistentes a los fármacos anticonvulsivantes; sin embargo, la pauta inicial incluye la administración de anticonvulsivantes de amplio espectro como;

valproato, clobazam, pero en ciertos grupos de pacientes no son suficientes para controlar las convulsiones (15). El valproato está disponible en varias presentaciones; tabletas, soluciones orales, gránulos; sin embargo, la dosis de administración es de 15mg/kg/día dividida en dos dosis para presentaciones de liberación prolongada (16).

Los aumentos de dosis deben ser graduales llegando a un máximo de 60 mg/kg/día dependiendo de la respuesta clínica y tolerabilidad, es importante tener en cuenta también sus efectos adversos como; cefalea, náuseas, somnolencia, que pueden reducirse con el tiempo (16). El clobazam tiene alta seguridad y es eficaz para las encefalopatías epilépticas de igual manera se administra por vía oral con una dosis inicial de 0,2 mg/kg/día en dos dosis al día, de este fármaco se ha reportado altas tasas de efectividad que oscilan entre el 27,6% al 45,5%, los efectos adversos se presentan en menor frecuencia (17).

Otros estudios han propuesto al estiripentol en dosis de 20 mg/kg/día en la primera semana luego aumentar a 30 mg/kg/día hasta un máximo de 50 mg/kg/día; sin embargo, no existe suficiente evidencia en edades pediátricas (18). Finalmente describimos otros anticonvulsivantes que se han descrito para esta patología son; el topiramato, cannabidiol y norclobazam sobre todo para el control de los síntomas.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer el caso detallado, además de información actualizada, su presentación clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución de este síndrome.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Paciente femenina mestiza de 6 meses de vida, nacimiento por cesárea, embarazo de curso normal, sin complicaciones, madre con antecedente de un aborto previo, sin más antecedentes familiares de importancia y desarrollo motriz acorde con la edad.

Acude a urgencias, por presentar alza térmica no cuantificada y crisis convulsiva, que se presenta posteriormente a la tercera dosis de vacuna pentavalente correspondiente a la edad, no siendo este el factor desencadenante de la crisis. Signos vitales al momento de su llegada (paciente en estado convulsivo) se observa una tensión arterial de 90/60 mmHg, temperatura de 40°C, posteriormente el personal de salud administra una dosis de diazepam para cesar la crisis convulsiva, la cual tuvo una duración de aproximadamente 12 minutos, también se le administró ibuprofeno vía oral y paracetamol a través de la vía parenteral, de este modo la temperatura disminuyó considerablemente.

Cuando cesó la crisis se realizó el examen físico completo, paciente somnoliento, sin alteración de pares craneales ni datos relevantes a nivel general, por lo que luego de estabilizar a la paciente se le dio de alta. Dos meses después, vuelve a presentar una convulsión matutina, acompañada de fiebre de 40°C, pero de corta duración, en la noche nuevamente presentó alza térmica por lo que acude al servicio de emergencia, la niña entra en un status epiléptico de 35 minutos de duración por lo que es ingresada en unidad de cuidados intensivos, durante el tiempo en UCI, presentó dos convulsiones más, que igualmente se desencadenaron por fiebre de 40°C. El médico tratante diagnostica la enfermedad como “Convulsiones Febriles” y se le prescribe fenobarbital.

Al año de edad, la paciente presenta episodios de ausencias, con parálisis corporal y atonía muscular, estos episodios tenían una duración de 3-4 minutos, presentando una crisis de ausencia por semana, por lo que los padres deciden buscar otra opinión médica le prescriben una dosis inicial de ácido valproico 2 ml cada 12 horas, al inicio del tratamiento, continuaban las crisis a repetición, por lo que se comenzó a utilizar diazepam vía rectal y se modificó a una dosis de 5ml de ácido valproico.

En ese momentos la niña presentaba un peso de 9,5Kg, se logró controlar las crisis por un periodo de 1 año 10 meses, por lo que se consideró un control aparente de la patología, el médico consideraba disminuir la dosis; sin embargo, presenta un nuevo episodio de respiración fuerte sin respuesta al llamado, giro de cabeza a la derecha con la mirada perdida, por lo que se decidió incrementar la dosis de ácido valproico hasta 6.5ml, al no obtener respuesta se decide asociar a levetiracetam, con dosis inicial de 1.5ml incrementando 0.5cc paulatinamente, llegando a una dosis de 1g sin conseguir control de las crisis.

