

Síndrome de Lennox-Gastaut, una revisión actualizada.

David P.¹, García V.², Meneses S.³.

Correo: vgarcia86@gmail.com

ABSTRACT

The Lennox-Gastaut Syndrome is a severe form of chronic epileptic encephalopathy, characterized clinically by the triad: slow spike-wave pattern of the EEG, multiple types of seizures and cognitive decline. Corresponds to 3-6% of children with epilepsy, with male predominance and has a peak of onset between 3 and 5 years. The LGS is associated with a wide variety of etiologic factors, although up to 40% of the causes are unknown, and its pathophysiological substrate remains uncertain. Treatment is lifelong and aims to improve the quality of life of patients by decreasing the frequency of seizures, since there is no optimal therapy for complete remission. Drugs that have proven useful are Valproic Acid (first line AED at Chile), Lamotrigine, Topiramate, Felbamate and Rufinamide. Other treatment options for refractory cases are the ketogenic diet, vagus nerve stimulation and surgery. The LGS has a poor long-term prognosis, with a mortality of 10% before 11 years of age.

RESUMEN

El Síndrome de Lennox-Gastaut es una forma severa de encefalopatía epiléptica crónica, clínicamente caracterizada por la triada: patrón de espiga-onda lenta al Electroencefalograma, múltiples tipos de crisis epilépticas y deterioro cognitivo. Corresponde al 3-6% de los niños con epilepsia, con predominio masculino y presenta un peak de inicio entre los 3 y 5 años. El SLG se asocia con una amplia variedad de factores etiológicos, aunque hasta en un 40% la causa es desconocida, y su substrato fisiopatológico permanece incierto. El tratamiento es de por vida y su objetivo es mejorar la calidad de vida del

paciente a través de la disminución de la frecuencia de las crisis, ya que no existe terapia óptima para la remisión total. Los fármacos que han demostrado utilidad son Ácido Valproico (FAE de primera línea en Chile), Lamotrigina, Topiramato, Rufinamida y Felbamato. Otras alternativas de tratamiento para los casos refractarios son la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago y el tratamiento quirúrgico. El SLG presenta un pobre pronóstico a largo plazo, con una mortalidad de un 10% antes de los 11 años de edad.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), descrito originalmente por Lennox en 1949 y en la mayor serie de 100 pacientes por Gastaut en 1966⁽¹⁾, corresponde a una forma severa de encefalopatía epiléptica crónica que se manifiesta habitualmente en la primera infancia, con un peak de inicio entre los 3 y 5 años⁽²⁾, y corresponde aproximadamente al 3 a 6% de los niños con epilepsia, con claro predominio masculino (5:1)⁽³⁾. El término definitivo fue introducido en 1969 por Niedermeyer.

Este síndrome se caracteriza por presentarse con un curso refractario, tipos de crisis características, deterioro cognitivo marcado y prominentes anormalidades electroencefalográficas interictales. A pesar de esta homogeneidad en su presentación, el SLG se asocia con una amplia variedad de factores etiológicos y su substrato fisiopatológico permanece incierto⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍA

El SLG se ha asociado a múltiples causas, entre las que se incluyen trastornos genéticos, síndromes neurocutáneos (ej, esclerosis tuberosa), encefalopatías post lesiones hipóxico-isquémicas, meningitis, traumas cefálicos, lesiones cerebrales focales o difusas, e incluso se ha observado en pacientes sin le-

1. Clínica Dávila, Universidad de los Andes

2. Interna Medicina Universidad de los Andes

3. Interno Medicina Universidad de Valparaíso

Recibido 21 de Nov. Aceptado 20 de Dic. 2014

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

sión cerebral evidente. Además puede desarrollarse a partir de un síndrome de West en hasta un 20-30% de los casos.

Pese a todo, aproximadamente el 25-40% de los pacientes tienen una etiología desconocida, aunque en estos niños cada vez se encuentran más trastornos genéticos, particularmente síndromes cromosómicos o mutaciones de novo^(4,5).

PATOGÉNESIS

La patogénesis es poco conocida, pero puede implicar una influencia genética en el desarrollo del sistema nervioso inmaduro, particularmente durante el desarrollo tálamo-cortical, provocando patología cerebral estructural o funcional. La teoría más aceptada es que el SLG es el resultado de una injuria cortical difusa o multifocal que ocurre en un determinado momento en el cerebro en desarrollo, lo que conllevaría a una mayor excitabilidad del sistema nervioso inmaduro, que a su vez pone en marcha complejos cambios neuropatológicos secundarios y establece un difuso sistema epileptogénico hiperexcitable, responsable de las descargas epileptiformes bilaterales y de una epilepsia médicamente refractaria. El grave deterioro de las funciones cognitiva, sensorial y/o motora se cree que ocurre secundario a las frecuentes convulsiones severas y actividad epiléptica interictal persistente que son mantenidas por este sistema de circuitos cerebrales disfuncionales⁽⁴⁾.

CLÍNICA

El SGL se caracteriza fundamentalmente por una triada clásica: múltiples tipos de crisis epilépticas, patrón de espiga-onda lenta al Electroencefalograma (EEG) y deterioro mental.

I) Crisis epilépticas. Se presentan con alta frecuencia y son de diversos tipos; las más características son las crisis tónicas y atónicas, comúnmente llamadas “crisis de caídas” (*drop attacks*), las que son casi patognomónicas (92% de los pacientes). También se pueden manifestar con crisis atónicas (26-56%), ausencias atípicas (20-65%), estatus epiléptico no convulsivo (50-66%), crisis tónico-clónicas, crisis parciales, espasmos y crisis mioclónicas.

II) Anormalidades características en el EEG. La

actividad de base del trazado es desorganizada y lenta, con un patrón ictal o interictal caracterizado por descargas de espiga-onda lenta de frecuencia menor a 2,5 Hz con predominio frontal EEG de vigilia, así como la presencia de paroxismos de actividad espicular rítmica rápida de 10 a 20 Hz durante el sueño; conocido como un patrón de “ondas y espigas atípicas”.

III) Deterioro cognitivo con retardo mental. Se presenta en el 95% de los pacientes y ocasionalmente es progresivo. Habitualmente se presentan asociados graves trastornos de comportamiento, tales como hiperactividad, agresividad y tendencias autistas, y trastornos de la personalidad. Además, es frecuente que aparezcan síntomas psicóticos. A menudo, el desarrollo neurológico es normal antes de la primera convulsión^(3,5,6,7).

TRATAMIENTO

Dado su carácter de síndrome crónico el SLG requiere tratamiento de por vida, y los pacientes casi siempre desarrollan déficits conductuales y psicológicos progresivos. A diferencia de la mayoría de los trastornos convulsivos, donde el objetivo del tratamiento es lograr la remisión completa de las crisis, en el SLG esto raramente se consigue por su naturaleza resistente y los diversos tipos de crisis convulsivas que experimentan los pacientes, de modo que el tratamiento se enfoca en mejorar la calidad de vida del paciente a través de la disminución de la frecuencia de las crisis, con el menor número posible de eventos adversos⁽²⁾.

La terapia óptima para el SLG es incierta y puede depender en parte de la etiología subyacente⁽⁵⁾. En la actualidad no existen evidencias suficientes que permitan recomendar un tratamiento estándar, por lo que las recomendaciones para su tratamiento se basan en opiniones de expertos.

I) Tratamiento farmacológico. Dada la variedad de tipos de convulsiones asociadas con la LGS, se necesitan fármacos con un amplio espectro de eficacia para el tratamiento de este síndrome. En revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios controlados se ha concluido que ningún fármaco ha demostrado ser altamente efectivo, aunque el Ácido valproico, la Lamotrigina, el Topiramato, la Rufinamida, el Felbamato y el

Clobazam pueden ser útiles. En contraste, el uso de Carbamazepina puede precipitar *drop attacks* en niños ⁽⁵⁾.

En Chile, en el año 2010, se decidió establecer un consenso de especialistas chilenos sobre el uso de fármacos antiepilépticos (FAE) en algunos Síndromes Epilépticos y Epilepsias de niños y adolescentes, de mayor frecuencia o más difícil manejo, en el cual se fijaron propuestas de tratamiento para el SLG:

- i) Como FAE de primera línea se prefiere el Ácido Valproico, dada la gran experiencia acumulada de su uso en diferentes tipos de crisis.
 - ii) Como segunda opción se sugiere asociar Clobazam (CLB), Lamotrigina (LTG) o Topiramato (TPM). Entre las benzodiacepinas se prefiere CLB por tener menor efecto sedativo y por su eficacia en *drop attacks*, pero a dosis altas (1 mg/kg/d) ⁽⁸⁾. La recomendación de LTG o TPM se basa en la experiencia de su uso en otras epilepsias refractarias.
 - iii) Como tercera opción se sugieren algunos fármacos que no se encuentran disponibles en Chile, tales como Felbamato, Rufinamida y Zonisamida ⁽³⁾.
- II) Otras alternativas terapéuticas. Debido a que las convulsiones son a menudo médicamente refractarias, ocasionalmente se consideran otras opciones de tratamiento, tales como la dieta cetogénica, que ha sido útil en algunos niños con SLG, y la estimulación del nervio vago, que también parece ser eficaz en algunos pacientes ya que conduce a una reducción de más del 50% en la frecuencia de las crisis (en particular para convulsiones tónicas y atónicas), así como reducción de la duración de las crisis y disminuye el número de FAE prescritos. Además, la psicoterapia y las intervenciones psiquiátricas pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos ⁽⁷⁾.
- III) Tratamiento quirúrgico. En los casos en que la etiología del SLG se debe a lesiones corticales localizadas, tales como la displasia cortical, esclerosis tuberosa cortical, tumores, heterotopía en banda y malformaciones vasculares, los pacientes son susceptibles de recibir tratamiento

quirúrgico temprano con un impacto significativo en el control de las crisis y el desarrollo cognitivo ⁽⁹⁾.

Otras opciones quirúrgicas, incluyendo callosotomía o cirugía del foco epileptogénico en pacientes con hamartoma hipotalámico, pueden ser consideradas en algunos casos refractarios ⁽⁵⁾.

PRONÓSTICO

Los niños con este síndrome tienen un pobre pronóstico a largo plazo; aunque con frecuencia la epilepsia mejora, es raro lograr una remisión completa de las crisis y por el contrario los trastornos mentales y psiquiátricos tienden a empeorar con el tiempo ⁽⁷⁾.

Los pacientes sin una causa identificable pueden tener un fenotipo algo más suave y un deterioro funcional y neurológico menos profundo en la edad adulta. La presencia de espiga-onda lenta en el EEG en niños con múltiples tipos de crisis predice la coexistencia de retraso mental profundo y en general son más propensos a tener parálisis cerebral que aquellos con múltiples tipos de crisis pero sin espiga-onda lenta en el EEG. Además, el riesgo de lesiones graves asociadas a *drop attacks* es alta.

La mortalidad también es alta (tasa de mortalidad estandarizada = 14); hasta el 10% de los niños con SLG mueren antes de los 11 años de edad ^(5,10).

REFERENCIAS

1. Widdess-Walsh P, Dlugos D, Fahlstrom R, Joshi S, Shellhaas R, et al. Lennox-Gastaut syndrome of unknown cause: Phenotypic characteristics of patients in the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia* 2013; 54(11):1898–1904.
2. Ng Y, Conry J, Paolicchi J, Kernitsky L, Mitchell W, et al. Long-term safety and efficacy of clobazam for Lennox-Gastaut syndrome: Interim results of an open-label extension study. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25:687–694
3. Mesa T, López I, Förster J, Carvajal M, David P. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilépticos en algunos Síndromes ElectroClínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2011; 22(3):232-274.

4. Badawy R, Macdonell R, Vogrin S, Lai A, Cook M. Cortical excitability decreases in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2012; 53(9): 1546-1553.
5. Wilfong A. Epilepsy syndromes in children. Up-ToDate 2014.
6. Sociedad Española de Neurología. Capítulo 28: Actitud Terapéutica en el Síndrome de Lennox-Gastaut. *Guía para el Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia* 2008:219-222.
7. Hancock E, Cross J. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 2: 1-12.
8. Cramer J, Sapin C, Francois C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 91-99
9. Liu S, An N, Fang X, Singh P, Oommen J, et al. Surgical Treatment of Patients with Lennox-Gastaut Syndrome Phenotype. *The Scientific World Journal* 2012: 1-10.
10. Trevathan E. Lennox-Gastaut Syndrome. Washington University School of Medicine and St. Louis Children's Hospital, Department of Neurology 2006-2012. Artículo disponible en www.neuro.wustl.edu/patientcare/clinicalservices/pediatricpilepsycenter/patientfamilyphysician/lennoxgastautsyndrome.