

Epilepsia de Ausencia Juvenil: Actualización

Florencia Alamos, Antonia Mena, Perla David^{1,2}, Verónica Julio.

E-mail: mamena@uandes.cl / correooflopi.alamo@gmail.com

ABSTRACT

The juvenile absence epilepsy (JAE) is a type of generalized idiopathic epilepsy that is characterized by the presence of absence crisis (AC) which they begin in the adolescence, with a typical EEG of generalized end-wave, and that can be accompanied by mioclonics and generalized tonic-clonic crises (GTCC). The long term prognosis is uncertain. The lifelong treatment is necessary despite long periods of remissions in adulthood.

Key words: EAJ, The long term prognosis is uncertain.

RESUMEN

La epilepsia ausencia juvenil (EAJ) es un tipo de epilepsia generalizada idiopática que se caracteriza por la presencia de crisis de ausencia (CA) que comienzan en la adolescencia, con un EEG típico de punta-onda generalizada, y que puede acompañarse de mioclonías y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG). El pronóstico a largo plazo es incierto. El tratamiento de por vida es necesario a pesar de largos periodos de remisiones.

Palabras clave: EMJ, Pronóstico a largo plazo es incierto.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia de ausencia juvenil (EAJ) forma parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas. Se caracteriza por presentar crisis de ausencias típicas, con descargas generalizadas de espiga onda a 3- Hz o más en el electroencefalograma y estar acompañada de crisis tónico clónicas generalizadas y sacu-

didadas mioclónicas en algunos casos (1,2). En definitiva, es muy similar a las epilepsias de ausencia de la infancia (EAI), pero presenta algunas diferencias importantes, tales como (3):

- Su edad de comienzo es más tardía, segunda década de la vida.
- Las crisis de ausencias son menos frecuentes que en las EAI
- La mayoría de los pacientes tiene crisis tónico clónicas generalizadas asociadas.
- Tiende a persistir en la adultez con mayor frecuencia que las EAI.

Tiene una edad de comienzo que varía entre los 9-13 años (70% de los pacientes), con un rango que oscila entre los 5 y los 20 años (4,5). Las sacudidas mioclónicas y las crisis tónico clónicas generalizadas usualmente comienzan 1- 10 años después de las crisis de ausencias (4,6).

Debido a la variabilidad de criterios existentes, y la falta de diagnóstico, se desconoce la prevalencia exacta de las EAJ. Se habla de una prevalencia estimada de 1 por cada 1000 personas (7). En adultos mayores de 20 años esta patología comprende entre un 2- 3% de todas las epilepsias y entre un 8- 10% de las epilepsias generalizadas idiopáticas (8,9). Se ha visto que ambos sexos son afectados por igual (1).

ETIOPATOGENIA

La epilepsia de ausencia juvenil está determinada genéticamente. Sin embargo, su mecanismo de transmisión y relación con otras formas de epilepsias idiopáticas generalizadas, como la EAI, no están del todo claras. Un modelo de solo herencia mendeliana parece ser poco probable (1). Se ha visto que existe un aumento de la incidencia de desórdenes epilépticos en la familia los pacientes que con EAJ. También existen reportes de gemelos monocigotos con este tipo de epilepsia (8,10,11).

1. Clínica Dávila

2. Universidad de los Andes

Recibido: 2-2-15. Aceptado: 2-3-15.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El cromosoma 8, 21, 18 y probablemente el 5 podrían estar involucrados con la fisiopatología de esta enfermedad (12,13,14,15). Un estudio publicado en el año 2011 propuso a 2q36 como nuevo gen candidato de susceptibilidad para EAJ que se manifiestan acompañadas de crisis tónico clónicas generalizadas (16).

Es importante mencionar que, en autopsias y estudios imagenológicos (resonancia magnética) se han encontrado: microdisgenesias y otros cambios microestructurales cerebrales en pacientes con EAJ (17,18).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presencia de crisis de ausencias severas y frecuentes es la característica más importante de este tipo de epilepsia. Suelen presentarse con una frecuencia entre 1- 10 crisis por día, pero en algunos pacientes puede ser incluso mayor (4,5). Un 80% también desarrolla crisis tónico clónicas generalizadas y un 20% sacudidas mioclónicas (1).

Normalmente las crisis de ausencia son periodos breves (4- 30 segundos, con un promedio de 16 segundos) y abruptos de pérdida de conciencia. En caso de no haber compromiso de conciencia se descarta este tipo de epilepsia como eventual diagnóstico. Al principio de la crisis se pierde la actividad voluntaria, pero durante el transcurso del ictus se puede recuperar parcialmente. Los automatismos son frecuentes y suelen ocurrir entre 6- 10 segundos después del comienzo de las descargas en el EEG (1).

Es muy común observar en los pacientes con EAJ crisis tónico clónicas generalizadas. Estas son provocadas generalmente por despertares (diurnos o nocturnos) (4,8,19,20), y pueden llegar a ser severas e intratables. Las sacudidas mioclónicas son menos frecuentes y generalmente ocurren durante la tarde cuando el paciente está más cansado (4,21). Es importante mencionar que mientras la presencia de suaves sacudidas mioclónicas en los párpados durante las crisis es habitual, otras manifestaciones, tales como: sacudidas mioclónicas más severas y mantenida de músculos faciales, sacudidas mioclónicas arrítmicas o solitarias de la cabeza, tronco o extremidades, sacudidas rítmicas de las extremidades y mioclonos severo de los párpados o región perioral, orienta más hacia otro diagnóstico (1).

Las crisis de ausencia se precipitan sobre todo por despertares. En el caso de las crisis tónico clónicas generalizadas existen muchos factores precipitantes, que separados o en forma combinada, pueden desencadenar las crisis, tales como: privación de sueño, fatiga, despertares, alcohol, emociones o luces (1).

Un quinto de los pacientes con EAJ sufren “estatus epilépticos de ausencia” (22). Estas son crisis generalizadas, no convulsivas, caracterizadas por alteraciones de conciencia más o menos severas, que pueden asociarse con otras manifestaciones clínicas como: sutiles mioclonías (tónicas o atónicas), fenómenos autonómicos o automatismos (23). Cabe mencionar que algunos autores sugieren que este síndrome posee características específicas y diferenciales, por lo que debería hablarse de él como un síndrome aparte (24).

EXÁMENES

Electroencefalograma

En pacientes con EAJ no tratados el electroencefalograma (EEG) es anormal durante las crisis y normal en el periodo interictal. Normalmente las crisis son provocadas por hiperventilación.

El EEG ictal muestra descargas de poliespigas y espiga- onda generalizadas de 3-4 Hz, por más de 4 segundos. Durante la fase inicial de la crisis las descargas suelen ser más rápidas (3-5 Hz), luego existe una declinación gradual de la frecuencia. Las descargas son regulares, con espigas y poliespigas bien formadas, que mantienen una relación constante con las ondas lentas. En los pacientes con un tratamiento adecuado el EEG debiese ser normal (1).

Existen patrones electroencefalográficos que excluyen el diagnóstico de EAJ, como son: descargas de poliespigas y espiga- onda generalizadas desincronizadas e irregulares, con marcadas variaciones de frecuencia dentro de la misma crisis, pérdida de la relación entre espiga/ poliespiga y ondas lentas, y por último descargas con una duración menor de 4 segundos (1).

Es importante señalar que existen casos publicados en la literatura donde hay actividad delta de origen temporal, rítmica, intermitente y posiblemente asimétrica en pacientes con EAJ (25). El hecho de que

se suele considerar a este tipo de actividad como un marcador de epilepsia del lóbulo temporal (26), puede llevar a errores diagnósticos y tratamientos inapropiados. Por consiguiente, es fundamental saber que este tipo de actividad no es exclusiva de la epilepsia del lóbulo temporal, sino que también puede darse en las EAJ (25).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EAJ se basa en la historia clínica, el examen físico y los hallazgos del video electroencefalograma.

En 1989 la Liga Internacional Contra la Epilepsia propuso una definición amplia para la EAJ, que consideraba como criterios diagnósticos a la frecuencia de las crisis de ausencias (menor que las de la EAI) y la edad de comienzo (pubertad). Sin embargo estos criterios resultan insuficientes para categorizar cualquier síndrome. En consecuencia, Panayiotopoulos propuso criterios más estrictos, basados en estudios de video ECG, manifestaciones clínicas y al EEG. Estos son los siguientes (1):

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Clínicos

Crisis de ausencias típicas, acompañadas de compromiso de conciencia severo. La mayoría de los pacientes tiene convulsiones tónico clónicas generalizadas asociadas y un 20% sacudidas mioclónicas (leves y sin el patrón circadiano propio de la Epilepsia Mioclónica Juvenil).

EEG:

Descargas de poliespiga o espiga- onda generalizadas de 3- 4 Hz, de más de 4 segundos de duración, acompañadas de compromiso de conciencia severo y frecuentemente de automatismos. El EEG suele ser normal en pacientes tratados.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Clínicos

- Ausencias con mioclonías periorales o del párpado, o marcadas sacudidas mioclónicas (aisladas o rítmicas) del tronco o extremidades.
- Ausencias con compromiso leve o indetectable de conciencia
- Crisis desencadenadas por fotosensibilidad u

otros estímulos sensoriales. Sin embargo cabe mencionar, que estímulos luminosos persistentes pueden facilitar descargas generalizadas y ausencias.

EEG:

- Descargas de poliespiga o espiga- onda arrítmicas e irregulares, con marcadas variaciones de frecuencia dentro de la descarga.
- Variaciones en la relación espiga/poliespiga y ondas lentas durante las descargas generalizadas de ellas.
- Predominio de descargas breves, menores de 4 segundos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Al igual que en las EA lo primero es identificar si se trata de una crisis de origen epiléptico o no. Esto suele ser fácil de reconocer y generalmente basta con realizar un video EEG (27). Ciertas características clínicas son útiles para orientarse sobre el origen de la crisis. En el caso de las crisis no epilépticas éstas pueden: ser interrumpidas por estímulos táctiles o vocales, rara vez ocurren durante la actividad física y nunca están asociados a automatismos u otros signos motores.

Las crisis de ausencias epilépticas no son exclusivas de la EAJ, por lo que deben tenerse en mente otros diagnósticos diferenciales, tales como (1):

- Epilepsia de Ausencia de la Infancia (EAI)
- Síndrome de Jeavons
- Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)

El uso de video EEG ayuda a diferenciar las EAJ de otras epilepsias idiopáticas generalizadas con crisis de ausencias (10,4). Uno de los diagnósticos más complicados suele ser diferenciar EAJ de EAI, ya que tienen manifestaciones similares y características que se superponen. Sin embargo en las EAJ, las crisis de ausencia comienzan más tarde (pubertad), son menos frecuentes y con compromiso de conciencia menos severo (10). Los automatismos están presentes en ambas por igual, pero las sacudidas mioclónicas de las extremidades y las convulsiones tónico clónicas generalizadas (durante las crisis de ausencias severas) son propias de las EAJ (1).

El síndrome de Jeavons es bastante diferente, se caracteriza por presentar mioclonías de los párpados, y sus crisis o los paroxismos en el EEG se desen-

cadena al cerrar los ojos y existe fotosensibilidad (1) (28).

En los adolescentes el diagnóstico diferencial con la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) no debería ser difícil, ya que mientras en la EAJ la característica principal son las crisis de ausencia en la EMJ los son las sacudidas mioclónicas, y las ausencias suelen ser leves y poco llamativas. La distribución circadiana de las crisis también es diferente; en las EMJ se presentan mayoritariamente durante los despertares y en la EAJ los hace a lo largo de todo el día. La crisis tónico clónicas generalizadas pueden presentarse en ambas, pero mientras en las EMJ lo hacen después de despertar y tras una serie de sacudidas mioclónicas, en las EAJ son independientes de las crisis de ausencia y rara vez ocurren tras ellas. Los EEG de ambas también son diferentes.

TRATAMIENTOS

En las EAJ se produce frecuentemente una combinación de crisis de ausencia y crisis tónico clónicas generalizadas, por ello la droga de elección es el ácido valproico, el cual logra un control de crisis en un 70-80% de los pacientes. La lamotrigina tiene un control de crisis en cerca de una 50-60% de los pacientes, siendo una excelente droga de segunda línea en varones y de primera en mujeres (cuando el uso de ácido valproico es inadecuado debido a su riesgo teratogénico) (1,29).

Basado en la opinión de expertos, carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoina, son ineficaces e incluso podría empeorar las crisis por lo que estarían contraindicados en los pacientes con EAJ (31).

Si el principal problema son las crisis tónico clónicas generalizadas y la monoterapia con ácido valproico es insuficiente se pueden agregar pequeñas dosis de lamotrigina. Se ha visto que el ácido valproico y la lamotrigina tienen un efecto sinérgico (30). En cambio, si el principal problema es la

persistencia de las crisis de ausencia se recomienda agregar etosuximida (1).

Generalmente se logra un control de las crisis de ausencia de un 90% y un buen control de las crisis tónico clónicas generalizadas. Esta cifra de control se ve afectada negativamente por la frecuencia y duración de las crisis tónico clónicas generalizadas, tras el inicio del tratamiento con ácido valproico (1).

Finalmente es de suma relevancia tener presente que el uso de antiepilépticos debe ser de por vida. Ya que ante la retirada de ellos, casi invariablemente, surgen recaídas, inclusive después de muchos años sin crisis (1)

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Pese a que, cuando existe un tratamiento adecuado, se logra un buen control de crisis (alrededor del 80%), no se puede olvidar que la EAJ es una condición para toda la vida (1). Por ello, aunque existan periodos largos sin crisis, jamás se debe abandonar tratamiento, porque el cuadro reaparecerá con seguridad (32).

Sin embargo, con el tiempo las crisis de ausencia se vuelven menos severas en términos de compromiso de conciencia, duración y frecuencia. Esto se observa principalmente en la cuarta década de la vida. Las crisis tónico clónicas generalizadas también van siendo infrecuentes y se suelen generar solo ante ciertas circunstancias, como: privación de sueño, fatiga y/o consumo de alcohol. Por su parte las sacudidas mioclónicas, si están presentes, no suelen significar problema para el paciente (1).

Alrededor de un 20% de los pacientes con EAJ persisten con crisis de ausencia y tónico clónicas generalizadas frecuentes y en algunos casos intratables. Este porcentaje puede aumentar si es que no se inicia el tratamiento indicado en etapas tempranas de la enfermedad (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panayiotopoulos cP. A clinical guide to Epileptic Syndromes and their treatment. London. Springer, 2010.
2. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389–99.
3. Daroff RB, Ferlic GM, Jankovic J, Mazziotta J. Bradley's Neurology in Clinical Practice. Philadelphia. Elsevier, 2012.
4. Engel JJr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*, Second edition. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2008.
5. Obeid T. Clinical and genetic aspects of juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 1994; 241:487–91.
6. Wolf P. Juvenile absence epilepsy. In: Roger J, M Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, pp 307–12. London: John Libbey & Co. Ltd, 1992.
7. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993; 82: 60–5.
8. Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical absences and related epileptic syndromes*. London. Churchill Communications Europe, 1995.
9. Osservatorio Regionale per L'Epilessia (OREp), Lombardy. ILAE classification of epilepsies: its applicability and practical value of different diagnostic categories. *Epilepsia* 1996;37:1051–9..
10. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology* 2000;55:1106–9.
11. Wolf J, ed. *Epileptic seizures and syndromes*. London. John Libbey & Co. Ltd, 1994.
12. Durner M, Zhou G, Fu D, Abreu P, Shinnar S, Resor SR, et al. Evidence for linkage of adolescent-onset idiopathic generalized epilepsies to chromosome 8 and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1999;64:1411.
13. Sander T, Hildmann T, Kretz R, Furst R, Sailer U, Bauer G, et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997;74:416–21.
14. Durner M, Keddache MA, Tomasini L, Shinnar S, Resor SR, Cohen J, et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol* 2001;49:328–35.
15. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:73–9.
16. Yalçın Ö, Baykan B, Ağan K, et al. An association analysis at 2q36 reveals a new candidate susceptibility gene for juvenile absence epilepsy and/or absence seizures associated with generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 975–983.
17. Meencke HJ, Janz D. The significance of microdysgenesis in primary generalized epilepsy: an answer to the considerations of Lyon and Gastaut. *Epilepsia* 1985; 26: 368–71.
18. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998;121:1661–7.
19. Doose H, Volzke E, Scheffner D. [Verlaufsformen kindlicher epilepsien mit spike wave-absences.] *Arch Psychiatr Nervenkr* 1965;207:394–415.
20. Oller L. [Prospective study of the differences between the syndromes of infantile absence epilepsy and syndromes of juvenile absence epilepsy.] *Rev Neurol* 1996;24:930–6.
21. Panayiotopoulos CP. Absence status epilepticus. In: Gilman S, ed. *Medlink neurology*. San Diego SA: Arbor Publishing Corp, 2009.
22. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia* 1998;39:1265–76.
23. Wasterlain CG, Treiman DM (Eds). *Status epilepticus: mechanisms and management*. Cambridge. MIT Press, 2006.
24. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: Delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008; 49: 642–649.
25. Gelisse P, Serafine A, Velizaroba R, Genton P, Crespel A. Temporal intermittent delta activity: A marker of juvenile absence epilepsy? *Seizure* 2011; 20: 38–41.
26. Di Gennaro G, Quarato PP, Onorati P, et al. Localizing significance of temporal intermittent

- rhythmic delta activity (TIRDA) in drug-resistant focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 70-8.
27. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, Hu F, Moshe S, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: Associations with attention and treatment outcome. *Neurology* 2013; 81: 150-156.
 28. Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Med Child Neuro* 1977; 19:3-8.
 29. Mesa T, López I, Förster J, et al. Consenso chileno de manejo de fármacos antiepilépticos en algunos síndromes electro-clínicos y otras epilepsias en niños y adolescentes. *Rev. Soc. Psiquiatr. Infac. Adolesc.* 2011; 22: 232-274.
 30. Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. Lamotrigine versus Valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45:1049-53.
 31. Sato S, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32:157-163.
 32. Macau MA, M. Centellas MF, De las Heras MV, et al. Long term prognosis of juvenile absence epilepsy. *Neurología.* 2011;26: 193-199.