En mayo 2017, se realiza un estudio en Bogotá con un electroencefalograma de 24 horas de duración que concluyó con un diagnóstico de “Epilepsia benigna focalizada del lado izquierdo” posterior a este diagnóstico, la paciente convulsiona nuevamente con necesidad de ascenso del levetiracetam a 6 ml. En el transcurso de este tratamiento farmacológico la paciente parece presentar mayor tolerancia y mejor resultado en control de crisis debido a la asociación de estos fármacos. En junio del mismo año, presenta una nueva crisis convulsiva por lo que se incrementa la dosis de ácido valproico a 7.5 ml y se mantiene la dosis de levetiracetam en 5ml.

Los padres afirman que durante las últimas crisis de la niña han notado que estas se presentan después de agitación física (correr o jugar) y todos estos episodios de crisis coinciden en el horario entre las 17h45 y 18pm, todavía no se ha realizado un electroencefalograma con hiperventilación debido a que el paciente no colabora para realizar este examen. Luego las crisis se presentaban 1 vez por semana, se agrega al tratamiento clobazam, con una dosis inicial de 5mg cada 12 horas. Ahora las crisis tenían una frecuencia de 1 vez cada 15 días.

Debido a las crisis de difícil control se plantea etiología genética por lo que se solicitó un estudio (examen de la secuenciación de WES) por sus siglas en inglés (whole exome sequencing) cuya prueba es un método de laboratorio que utiliza para determinar el orden exacto de todas las porciones y componentes de los nucleótidos y que contiene la información para la elaboración de proteínas.

El primer examen de la secuenciación de WES realizado en Madrid (CGC genetics) afirmó que no se ha encontrado mutaciones del gen que expliquen el fenotipo expresado en este paciente. Pero si se encontró la variante MN_0011659631.1: c2800A detectada en el gen SCN1A y se ha identificado un intercambio de aminoácido, que se lo cataloga como causa molecular de una epilepsia mioclónica de la infancia. (Imagen 1).

Posteriormente se realizó un estudio de encefalografía digital utilizando montajes mono y bipolares con electrodos dorados, estos fueron colocados mediante la técnica digital internacional 10-20 fijados con

vendas y pasta conductora, el estudio se realizó con privación moderada del sueño sin uso de sustancia sedativa.

Imagen 1: Primer examen de la secuenciación de WES, España, archivo de la paciente.

GENEALOGÍA: No refieren antecedentes familiares de malformaciones congénitas o enfermedades hereditarias.

Padres no consanguíneos. La madre tiene el antecedente de dos abortos del primer trimestre.

Antecedentes: Producto de tercera gesta. Embarazo de curso normal. Nació a las 38 semanas de gestación, por cesárea electiva. Somatometría normal. No presenta dismorfismos.

MOTIVO DEL ESTUDIO: A partir del sexto mes de edad inició crisis convulsivas febriles, luego de la inoculación de la vacuna tetravalente. Temperatura corporal de 37.5 °C, pueden desencadenar crisis convulsivas; inicialmente las crisis fueron controladas con Acido Valproico. Al año tres meses de edad le diagnosticaron Epilepsia, actualmente recibe Acido Valproico y Keppra.

EEG: Registro anormal.

SECUENCIACIÓN WES (whole exome sequencing): “No se han detectado mutaciones que expliquen en forma concluyente el fenotipo presentado por este paciente.

Han encontrado la siguiente variante que a pesar de que no explique claramente la patología de este paciente, deberá ser integrada en el contexto clínico para evaluar su posible contribución al fenotipo presentado:

- La variante NM_0011659631.1:c2800AG(p.Met934Val) detectada en heterocigosis en el gen SCN1A (chr 2) no se encuentra descrita en la literatura ni en las bases de datos dbSNP y gnomAD. Sin embargo, se encuentra descrito en la literatura (PMID: 14738421) un cambio de aminoácido del mismo codón p.Met934Ile, que ha sido identificado como la causa molecular de la epilepsia mioclónica de la infancia de los pacientes descritos. La variante detectada se localiza en un residuo conservado y el análisis bioinformático sugiere que sea

Hallazgo del estudio: EEG 8/11/2017: Anormal. Actividad paroxística interictal a forma de punta onda lenta de 1 a 2 Hz y ondas agudas fronto-centro-temporal bilateral, compatible con epilepsia focal idiopática. (Imagen 2). Tiempo después, se realizó el examen genético molecular en Portugal y se encontró un cambio de secuenciación en la metionina con la valina, denominada variante de novo. (Imagen 3).

Imagen 2: Encefalograma, archivo de la paciente.

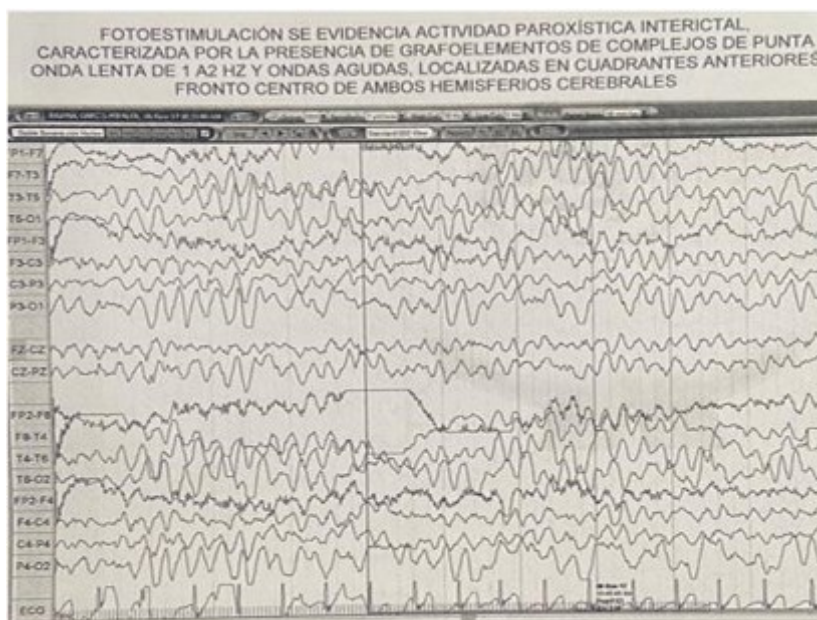


Imagen 3: Examen genético de Portugal, archivo de la paciente.

Fecha de nacimiento: 15-02-2014 Fecha de recepción de muestra: 28-04-2017
 Tipo de muestra: Sangre Periférica (EDTA) muestra No.: 448012
 Género: Femenino

Información clínica: Crisis convulsivas febriles a partir del sexto mes de edad (luego de la inoculación de la vacuna tetravalente). Diagnóstico de epilepsia al año de edad; con retardo del desarrollo motor fino y del lenguaje. EEG- registro anormal. Padres no consanguíneos; sin antecedentes familiares.

WES by CGC Genetics (whole exome sequencing)
 Estudio: 777706

Estudio iniciado en 28-04-2017

Resultado
 No se han detectado mutaciones que expliquen de forma concluyente el fenotipo presentado por este paciente.

Interpretación
 El resultado obtenido del análisis de las variantes identificadas en esta paciente, junto con la integración de la información clínica facilitada, no permite establecer la etiología genética para el cuadro clínico presentado.

Se ha detectado la siguiente variante que deberá ser integrada en el contexto clínico para evaluar su posible contribución al fenotipo presentado:

- la variante NM_001165963.1:c.2800A>G (p.Met934Val) detectada en heterocigosis en el gen SCN1A (17q21.31) no se encuentra descrita en la literatura ni en las bases de datos dbSNP y gnomAD. Sin embargo, se encuentra descrito en la literatura (PMID: 14738421) un cambio de aminoácido del mismo codón, p.Met934Ile, que ha sido identificado como la causa molecular de la epilepsia mioclónica de la infancia en los pacientes descritos. La variante detectada se localiza en un residuo conservado y el análisis bioinformático sugiere que sea probablemente patogénico. Con la información actualmente disponible esta debe ser clasificada como una variante de significado clínico desconocido.

Mutaciones en el gen SCN1A son las responsables por epilepsia generalizada con convulsiones febriles (E04403) así como encefalopatía epiléptica temprana de la infancia, tipo 6, o síndrome de Dravet (E067208). El síndrome de Dravet es una encefalopatía epiléptica infantil que se caracteriza por la presencia de crisis febriles de inicio en el primer año de vida, que suelen ser refractarias a tratamiento. Posteriormente, las crisis se hacen afebriles o responden a otros estímulos, e incluyen crisis tónico-clónicas generalizadas, de ausencias, mioclónicas, hemiclónicas o parciales. El EEG puede verse alterado y el desarrollo psicomotor se ve afectado a partir del segundo año de vida, con un deterioro cognitivo que se suma a otras manifestaciones neurológicas. La paciente comparte las características clínicas descritas en el síndrome de Dravet en sus fases iniciales. Se recomienda el estudio de los progenitores para la variante detectada para determinar si es de novo y ayudar a clarificar su patogénicidad y contribución a la enfermedad.

En el año 2018 se realiza nuevamente un estudio genético confirmatorio, realizado en Boston la cual fue utilizada como herramienta definitiva que confirmó el diagnóstico de la patología, con una variante c.2800 A > C identificada en el gen SCN1A asociado a un modo de herencia y otras patologías neurológicas y musculoesqueléticas. (Imagen 4).

Imagen 4: Estudio genético confirmatorio de Boston, archivo de la paciente.

+
RESULT: POSITIVE

One Pathogenic variant identified in SCN1A. SCN1A is associated with a spectrum of autosomal dominant seizure and other neurological and musculoskeletal conditions.

Additional Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
SCN1A	c.2800A>G (p.Met934Val)	heterozygous	PATHOGENIC
DOCK7	c.2645C>G (p.Ser882Cys)	heterozygous	Uncertain Significance

About this test
 This diagnostic test evaluates 189 gene(s) for variants (genetic changes) that are associated with genetic disorders. Diagnostic genetic testing, when combined with family history and other medical results, may provide information to clarify individual risk, support a clinical diagnosis, and assist with the development of a personalized treatment and management strategy.

Posterior a todos estos estudios y tratamiento administrado la paciente tuvo un desarrollo psicomotriz acorde a los parámetros normales, comenzó a caminar al año y medio de edad y sus primeras palabras las dijo a los diez meses de edad. Actualmente, la paciente tiene 8 años de edad, tiene un estilo de vida algo limitado, debido a que no puede estar expuesta a estímulos visuales ni emocionales, realiza actividades diarias como comer, jugar prácticamente sola, siempre está acompañada de un adulto para actividades de mayor dificultad para su desarrollo, como por ejemplo ir al baño o vestirse.

No tiene mayor problema para comunicarse con los demás, pero sí tiene un lenguaje no tan amplio en cuanto a vocabulario, acude a una institución (que tiene inclusión para niños con capacidades diferentes); sin embargo, es una niña que vive con sus padres, los mismos que han logrado sobrellevar la situación de esta patología de tan elevada complejidad conjuntamente con el paciente y ahora se puede decir que tiene un estilo de vida “prácticamente normal”.

DISCUSIÓN

Los trastornos neurológicos asociados al gen SCN1A incluyen: Epilepsia generalizada con manifestación de convulsiones acompañadas de episodios febriles y esta se asocia específicamente con el Síndrome de Dravet debido a la mutación de novo de este gen, que inicialmente no estaba considerada esta variante como patógena; sin embargo, las bases de datos actualizadas como Clinvar y la prueba diagnóstica de exoma completo de laboratorio (INVITAE-Boston) actualmente la consideran como patogénica (19,20).

Pérez y Moreno, afirman en un reporte de caso que para el diagnóstico del síndrome de Dravet es muy importante evaluar dos parámetros relevantes el primero es tener una sospecha diagnóstica: es decir, es fundamental levantar una sospecha temprana de esta patología debido a que se manifiesta característicamente en el transcurso del primer año de vida. Y en segunda instancia poder llegar al tratamiento correcto y más tolerado por el paciente. A largo plazo los pacientes manifiestan otro tipo de convulsiones como mioclonías, ausencias y convulsiones parciales que pueden comenzar con manifestaciones a nivel de la cara y cabeza que luego abarcan otros grupos musculares de manera bilateral (8,21).

Del mismo modo que se describió, la autora A. Pérez, reitera que las mutaciones en el gen codificador de la subunidad alfa del canal de sodio (SCN1A) son identificadas e íntimamente relacionadas con epilepsias de tipo generalizado con convulsiones febriles (11). La alteración en este gen, es catalogada como una mutación de novo en la subunidad alfa 1, este es el canal más significativo y con mayor cantidad de mutaciones que se asocian con epilepsia.

De la misma manera, Venegas Silva V et al. (22,23), al igual que Pérez AB, Moreno N (8), concuerdan en que los daños en el gen SCN1A son los que desencadenan las descargas eléctricas y afirman que la mutación de este gen genera un espectro de manifestaciones convulsivas, siendo características por tener un inicio a edad precoz con crisis febriles aisladas, lo que convierte a este en uno de los genes con una mutación muy grave.

Por otro lado, Brunklaus A et al. (24) reiteran que las variantes de pérdida del canal de sodio dependiente de voltaje cerebral causan SD, que condiciona a epilepsia grave, además de fenotipos leves asociados con epilepsia genética con convulsiones febriles, por otro lado destacan que la patología suele tener un diagnóstico erróneo a simple vista o en las primeras consultas con el paciente, debido a que la tardanza para llegar detectarlo eleva el uso de antiepilépticos de manera inadecuada para el control de las crisis, por lo que son muy pocos los casos en los que se ha logrado llegar al diagnóstico de esta patología antes del primer año de edad.

Por tal motivo debido a esta falta de reconocimiento desde la aparición de los primeros síntomas que presentan los pacientes, condiciona al uso inadecuado de fármacos que suelen estar contraindicados para estos casos, incluso se conoce que cuando el diagnóstico se ha tardado entre 1 y 2 años aproximadamente un 30% de pacientes ya han estado expuestos un tratamiento con uno o más fármacos contraindicados (24,25).

La literatura médica actualmente mantiene que a este síndrome se le suma además las comorbilidades y alteraciones a nivel neurológico que refieren la gran mayoría de pacientes, dificultad en la conducta y en el habla, afecciones en la coordinación motora también esta suele acompañarse de problemas ortopédicos e infecciones frecuentes en el tracto respiratorio, catalogan también al síndrome de Dravet como una enfermedad de alto riesgo que tiene una elevada tasa de mortalidad prematura (9,26).

Posteriormente a la revisión de la literatura médica se basa el síndrome de Dravet es una situación clínica de poca incidencia; sin embargo, su diagnóstico se confunde con facilidad con epilepsias refractarias, debido a que no se tiene mayor facilidad para las herramientas diagnósticas, a la que se puede llegar mediante una prueba de WES, acompañado de otros exámenes complementarios, por ello es fundamental que esta tenga un diagnóstico temprano ya que por la ausencia del mismo, suelen tratarla de manera errónea incluyendo un esquema farmacológico abarcando medicamentos que generalmente esta contraindicada para esta enfermedad (15,19,24,27).

Por último el diagnóstico sigue siendo un reto desafiante, sobre todo porque en algunos países o regiones no existe la disponibilidad de todos los métodos diagnósticos por lo que la patología puede tardar años para llegar a detectarla (28). También se tiene conocimiento que el costo de las herramientas diagnósticas para algunos pacientes no es accesible, porque trata de exámenes en laboratorios que mantengan una elevada tecnología, como es en este caso que los padres se vieron obligados a realizar estas pruebas costosas fuera del país por la carencia y ausencia de estas (29).

Como perspectiva del caso presentado, los padres afirman que desde que estas crisis iniciaron y el motivo de acudir con su hija a emergencias por primera vez debido al cuadro clínico fue realmente impactante, pero sobre todo refieren que es una patología de gran complejidad y que desafortunadamente el país no cuenta con la tecnología suficiente para realizar los exámenes diagnósticos y el personal de salud no está familiarizado en lo absoluto con esta enfermedad, es por este gran desconocimiento y la escasa incidencia de casos, los padres se vieron obligados a solicitar atención médica en el exterior.

Desde la primera manifestación hasta el diagnóstico los padres manifiestan que fue un proceso demasiado largo y agotador.

CONCLUSIONES

El síndrome de Dravet es una patología de baja prevalencia a nivel global, es típico durante la infancia y su diagnóstico debido a su presentación clínica sigue siendo un desafío en la actualidad, las presentaciones más comunes son cuadros epilépticos graves y refractarios al tratamiento.

Para el diagnóstico del síndrome de Dravet se necesitan pruebas específicas y de alta complejidad por lo que resulta difícil la disponibilidad para muchos países tanto por su coste o su accesibilidad; sin embargo, un diagnóstico temprano es fundamental para evitar complicaciones secundarias en el desarrollo psicomotriz del niño que en ocasiones suelen ser irreversibles, además, permite instaurar un tratamiento temprano.

En nuestro caso presentado el diagnóstico se realizó con alta complejidad con la necesidad de viajar a países desarrollados para su accesibilidad y la paciente evolucionó favorablemente.

AGRADECIMIENTOS

A los investigadores, paciente y familiares por permitir difundir el caso y aportar un valor científico en el ámbito de la medicina

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los Autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

	Koppel Isabel	Ochoa Andrea	Guartazaca Erika	Castillo Fraddy
Participar activamente en:				
Conceptualización	X	X	X	
Análisis formal	X	X	X	
Adquisición de fondos	X	X	X	
Investigación	X	X	X	X
Metodología	X	X	X	X
Administración del proyecto	X	X		X
Recursos	X		X	
Redacción –borrador original	X			X
Redacción –revisión y edición	X		X	
La discusión de los resultados	X	X	X	X
Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.	X	X	X	X

RECONOCIMIENTO A REVISORES:

La revista reconoce el tiempo y esfuerzo del editor de sección Jacinto Pérez, y de revisores anónimos que dedicaron su tiempo y esfuerzo en la evaluación y mejoramiento del presente artículo.

REFERENCIAS

- Vargas JMS, Pinzon-Salamanca JY, Laverde-Hernández J, Ayala-Olaya D, Gonzalez-Moreno AM. Mutación en el gen SCN9A asociado con el síndrome de Dravet: presentación de un caso pediátrico. Revista Ciencias de la Salud [Internet]. 11 de febrero de 2022 [citado 15 de marzo de 2023];20(1). Disponible en: <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/revsalud/index>
- Editores V. Neurología.com [Internet]. [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/articulo/2018189>
- Wheless JW, Fulton SP, Mudigoudar BD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. Pediatr Neurol. junio de 2020;107:28-40.

4. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 21 de diciembre de 2019;394(10216):2243-54.
5. Ortiz B, Jaramillo Y, Rojas C. Síndrome epiléptico ligado al cromosoma X por mutación de la protocaderina 19 (OMIM 300088) asociado con leucoencefalopatía y tractopatía posterior reversible. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2018;38(4):463-6.
6. Andrade DM, Berg AT, Hood V, Knupp KG, Koh S, Laux L, et al. Dravet syndrome: A quick transition guide for the adult neurologist. *Epilepsy Res*. noviembre de 2021;177:106743.
7. Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, Mistry A, Barker G, Shepherd J, et al. Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*. 16 de enero de 2019;68(2):75-81.
8. Pérez AB, Moreno N. Síndrome de Dravet. *Salus*. diciembre de 2015;19(3):27-30.
9. Aledo-Serrano Á, Mingorance A, Villanueva V, García-Peñas JJ, Gil-Nagel A, Boronat S, et al. The Charlotte Project: Recommendations for patient-reported outcomes and clinical parameters in Dravet syndrome through a qualitative and Delphi consensus study. *Front Neurol*. 1 de septiembre de 2022;13:975034.
10. Brunklaus A. Dravet syndrome - Time to consider the burden beyond the disease. *Eur J Paediatr Neurol*. mayo de 2019;23(3):344.
11. Ding J, Li X, Tian H, Wang L, Guo B, Wang Y, et al. SCN1A Mutation-Beyond Dravet Syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *Front Neurol*. 2021;12:743726.
12. Myers KA, Davey MJ, Ching M, Ellis C, Grinton BE, Roten A, et al. Randomized Controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Dravet Syndrome: The DREAMS Study. *J Clin Sleep Med*. 15 de octubre de 2018;14(10):1697-704.
13. Vaudagna M, Vergara G, Martínez A, Canonero I, Sfaello Z, Sfaello I. Encefalopatía epiléptica de inicio temprano, pdch19. *Methodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas*. 2 de abril de 2019;4:27-8.
14. Scheffer IE, Nabbout R. SCN1A-related phenotypes: Epilepsy and beyond. *Epilepsia*. diciembre de 2019;60 Suppl 3:S17-24.
15. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. A Practical Guide to the Treatment of Dravet Syndrome with Anti-Seizure Medication. *CNS Drugs*. 2022;36(3):217-37.
16. Cook M, Murphy M, Bulluss K, D'Souza W, Plummer C, Priest E, et al. Anti-seizure therapy with a long-term, implanted intra-cerebroventricular delivery system for drug-resistant epilepsy: A first-in-man study. *EClinicalMedicine*. 3 de mayo de 2020;22:100326.
17. Gauthier AC, Mattson RH. Clobazam: A Safe, Efficacious, and Newly Rediscovered Therapeutic for Epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. julio de 2019;21(7):543-8.

18. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Stiripentol add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 26 de mayo de 2020;2020(5):CD009887.
19. Mei D, Cetica V, Marini C, Guerrini R. Dravet syndrome as part of the clinical and genetic spectrum of sodium channel epilepsies and encephalopathies. *Epilepsia*. diciembre de 2019;60 Suppl 3:S2-7.
20. Ruiz G, Pilar G del. Encefalopatías epilépticas de inicio en recién nacidos y lactantes. *Medicina (Buenos Aires)*. octubre de 2022;82:13-8.
21. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 1 de marzo de 2020;77(3):300-8.
22. Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, Fahey MC, Archer J, Berkovic SF, et al. The severe epilepsy syndromes of infancy: A population-based study. *Epilepsia*. febrero de 2021;62(2):358-70.
23. Venegas Silva V, García Venegas E, Repetto Lisboa MG, Barroso Ramos E, Lapunzina Badia P, Venegas Silva V, et al. Variante patogénica en el gen PCDH19 en una paciente con epilepsia y discapacidad cognitiva. *Revista chilena de pediatría*. octubre de 2020;91(5):761-6.
24. Brunklaus A, Brünger T, Feng T, Fons C, Lehtikainen A, Panagiotakaki E, et al. The gain of function SCN1A disorder spectrum: novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*. 21 de noviembre de 2022;145(11):3816-31.
25. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. julio de 2022;63(7):1761-77.
26. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumathurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus [Internet]*. junio de 2019 [citado 15 de marzo de 2023];11(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6713249/>
27. Aledo-Serrano A, García-Morales I, Toledano R, Jiménez-Huete A, Parejo B, Anciones C, et al. Diagnostic gap in genetic epilepsies: A matter of age. *Epilepsy Behav*. octubre de 2020;111:107266.
28. Brown A, Arpone M, Schneider AL, Micallef S, Anderson VA, Scheffer IE. Cognitive, behavioral, and social functioning in children and adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav*. noviembre de 2020;112:107319.
29. de Lange IM, Gunning B, Sonsma ACM, van Gemert L, van Kempen M, Verbeek NE, et al. Influence of contraindicated medication use on cognitive outcome in Dravet syndrome and age at first afebrile seizure as a clinical predictor in SCN1A-related seizure phenotypes. *Epilepsia*. junio de 2018;59(6):1154-65.