

Síndrome de Landau-Kleffner

Kathleen Batalla^{1,3}, Perla David^{1,2}, Antonia Mena^{1,2}
kbatalla@gmail.com

ABSTRACT

Landau Kleffner Syndrome was first described by Landau Kleffner and 1957, where six described previously healthy patients develop loss of reception / expression language associated with seizures. The International League Against Epilepsy (ILAE) classifies as an age-dependent epileptic encephalopathy. It is characterized by global or mixed acquired verbal agnosia, aphasia variable evolution and paroxysmal abnormalities EEGcon spike-wave during non-REM sleep in auditory cortical areas, sometimes with seizures and behavioral disorders.

Studies show that aphasia is closely associated with EEG abnormalities, electrical status epilepticus during sleep (ESES) SLK favors a maladaptive plasticity; the non-REM sleep disruption not only prevents new learning but can alter corticalesya developed structures. It has raised a possible role of the thalamus and the reticular activating system (RAS) in developing the SLK and ESES, whose study is crucial.

Recently it has been considered the genetic factor in the continuous spectrum from BECTS, autoimmune CSWS. También LKS and theories, based on the discovery of autoantibodies described.

LandauKleffner Syndrome (SLK) is a rare condition but poses several challenges. Key is early diagnosis as an aggressive early treatment of the disease translates better prognosis. However only the first manifestations pesquisan with EEG, which are non-specific. The treatment is controversial given the limited knowledge of the pathophysiology, at present there is not an effective treatment.^o

Key Words: *Diagnosis, Pathogenesis and Treatment.*

1. Clínica Dávila.

2. Universidad de Los Andes

3. Universidad del Desarrollo

RESUMEN

El Síndrome de Landau Kleffner fue inicialmente descrito por Landau y Kleffner en 1957, donde se describen seis pacientes previamente sanos, desarrollan pérdida de recepción/expresión del lenguaje asociado a crisis epilépticas. La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) la clasifica como una encefalopatía epiléptica edad dependiente. Se caracteriza por agnosia verbal adquirida global o mixta, con afasia de evolución variable y anomalías paroxísticas en el EEGcon espiga-onda durante el sueño no-REM en áreas corticales auditivas, a veces con crisis epilépticas y trastornos de conducta.

Estudios muestran que la afasia está íntimamente asociada a las alteraciones del EEG, el estado epiléptico eléctrico durante el sueño (ESES)del SLK favorece una plasticidad mal adaptativa; la interrupción del sueño no REM no sólo a evita nuevos aprendizajes sino que puede alterar estructuras corticalesya desarrolladas. Se ha planteado un posible rol del tálamo y el Sistema reticular activante (SRA) en el desarrollo del SLK y ESES, cuyo estudio sería fundamental.

Recientemente se ha considerado el factor genético en el espectro del continuo desde BECTS, LKS y CSWS. También se describen teorías autoinmunes, basadas en el descubrimiento de auto-anticuerpos. El Síndrome de LandauKleffner (SLK) es una condición infrecuente pero plantea diversos desafíos. Es clave realizar un diagnóstico precoz dado que un tratamiento agresivo en etapa temprana de la enfermedad traduce mejor pronóstico. Sin embargo sus primeras manifestaciones solo se pesquisan con EEG, las que son inespecíficas. El tratamiento es controvertido dado el escaso conocimiento de la fisiopatología, en la actualidad no se cuenta con un tratamiento eficaz.

El desafío entonces no sólo es en hallar una terapia adecuada en base a la fisiopatología de este cuadro

aún no bien comprendida, sino también en hacer un diagnóstico precoz.

Palabras clave: Diagnóstico, Etiopatogenia y Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Landau Kleffner (SLK), también conocida como agnosia auditiva epiléptica es la más frecuente de las afasias adquiridas en niños³. La Liga internacional contra la Epilepsia (ILAE) la clasifica como una encefalopatía epiléptica⁴ relacionada con la edad, presenta regresión severa del lenguaje, anormalidades electroencefalográficas y que infrecuentemente se asocian a crisis epilépticas⁹. Inicialmente descrito por Landau y Kleffner en 1957 en un reporte de 6 niños sanos que de forma aguda o progresiva presentan pérdida de recepción y/o expresión del lenguaje asociado a anomalías paroxísticas en el electroencefalograma¹⁻²; la publicación de nuevos casos ha ido matizando las características clínicas, electroencefalográficas y evolutivas de este síndrome.

La regresión del lenguaje abarca tanto las habilidades receptivas y expresivas en diversos grados⁵, y las manifestaciones electroencefalográficas iniciales serían las ondas puntas centrotemporales y crisis rolándicas, posteriormente en periodo interictal con espigas parieto-occipitales, temporales posteriores o centrotemporales bilaterales que son más intensas en la fase del sueño No REM, llevando a un modelo de estado epiléptico eléctrico en el sueño.

La etiopatogenia todavía no es plenamente comprendida. Y dado las manifestaciones iniciales pudiera corresponder al grupo de Epilepsia parcial benigna (o Epilepsia Rolándica), epilepsia parcial benigna atípica, síndrome de punta-onda continua del sueño lento o del Síndrome de Landau-Kleffner¹³⁻¹⁴; la búsqueda de la terapia racional para estos niños continúa ampliando el desafío aún más.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Landau Kleffner es una encefalopatía epiléptica edad dependiente (infancia y adolescencia), el inicio de la regresión del lenguaje se presenta en niños entre 18 meses a 13 años (mayoría entre 3 y 7 años), la edad específica de inicio es difícil de evaluar dado la heterogenicidad de crite-

rios de inclusión y por el inicio sub-agudo¹⁰⁻¹²; hasta el 75% de los casos se inicia antes de los 7 años, con una relación hombres a mujeres 2:1^{7,10-12}. Algunos autores describen la incidencia en población entre 5-14 años es de 1/1.000.000⁶. La prevalencia de esta encefalopatía probablemente se subestima, representando alrededor del 1% de la epilepsia infantil⁸, en centros especializados se reportan 1-2 casos por año.

No hay asociación geográfica ni étnica, y se presenta el antecedente familiar de epilepsia en el 12%.

La tardanza diagnóstica se presenta por confusiones con sordera y retrasos del lenguaje y porque los estudios electroencefalográficos rutinarios no incluyen el registro de sueño.

DIAGNOSTICO

Se considera que debe haber indemnidad neurológica previa a la presentación del síndrome, agnosia verbal adquirida global o mixta, anomalías paroxísticas electroencefalográficas (EEG), convulsiones en el 70% de los casos, con trastornos de conducta, regresión autista y evolución variable de la afasia¹⁵⁻¹⁶.

La ILAE la clasifica entre los síndromes electroclínicos como encefalopatía epiléptica. Lo que implica la noción de que la actividad epiléptica en sí misma puede contribuir a producir alteraciones cognitivas y de comportamientos graves, más allá de lo que podría esperarse de la patología subyacente¹⁷.

Respecto a los trastornos lingüísticos

La manifestación más importante del síndrome de Landau-Kleffner es la pérdida del lenguaje receptivo y más tarde del expresivo. La afasia es la primera señal clínica en el 40% de los casos y será el rasgo prominente¹⁵; caracterizado por una regresión progresiva en el lenguaje en la forma de una agnosia verbal auditiva que incluye fallo del reconocimiento semántico de señales acústicas, inicialmente no comprende palabras, con posterior reducción de la expresión espontánea, con pérdida severa en el 90% de los niños, llegando al mutismo en ocasiones²⁰; la agnosia verbal puede ser tan severa y progresar a agnosia de los sonidos no lingüísticos; el trastorno lingüístico es de curso fluctuante con remisiones y exacerbaciones¹⁶.

Seguimientos de largo plazo neurofisiológicos y neuropsicológicos, muestran que la afasia está íntimamente asociada a las alteraciones del EEG con descargas continuas del sueño lento¹⁸⁻¹⁹. Después de un tiempo variable de unos pocos meses a diferentes años, la afasia estabiliza y por lo general mejora antes de la edad adulta.

Aunque el resultado es usualmente peor en el lenguaje que para la epilepsia, menos del 25% de los pacientes con LKS permanecen severamente afásicos luego de la normalización del EEG⁹.

El pronóstico de este síndrome está fuertemente relacionado con la edad de inicio y el lenguaje adquirido previamente, es más, la correlación entre la edad de inicio de regresión lingüística y el resultado final del lenguaje es más alta que la correlación con la edad de inicio de las crisis epilépticas. El resultado suele ser deficiente en los niños que desarrollaron regresión idioma antes de los 5 años, tal como ESES también un importante factor de mal pronóstico, en varios estudios la recuperación completa de la función del lenguaje normal se limita a aquellos en quienes este estado duró menos de 3 años^{9,21-22}.

Pacientes que recuperan satisfactoriamente el nivel del lenguaje, en pruebas de escucha dicótica revelan una extinción contralateral a la corteza temporal, donde se generaron las descargas epilépticas durante el período activo de LKS¹⁸, lo que explica el deterioro en test verbales de memoria a corto plazo, incluso cuando hay buena recuperación lingüística²³⁻²⁵.

Se ha sugerido que la actividad epiléptica continúa en la corteza temporal podría alterar su normal diferenciación para el procesamiento del lenguaje, resultando en una reorganización funcional hemisférica. Este deterioro persiste hasta 10 años después de la recuperación de la afasia epiléptica, presentando asimetrías en las áreas asociativas sugiriendo disfunción permanente en el sistema auditivo verbal, aunque los componentes del área auditiva primaria recuperan su normal latencia y amplitud. La actividad electroencefalograma en LKS¹⁶.

Alteraciones electroencefalográficas y crisis epilépticas

El EEG puede evolucionar a partir desde epilepsias idiopáticas benignas a ESES, observado en

el 50% de los pacientes con LKS, que se asocian con las ausencias atípicas, mioclonos negativos, y los trastornos cognitivos. El EEG típicamente muestra actividad repetitiva, puntas aguda-onda, y espiga-onda de regiones temporal o parietal-occipital^{15,25}. La actividad epiléptica puede preceder a la afasia o presentarse conjuntamente. Un 20-30% de los niños nunca presentarán crisis, pero el EEG siempre será anormal. Este patrón electroencefalográfico se caracteriza por una significativa activación de las descargas epiléptiformes durante el sueño (ESES), que tiende a ser unilateral o claramente lateralizado⁹. Es probable que en los primeros compases de la enfermedad los paroxismos sólo se recojan en registro de sueño³.

Clínicamente, las crisis ocurren en 75% de los pacientes, son poco frecuentes y de buen pronóstico. El inicio es entre 4 y 6 años. Un 20% continúan con crisis epilépticas después de los 10 años, es excepcional la aparición de crisis después de los 15 años¹⁶. Las crisis son principalmente nocturnas y heterogéneas. Destacan las convulsiones motoras focales y CTCG, pero además se describen las ausencias atípicas, automatismos menores, convulsiones atónicas con Generalización secundaria. Convulsiones tónicas son probablemente incompatibles con LKS.

La frecuencia y severidad de las crisis no están determinadas por la gravedad de las anomalías del EEG o del trastorno lingüístico y conductual.

Trastorno cognitivo-conductual

Alteraciones conductuales son comunes al inicio del cuadro (50-70%), el deterioro generalmente es paralelo al deterioro lingüístico, inicialmente pueden estar relacionados con ansiedad del niño con capacidad de comprensión de lo que pasa.

Alteraciones cognitivas y conductuales se presentan en más del 75% de los pacientes con LKS, desde gran hiperactividad y déficit de atención, que son comunes, con progresión a la desinhibición severa y psicosis en raras ocasiones; hasta síntomas claros de regresión autista^{16,20}. La gravedad relativa de los problemas lingüísticos, conductuales y cognitivos puede variar con el tiempo en el mismo niño y entre los niños.

Estudios de seguimiento a largo plazo han demos-

trado que LKS no siempre se asocia con el deterioro intelectual, y que de hecho presente un CI, en test no verbales, normal e incluso alto³.

Trastornos de la memoria son comunes, porque las descargas continuas en el sueño no permiten la consolidación de la memoria^{9, 26-28}.

ETIOPATOGENIA: NEUROBIOLOGIA DE SLK

El síndrome Landau-Kleffner, se caracteriza por espiga-onda durante el sueño no-REM en las áreas corticales auditivas^{9, 27}. El trastorno comienza y finaliza a casi el mismo tiempo que los períodos críticos del desarrollo se inician y terminan. (Hubel, Wiesel)11-14. El estado epiléptico eléctrico durante el sueño favorece una plasticidad mal adaptativa. La interrupción del sueño no REM no sólo evita nuevos aprendizajes, sino que puede alterar estructuras corticales desarrolladas. La pérdida de la estimulación fisiológica cortical en período temprano resulta en cambio anatómico, ampliando la respuesta del territorio sano y disminuyendo el deprivado, con un reordenamiento del circuito tálamo-cortical. La estructura del cerebro al final del período crítico queda sellada por el resto de la vida del niño. Los períodos crítico corticales se desarrollan con diferentes cursos de tiempo; en el contexto de ESES, importa la dominancia hemisférica y la edad, ya que define la ventana terapéutica durante el cual el tratamiento puede minimizar la afasia. Aunque el rango de edad exacta que comprende el período crítico del lenguaje se debate^(23, 24 25), la mayoría de los casos se diagnostican en el pico las edades del desarrollo del lenguaje (menores de 7 años). El cese de las crisis electrográficas es menos precisa, pero la resolución típica es en la adolescencia. Destacando que a mayor edad de inicio de la enfermedad mejor el resultado²⁷ consistente con la plasticidad más débil.

No está claro si los cambios neuronales o moleculares que terminan el período crítico también finalizan la actividad epiléptica electroencefalográfica, o si las convulsiones se detienen por alguna otra razón no relacionada. En LKS, la función del lenguaje se pierde a pesar de que la capacidad del cerebro, en teoría, podría cambiar dominancia hemisférica o redistribuir las funciones a través de diferentes áreas corticales.

Esto sostiene que la actividad eléctrica anormal en las áreas del lenguaje por si sola no podría causar pérdida del lenguaje, sino que el efecto ESES en los

circuitos activados (quizás a través de un efecto sobre poda dendríticas) la que evita la redistribución de la función a la otra área cortical.

Espigas Interictales (EI): Existe una amplia literatura que muestra que convulsiones recurrentes en el cerebro en desarrollo resultan a largo plazo en consecuencias adversas. Las EI interfieren la función de la memoria en el hipocampo durante los períodos críticos, con disminución del recuento de células hipocampales. Una crisis puede resultar en un deterioro transitorio, sin embargo las EI alteran específicamente los circuitos neuronales, especialmente cuando se presenta el estímulo, correspondiente a la fase de codificación de la tarea. Habiendo deterioros cognitivos que preceden a la epilepsia como en SLK. Incluso si el habla se recupera paralela al EEG esto no prueba que la actividad epileptiforme provoca la afasia, mas bien es posible que la disminución actividad epileptiforme y la recuperación del habla simplemente refleja la resolución de lesiones a las áreas del lenguaje.

El papel del sueño en período crítico de plasticidad

Puede ser sorprendente que la anormal actividad eléctrica nocturna tenga efectos tan devastadores en los procesos que se aprenden y se utilizan durante la vigilia. En adultos la privación sueño impide la consolidación de recuerdos³¹. Se encontró que el recuerdo de los niños con ESES empeoraba después de dormir en lugar de mejorar. En un paciente tratado con esteroides, con detención de la actividad eléctrica anormal durante la noche, la consolidación de la memoria dependiente del sueño regresó. El déficit de lenguaje observado representa problemas de discriminación auditivo fonológico³³, debido a la reorganización fundamental de la estructura cortical durante los períodos críticos auditivos o del lenguaje, comprometiendo la consolidación de la memoria declarativa, necesaria para adquirir nuevo vocabulario en el día a día (Urbain et al). La cantidad de plasticidad durante el sueño varía linealmente con la cantidad de sueño no-REM.

La organización cortical permiten la respuesta de los circuitos neuronales de manera efectiva al medio ambiente con selectividad focal de la corteza, Tassinari y Rubboli propusieron que la interrupción focal del sueño onda lenta podría ser la base del deterioro de la función cognitiva en pacientes con

ESES. Por ej. el aumento de actividad delta-gama se correlaciona con el aprendizaje espacial (corteza parietal) y temporal, sólo evidente en la noche después de aprender una tarea³⁵. La interrupción en las áreas auditivas de la corteza parece impedir el normal desarrollo de los circuitos de reconocimiento de fonemas, lo que lleva a la agnosia auditiva (ref).

Deterioro después del desarrollo inicial

La definición de esta epilepsia incluye la pérdida de la función después de haberla adquirido. Esto parece contradictorio dado el vasto potencial de adaptación del cerebro joven. Se explicaría por el compromiso de los mecanismos de plasticidad normal, apareciendo nuevas correlaciones no funcionales en la actividad neuronal, y la arquitectura cortical que se desarrollaría no sería adaptada al entorno sensorial real presente durante vigilia.

Un posible papel de tálamo en SLK y ESES

Identificar el origen de las descargas punta-onda es fundamental para el desarrollo de tratamientos. Monteiro et al.⁴³ y Guzzetta et al.⁴⁴ propusieron que los daños en el tálamo podrían ser la razón de actividad punta-onda continua que se produce durante el sueño, basado en la similitud de la actividad eléctrica desarrollada en pacientes con daño talámico y encontrada en los animales de experimentación que carecen de un tálamo, incluso en ausencia de daño cortical.

La fisiología del tálamo en la retransmisión de información

El tálamo juega un papel central en la regulación cortical actividad mediante la determinación de cuándo y cuánta información se transmite a la corteza cerebral. Las neuronas del Tálamo, se cree, funcionan en un modo tónico en el estado de vigilia (o atención) y un modo de disparo en el sueño (o falta de atención).^{50,51} En el modo de tónico, las neuronas de relevo modulan su tasa de disparo fielmente basado en el estímulo que reciben. En el modo de disparo, la neurona relevo está generalmente en silencio (hiperpolarizadas), a menos que se presente un fuerte estímulo, entonces dispara una ráfaga corta rápida de potenciales de acción en respuesta a un estímulo repentino e intenso para "despertar" su objetivo cortical.

El Sistema Reticular activador (SRA) como un posible locus de patología.

¿Por qué la ausencia de actividad normal del tálamo convertiría a la corteza en epileptógena?. Durante el sueño normal de ondas lentas, las neuronas del tálamo se mantienen hiperpolarizadas por la actividad de la SRA. La actividad epileptiforme en sueño impide que las descargas tálamo-cortical activen la corteza Guzzetta et al.⁴⁴.

Se ha observado que daños locales de un núcleo relevo o de SRA, podrían resultar en la disfunción localizada durante el sueño en el circuito mediada por el núcleo específico, llano. Así el daño a la SRA adyacente al núcleo geniculado medial, podría causar interrupción del sueño en relación al sistema auditivo, causando potencialmente los síntomas de LKS.

Circuitos del desarrollo y la expresión del receptor

Entre los factores probables que podrían determinar epileptogenicidad esta la expresión regulada por el desarrollo de receptores de excitación e inhibición de los canales iónicos en el neocórtex. Los canales de expresión inhibitoria aumenta durante el período crítico, con supresión de la actividad espontánea, permitiendo que la actividad cortical estímulo inducida de forma a las conexiones corticales⁶⁰. Estos canales parecen mediar la plasticidad sueño-dependiente; 61 por lo que su regulación es fundamental para las funciones perturbadas por ESES.

ETIOLOGÍA

La etiología de este síndrome se desconoce, aunque los casos idiopáticos pueden sugerir una predisposición genética.

Las lesiones estructurales son extremadamente infrecuentes, y no ha sido demostrada la relación con las manifestaciones clínicas²⁹ aunque hay casos descritos asociados a las infecciones del SNC, tumores de localización temporal, traumatismo craneal, y enfermedad desmielinizante inflamatoria³.

Se han postulado participación genética y autoinmune, pero aún está lejos de demostrarse³⁰.

Factores genéticos

Recientemente se ha considerado el factor genético en el espectro del continuo desde BECTS, LKS y CSWS, en que diversos autores³⁰ (Tassinari et al., 2000; Nickels & Wirrell, 2008); entre otros encuentran historia familiar de epilepsia tres veces mayor en los con evolución espigas continuas del sueño.

La alta proporción de trastornos del lenguaje reportados en parientes de pacientes con afasias adquiridas es de interés, como lo describió Lesca et al 2012³⁰, el mayor estudio genético respecto a LKS o ECSWS, donde encontró que el 45% de los paciente con LKS o ECSWS tenían historia familiar de crisis febriles, epilepsia o alteraciones cognitivas, del lenguaje y lectura. Esta observación clave pone de relieve la contribución genética probable de estos fenotipos complejos y superpuestos.

En este mismo estudio se demuestra la heterogeneidad genética de SLK o ECSWS, se describen algunas lesiones nuevas, que pudieran relacionar LSK, ECSWS, trastornos lingüísticos, y trastornos cognitivos. Alteraciones genéticas heredada de interés potencial se enumeran en las tablas (Tablas 1 y 2)³⁰. Pero la implicación fisiopatológica de tales eventos genómicos heredados aún no ha sido demostrada³⁰.

Se estudió la base genética del síndrome de Landau-Kleffner (LKS) en una cohorte de gemelos monocigóticos discordantes dos (MZ) pares de gemelos y 11 casos aislados. Se identificó una sola mutación en el gen GRIN2A, en el sitio de unión del glutamato.

Factores autoinmunidad

Al realizar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se evidencia una respuesta clínica y electroencefalográfica transitoria. Antes del tratamiento con inmunoglobulina puede haber un índice de IgG elevado en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero el examen del LCR no muestra signos de infección del sistema nervioso central²⁰.

Teorías autoinmunes se han descrito, basadas en el descubrimiento de auto-anticuerpos IgG anticerebrales en plasma en un 45% de los niños con SLK frente a 2% de la población sana³¹, también se describe incremento autoanticuerpos IgM anti-

células endoteliales del cerebro en niños con LKS comparación con los controles, hallazgo que comparten niños con autismo, el trastorno desintegrativo infantil y epilepsia^{20,31}.

La autoinmunidad puede también estar implicada en los trastornos del desarrollo neurológico, que incluyen déficits del lenguaje.

Se detectó reacción autoinmune a la mielina en los niños con síndrome de Landau-Kleffner, los autoanticuerpos que reaccionan con el tejido cerebral se han encontrado niños con una variante atípica del síndrome de Landau-Kleffner y autismo en comparación con los controles. Un gen en particular CNTNAP2 (contactina asociado proteinlike, 2), está implicado en la reacción autoinmune a la mielina detectado en los niños con SLK.

NEUROIMÁGENES

Los estudios de neuroimagen son generalmente normales³². Estudios de volumen del cerebro muestran una reducción del área de perisilviana bilateral, correspondiente al área receptiva del lenguaje³³. Todavía no se sabe si esto es una causa o una consecuencia de la actividad epiléptica⁹. Se ha encontrado reducción asimétrica de volumen en el lóbulo temporal izquierdo incluyendo circunvolución de Heschl, plano temporal y giro temporal superior. Esta atrofia en el área de Wernicke es consistente con la pérdida neuronal, gliosis y un mal pronóstico para la recuperación del lenguaje³³.

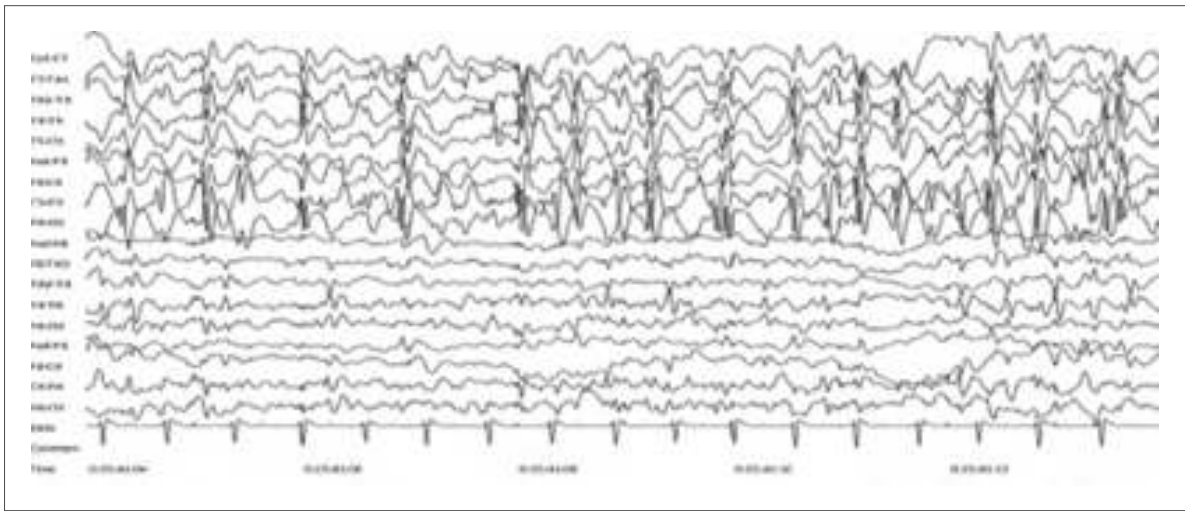
Estudios funcionales por Tomografía Emisión de Fotón único Computarizada (SPECT) y la Tomografía por Emisión de Positrones con 18F-fluorodeoxyglucose (FDG-PET) han revelado consistentemente aumento o disminución de la perfusión temporo-parietal dependiendo del momento clínico del estudio³³. El FDG - PET en LKS presentan un metabolismo más alto del manto cortical al contrario de las estructuras subcorticales, tálamo y anomalías restringidas a regiones focales corticales; esto sugeriría un circuito cortico-talámico inhibido.

Anomalías en la SPECT y PETSCAN muestra una fuerte evidencia a favor de la disfunción cerebral focal, que implica la corteza temporal durante la fase activa de la enfermedad. El hipermetabolismo se encuentra en las zonas topográficas donde las descargas punta-onda son predominantes⁹. Las al-

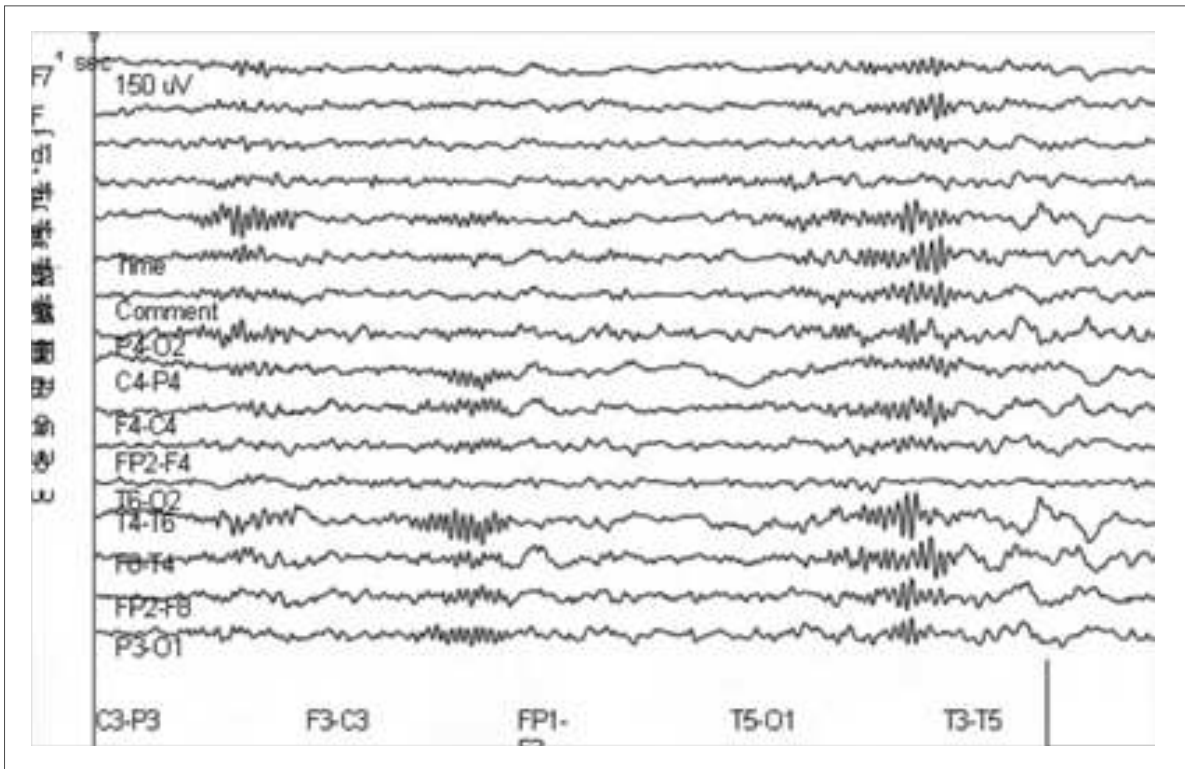
teraciones dependen de si el estudio se ha realizado durante la fase activa de-punta-onda o en reposo. Se observa aumenta el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo durante las convulsiones clínicas y declina interictalmente y durante la fase de recuperación de la Encefalopatía. Durante las crisis electrográficas, el flujo sanguíneo cerebral y el me-

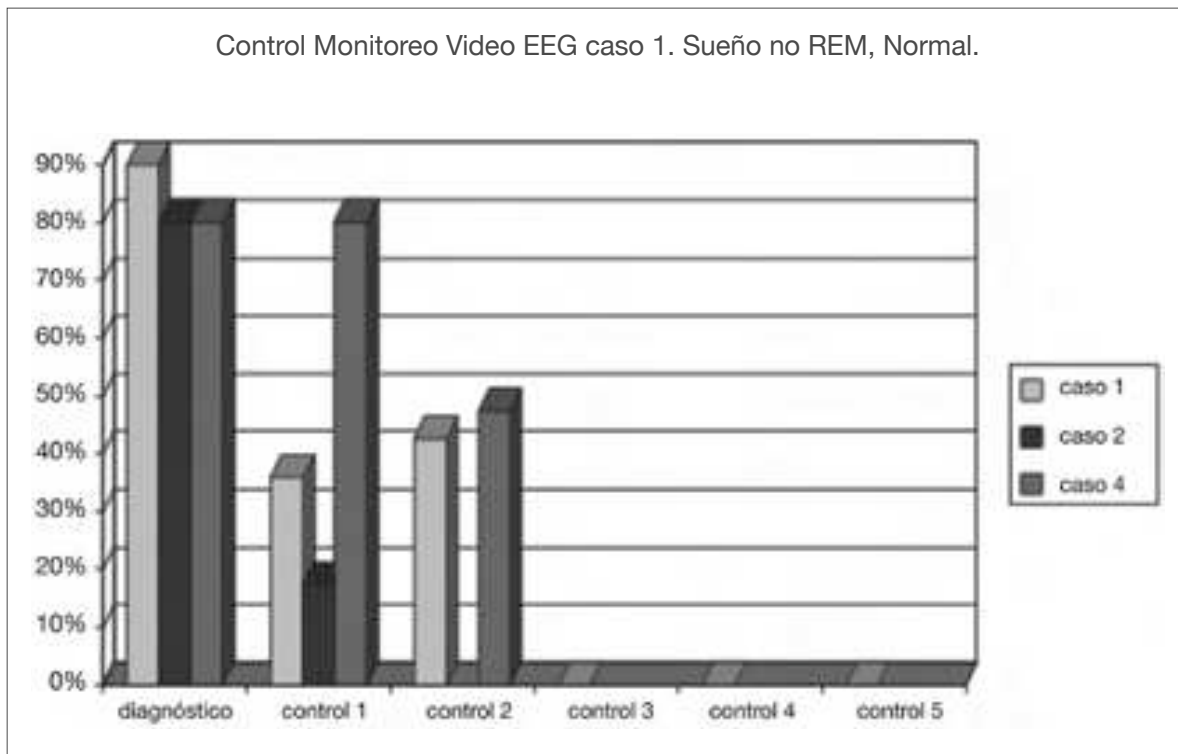
tabolismo pueden aumentar o disminuir, lo cual está posiblemente relacionado con la etapa de la evolución o la gravedad del trastorno. La transformación de un área previamente hipermetabólica a uno hipometabólico sugiere daño perdurable en la región afectada³².

Electroencefalograma



EEG caso 4: Abundante actividad irritativa en forma de punta y punta onda, de gran amplitud en regiones témporo-central izquierda y témporo-central derecha, sincrónicas e independientes, durante sueño y vigilia.





Estudios de seguimiento longitudinal de 8,2 a 10,8 años, con de resonancia Magnética funcional asociada a pruebas neuropsicológicas y EEG 24 horas, han demostrado reorganización cerebral de la representación de lenguaje en niños con epilepsia benigna con puntas centro-temporales (BECTS) que evoluciona a síndrome de Landau-Kleffner (LKS) y que luego revierte a BECTS.

PRONÓSTICO

Durante el periodo de la enfermedad las crisis epilépticas son de fácil control, no así las alteraciones al EEG. Las crisis epilépticas y alteraciones EEG remiten alrededor de los 15 años, espontáneamente; junto con esto mejoran gradualmente el lenguaje y las alteraciones neuropsicológicas.

Se ha visto que los pacientes afectos del síndrome de Landau-Kleffner de larga evolución tienen un pronóstico muy desfavorable en relación con la recuperación del lenguaje, solo el 50% de los pacientes logran vivir una vida relativamente normal, con 10-20% que logran recuperación completa, el otro 50% queda con secuelas que hasta en un 25% son graves. Algunos autores opinan que el intervalo evolutivo con la posibilidad de que el problema sea reversible es inferior a 3 años.

Esta situación ha llevado a plantear actitudes agresivas en aquellos pacientes que llevan una evolución prolongada, y los han sometido a transecciones subpiales múltiples del córtex cerebral involucrado, los resultados han sido alentadores, tanto en la evolución del lenguaje como en el control del trazado EEG de sueño, con desaparición del POCS. Según series relativamente largas, habida cuenta de lo excepcional del problema, el resultado es favorable, y se insiste en la necesidad de una intervención temprana para un mejor pronóstico.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El tratamiento es controvertido, más aún dado su fisiopatología no se comprende en su totalidad y no se cuenta con un tratamiento eficaz.

Las bases del tratamiento actual se sustentan en controlar la descargas epileptiformes, suponiendo éstas pudieran ser responsables no sólo de las crisis epilépticas, sino también del resto de las manifestaciones clínicas, como el tr. Neurolingüístico; y en el tratamiento de los trastornos neuropsicológicos y lingüísticos resultantes.

Los tratamientos utilizados de forma empírica abarcan: Fármacos antiepilépticos, corticoides, ACTH,

Table I. List of CNVs detected in CSWSS and LKS patients and related with epileptic, autism spectrum, cognitive and/or speech and language disorders

Patient (gender)	Diagnosis	Chromosomal location coordinates (nt, build37)	Size (kb)	CNV type (inheritance)	Gene content. ^a	Relationship of CNV/gene with (Reference)
De novo CNVs						
1=1813 (M)	i-CSWSS	14q21.3,Chr14:47592578-47662394	70	Loss (de novo)	MDGA2 (part)	ASD (Bucan et al., 2009)
EA85 (F)	LKS-woESES	16p13.2,Chr16:10246239-10354862	109	Loss (de novo)	GRINZA (part)	RE, EE, ESES-like (Endele et al, 2010; Reutlinger et al, 2010)
DZ52(F)	i-CSWSS	16q23.3,Chr16:83599498-83857382	258	Loss (de novo)	CDHI3 (part),HSBPI	SLI(SLI Consortium, 2004)
Possibly de novo CNVs						
DY34 (M) ^b	s-CSWSS	22q13.32-33,Chr22:49346697-51219009	1,872	Loss (absent in mother)	SHANK3, HDAC10, PLXNB2 (+37 additional genes) ^b	ASD, SPI (Durand et al., 2007)
EC08 (F)	i-CSWSS	10q21.3,Chr10:68438375-68506557	68	Loss (ND)	CTNNA3 (Intronic)	AZD (Myashita et al., 2007)
DX94 (F)	s-CSWSS	13q21.2,Chr 13:60419603-60647521	228	Loss (ND)	DIAPH3 (part)	ASD (Vorstman et al, 2011)
Inherited CNVs. unreported previously						
DZ77 (M)	i-CSWSS	Sp14.1,Chr5:28634980-28837425	202	Loss (Pat)	Between CDH9 and CDH6	ASD (Ma et al., 2009; Wang et al, 2009)
EB99 (F)	i-CSWSS	10q21.3,Chr10:68251535-68496866	245	Loss (Mat)	CTNNA3 (part)	AZD (Myashita et al., 2007)
EA25 (M)	i-CSWSS	10q21.3,Chr 10:68550481-68668009	118	Loss (Mat)	CTNNA3 (intronic)	AZD (Myashita et al., 2007)
10A603 (M)	i-CSWSS	20p12.1,Chr20:14491297-14591133	100	Loss (Pat)	MACROD2 (intronic)	ASD (Anney et al., 2010)
3-19 (F)	LKS-wiESES	1q44,Chr1:245320978-245410054	89	Gain (Mat)	KIF268 (intronic)	SPI, ESZ (Calebe et al., 2010)
7-1514 (M)	i-CSWSS	3q28-q29,Chr3:192067520-192122231	54	Gain (Mat)	FGFI2 (part)	ASD, SLI (Kwasnicka-Crawford et al., 2005)
7-1514 (M)	i-CSWSS	3q29,Chr3:192212953-192352465	139	Gain (Pat)	PGFI 2 (part)	
7-1514 (M)	i-CSWSS	3q29,Chr3:192870621-193385022	514	Gain (Mat)	HRASLS, ATP13A5, ATP13A4, OPA1 (part)	
12-522 (M)	LKS-woESES	20p12.1,Chr20:14395797-14464507	69	Gain (Pat)	MACROD2 (intronic)	ASD (Anney et al., 2010)
EA85 (F)	LKS-woESES	20q13.3,Chr20:60015337-60078775	63	Loss (Pat)	CDH4 (intronic)	CDH4: cadherin
Inherited CNVs, previously known						
DZ29 (M)	LKS-wiESES	10q21.3,Chr10:68087319-68110043	23	Loss (Mat)	CTNNA3 (intronic)	AZD (Myashita et al., 2007)
12-522 (M)	LKS-woESES	7q35,Chr7:146226258-146254837	29	Gain (Mat)	CNTNAP2 (intronic)	ASD, ESZ, SLI, SCZ; FOXP2 target (Vernes et al., 2008; Peñagarikano et al., 2011)

ESES, electrical status epilepticus during low-wave sleep; CSWSS, continuous spike and waves during slow-wave sleep syndrome (i: idiopathic, s: symptomatic); LKS, Landau-Kleffner syndrome; LKS-wiESES, LKS with electrical status epilepticus during slow-wave sleep; LKS-woESES, LKS without electrical status epilepticus during slow-wave sleep; EE, epileptic elcephalopathy; RE, rolandic epilepsy; ESZ, epileptic seizures; ASD, autism spectrum disorder; AZD, Alzheimer's disease; SLI, specific language impairment; SPI, speech impairment; ADHD, attention-deficithyperactivity disorder; SCZ, schizophrenia; CNV, copy number variation; nt, nucleotide; kb, kilobase; Chr, chromosome; part, partial deletion or duplication; ND, not determined; Pat, paternally inherited; Mat, maternally inherited. All events including truncating deletions concerned coding sequences within the corresponding genes. F, female; M, male. Chromosomal locations are given according to the February 2009 human reference sequence (build37) (<http://genome.ucsc.edu>).

^a Genes are listed according to their chromosomal location from ptel (telomere of short arm) to qtel (telomere of long arm).

^b Unaffected mother not carrier, unaffected father not tested; the very large size of the deletion and the large number of genes contained within strongly indicates de novo origin.

Table 2. List of other rare CNVs of interest detected in CSWSS and LKS patients

<i>Patient (gender)</i>	<i>Diagnosis</i>	<i>Chromosomal location coordinates (nt, build37)</i>	<i>Size (kb)</i>	<i>CNV type (inheritance)</i>	<i>Gene content.^a</i>	<i>Comment (Reference)</i>
De novo CNVs						
4-914 (M)	i-CSWSS	8p23.1,Chr8:9598226-10787792	1,189	Loss (de novo)	TNKS (part), MR124-1,MSRA,PRSS55, RPILI, SOX7, PINOCI, XKR6 (part)	MIR124-1: micro RNA involved in neuronal differentiation (Yoo et al., 2011)
025a (M)	i-CSWSS	8q21,Chr8:89102084-89398298	296	Loss (de novo)	MMP16 (part)	MMP16: matrix metalloproteinase
CNVs, undetermined whether de novo or inherited						
029a (M)	i-CSWSS	1q25.3,Chr1:183594532-183820790	226	Gain (absent in the mother)	ARPCS, APOBEC4, RGLI (part)	-
029a (M)	i-CSWSS	3q25,Chr3:158183313-158296641	113	Loss (absent in the mother)	RSRC1 (part), MLFI (part)	-
DX94 (F)	s-CSWSS	3q26.32-33,Chr3:178969064-179150965	182	Gain (absent in the mother)	KONMB3 (part) ZNF639, MFNI, GNB4 (part)	KCNMB3: potassium channel subunit
DV95 (F)	i-CSWSS	Xp22.12,ChrX:21523673-21558329	35	Loss (Parents not available)	CNKSR2 (part)	-
Inherited CNVs, unreported previously						
09A1613 (M)	i-CSWSS	3q25,Chr3:154395454-154788305	393	Loss (Pat)	MME (part)	MME: enkephalinase
1-1813 (M)	i-CSWSS	5q11.2,Chr5:58571292-58745139	174	Loss (Pat)	PDE4D (intronic)	-
DY14 (M)	LKS-wiESES	6q27,Chr6:167355901-167373534	18	Loss (Mat)	RNASET2 (part)	RNASET2: autosomal recessive leucoencephalography (Henncke et al., 2009)
13-13 (M)	i-CSWSS	7q22,Chr7:107214193-107262539	48	Loss (Mat)	DUS4L (part),BCAP29 (part)	-
13-19 (M)	i-CSWSS	8p22,Chr8:14553553-14572370	19	Loss (Mat)	SGCZ (intronic)	SGCZ: sarcoglycan, zeta
ED31 (M)	s-CSWSS	8q22.3,Chr8:102849359-102868211	19	Loss (Pat)	NCALD (intronic)	NCALD: neuronal calcium sensor neurocalcin delta: EF-hand calcium binding domain
4-52 (M)	i-CSWSS	1p21.2-21.1,Chr1:102123099-103099662	977	Gain (Mat)	OLMF3	OLMF3: downstream target of PAX6
003a (M)	i-CSWSS	3p11.2,Chr3:87917810-8877883	29	Gain (Mat)	HTRIF, CGGBPI,ZNF654,C3orf38	HTRIF: serotonin receptor
016a (M)	s-CSWSS	3q29,Chr3:194088557-194130145	217	Gain (Mat)	LRRCL5 (part),GPS,ATPI3A3, LOC100131551	Neighboring ATPI3A4: ASD, SLI (Kwasnicka-Crawford et al., 2005)
3-81 (F)	LKS-wiESES	8q11.23,Chr8:53397126-53808953	412	Gain (Pat)	FAM150A,RBICCI	-
EA85 (F)	LKS-woESES	9p13.2,Chr9:37299058-37451697	153	Gain (Mat)	ZCCHC7 (part), GRHPR, ZBTB5 (part)	-
DY64 (M)	i-CSWSS	10q21.1,Chr10:56034426-56089442	55	Gain (Pat)	PCDH15 (part)	Protocadherin
DY61 (P)	s-CSWSS	14q21.3,Chr14:46524008-47161263	637	Gain (Mat)	RPL10L	RPL10 mutations reported in ASD patients (Klauck et al., 2006)

Continued

inmunoglobulinas intravenosas, y procedimientos quirúrgicos.

Los anticonvulsivantes como el Ácido Valproico, solo o asociado con Clobazam, Etosuximida, y Lamotrigina muestran eficacia transitoria; se recomienda asociación con corticoides, Metilprednisona en pulsos ev. (20mg/kg/día), por 3 días, seguido de Prednisona oral (2mg/kg/día, dosis inicial por 1 mes), luego retiro gradual por 6 meses.

La aplicación de la dieta cetogénica y el tratamiento quirúrgico con múltiples transecciones subpiales^{30,35}, tienen resultados variables. Actualmente, los corticosteroides, hormona corticotropina (ACTH) son la terapia más utilizada, habiéndose ensayado con inmunoglobulinas con resultados también variables.

Se recomienda evitar el uso de Carbamazepina, Oxcarbazepina, Fenitoina y fenobarbital por su asociación a exacerbaciones de la actividad epileptiforme durante el sueño, facilitando la aparición de ESES y el déficit neuropsicológico.

Respecto al tratamiento no farmacológicos no existen trabajos específicos acerca de tratamientos multidisciplinarios en pacientes con SLK y sus resultados en el trastorno neuropsicológicos, conductuales y lingüísticos. Pero la experiencia en otras patologías que comprometen estos trastornos y estudios en pacientes con afasia, de múltiples causas, avalan lo que un abordaje multidisciplinario hace para lograr el resultado más óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957;7:523-530.
2. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. Review article. Smith MC, et al. *J Clin Neurophysiol*. 2003.
3. M. Nieto-Barrera. Afasias adquiridas: síndrome de Landau-Kleffner y otros.
4. The Organization of the Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology Ingrid E Scheffer, Samuel F Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Solomon L Moshe, Douglas Nordli, Yue-Hua Zhang, Sameer M Zuberi.
5. Anne Marie Tharpe*, Barbara J. Olson F. Landau-Kleffner Syndrome: Acquired Epileptic Aphasia in Children.
6. Epidemiological study of Landau-Kleffner syndrome (LKS) in Japan. Kaga M1, Inagaki M2, Ohta R2.
7. Beaumanoir A. Le syndrome de Landau-Kleffner. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 2 ème edn. London: John Libbey; 1992. p. 231-44.
8. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. Review article. Hughes JR, et al. *Epilepsy Behav*. 2011.
9. Electrical Status Epilepticus in Sleep : Clinical Presentation and Pathophysiology Iván Sánchez Fernández MD a,b,1, Tobias Loddenkemper MD a,1, Jurriaan M. Peters MD a, Sanjeev V. Kothare MD.
10. Bureau M. Outstanding cases of CSWS and LKS: Analysis of the data sheets provided by the participants. In: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna L, Mira L, Tassinari CA, editors. *Continuous spikes and waves during slow sleep*. London: John Libbey; 1995. p. 213 e6.
11. Yan Liu X, Wong V. Spectrum of epileptic syndromes with electrical status epilepticus during sleep in children. *Pediatr Neurol*. 2000;22:371-9.
12. Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, et al. Landau-Kleffner syndrome: Sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol*. 2000; 111(Suppl. 2):S87 e93.
13. Fejerman N, Caraballo R, Dalla Bernardina B. