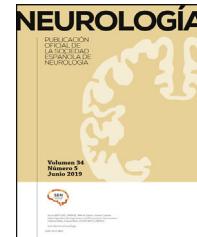




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



CARTA AL EDITOR

Epilepsia mioclónica progresiva tardía asociada al síndrome de Down y papel terapéutico de perampanel

Late-onset myoclonic epilepsy in Down Syndrome and efficacy of Perampanel

Sr. Editor,

El síndrome de Down o trisomía 21 es la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético¹. La epilepsia en estos pacientes es una comorbilidad habitual, especialmente en aquellos casos de edad, alcanzando una prevalencia de hasta un 46% en los que superan los 50 años². Se trata de una epilepsia con crisis de tipo mioclónico o tónico-clónico con grafoelementos generalizados de polipunta onda en el electroencefalograma (EEG). La epilepsia puede ir de la mano de un deterioro cognitivo con características anatomo-patológicas de enfermedad de Alzheimer como son la mayor producción de proteína amiloide y placas seniles³; constituyendo así el síndrome de epilepsia mioclónica progresiva tardía asociada al síndrome de Down (LOMEDS, epónimo anglosajón de *late onset myoclonic epilepsy in Down Syndrome*)^{1,2}.

La epilepsia en estos pacientes no tiene porqué ser refractaria; de hecho, la mayoría responden a fármacos anticrisis de primera línea como levetiracetam o ácido valproico. Existe un porcentaje, en torno al 20%, que precisan terapia de segunda línea siendo perampanel un fármaco seguro y efectivo⁴.

Se presenta una paciente de 47 años con síndrome de Down intervenida de una comunicación interauricular en período neonatal. Empieza con epilepsia en los últimos 5 años con crisis de semiología mioclónica de predominio matutino afectando a miembros superiores. Desde el tiempo en que comienza con crisis asocia un deterioro cognitivo disexecutivo y del lenguaje, precisando asistencia para las actividades básicas de vida diaria. Las crisis inicialmente eran más esporádicas siendo progresivamente cotidianas. Inicia terapia temprana con ácido valproico hasta dosis de 1000 mg diarios sin conseguir un adecuado control de crisis y presentando efectos adversos de ganancia ponderal, temblor e hiperamonemia sintomática de 92. Se cambia a levetiracetam alcanzando dosis de 1500 mg cada 12 horas

con mejor respuesta terapéutica pero nuevamente sin control de episodios. A consecuencia de la epilepsia la paciente ingresa en varias ocasiones en observación del hospital por infecciones respiratorias recurrentes secundarias a broncoaspiración por crisis. Se asocia biterapia con topiramato como fármaco antimioclonico en dosis de 150 mg cada 12 horas que origina un empeoramiento en la esfera cognitiva; por ende, se decide reducir a 100 mg cada 12 horas y se añade terapia con clonazepam 3 mg diarios. La respuesta a la triple terapia es subóptima; la paciente acusa hipersomnolencia diurna con ineficacia (mantiene crisis diarias a semanales). Precisa varios ingresos por serie de crisis y en una ocasión por un estado epiléptico mioclónico. Vemos que el caso se comporta de forma temprana como una epilepsia refractaria, sin respuesta a levetiracetam, valproato, clonazepam y topiramato. Se inicia como fármaco tardío perampanel y se interrumpen topiramato y clonazepam por el problema cognitivo y la sedación que hace de las secreciones un círculo vicioso para la broncoaspiración. Alcanzamos dosis de 10 mg de perampanel asociado a levetiracetam, consiguiéndose un control del 75% de las crisis clínicas y mejoría del trazado eléctrico en la ocasión del estado epiléptico. Un EEG arrojó un enlentecimiento de la actividad basal con descargas generalizadas de polipunta-onda (fig. 1) y una tomografía computarizada (TC) mostró atrofia cortical global (fig. 2). No hubo problemas psiquiátricos en la unión de perampanel con levetiracetam con un tiempo de seguimiento de 6 meses hasta el momento.

El caso se presenta de forma precoz como una epilepsia farmacorresistente y muestra un empeoramiento progresivo paulatino con algunos momentos más agudos, especialmente con las series de crisis y el estado epiléptico. Es la epilepsia mioclónica la característica dominante del síndrome; la aparición de la misma supone un punto de inflexión en la evolución de la paciente, observando una agudización del deterioro de las funciones superiores; si bien debemos tener en cuenta que se suma el efecto farmacológico cognitivo, especialmente con topiramato y ácido valproico, llegando a discontinuar este último y a descender la dosis del primero por este motivo.

Al enfrentarnos a este caso seleccionamos fármacos anticrisis mioclónicas de primera línea como levetiracetam o valproico, consiguiendo un resultado óptimo con perampanel en dosis de 10 mg; iniciamos con dosis de 2 mg diarios durante una semana, pero nos vimos obligados a titular de forma rápida a 4 mg en la segunda semana y de 6 a 10 mg

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.09.002>

0213-4853/© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Neurología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Figura 1 Registro EEG Actividad generalizada punta onda. Enlentecimiento actividad basal.



Figura 2 TC craneal. Atrofia generalizada. Corte axial. Insular.

sin esperar una semana entre cada ascenso, dado que tuvo el ingreso por un estado epiléptico. Fue en ese momento cuando las crisis clínicas se controlaron y observamos una mejora en el trazado eléctrico, sin asociar hipersomnolencia diurna. La asociación de la epilepsia generalizada al síndrome de Down de edad avanzada, de acuerdo con esta cromosomopatía constituye un epifenómeno en la evolución y determina un agravamiento rápidamente progresivo de las

funciones cognitivas y motoras, pasando de ser pacientes independientes o parcialmente dependientes en actividades cotidianas a precisar supervisión en el autocuidado⁵. Presenta unas características electroclínicas bien definidas y se comporta como una epilepsia mioclónica progresiva, que probablemente se relaciona con los cambios estructurales que caracterizan el parecido evolutivo del síndrome de Down con la enfermedad de Alzheimer.

El objetivo de este reporte es conocer la epilepsia mioclónica progresiva tardía asociada al síndrome de Down (o epónimo anglosajón LOMEDS) como entidad a incluir en el diagnóstico diferencial de las epilepsias mioclonicas progresivas del adulto. Resulta imprescindible identificar este síndrome por las implicaciones pronósticas y terapéuticas que comporta, dado que son pacientes en los que hay que seleccionar adecuadamente los fármacos, evitando aquellos que puedan empeorar las mioclonías y las funciones superiores. El neurólogo ha de estar familiarizado con la epilepsia en el paciente con síndrome de Down dado que requerirán unos recursos directos e indirectos. Gracias a la mejora de las condiciones de salud, el paciente con cromosomopatía 21 con frecuencia sobrepasa los 50 años. Habitualmente es necesario el apoyo de un equipo multidisciplinar integrado por infectólogos, endocrinios, rehabilitadores y neurólogos.

Resulta igualmente interesante conocer el papel de perampanel como fármaco prometedor antimioclónico, siendo efectivo ya en dosis bajas como *add-on* precoz y no pensar en él únicamente en un estadio avanzado cuando han fracasado otros fármacos anticonvulsivos. Son necesarios otros reportes a futuro en los que se revise el papel del fármaco en casos semejantes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Obtención del consentimiento informado por el paciente.

Consideraciones éticas

Consideraciones éticas adjuntas según el comité de ética del Hospital.

Financiación

No.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Corniello C, Fedele D, Giacomo E. Efficacy and tolerability of Perampanel in a patient with Late-Onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): a case report. *Neurol Sci.* 2023;44:757–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-022-06452-7>.
2. Möller JC, Hamer HM, Oertel WH. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS) Klinik für Neurologie, Philipps-University Marburg, Germany. *Seizure.* 2001;10:303–5, <http://dx.doi.org/10.1053/seiz.2000.0500>.
3. Aller-Álvarez JS, Menéndez-González M, Ribacoba-Montero R. Epilepsia mioclónica en el syndrome de Down y en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología.* 2017;32:69–73.
4. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, Di Gennaro G, Dániello A, Verotti A, et al. Perampanel improves cortical myoclonus and disability in progressive myoclonic epilepsies: a case series and a systematic review of the literature. *Front Neurol.* 2021;24, 630366.
5. Genton P, Paglia G. Epilepsie myoclonique sénile? Myoclonies d'apparition tardive dans le syndrome de Down. *Epilepsies.* 1994;1:5–11.

N. Peláez Viña^{a,*}, D. Dunlop Bórquez^b, E. Negro Moral^a y M. Cáceres^a

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(N. Peláez Viña\).](mailto:nazaret1989vega@gmail.com)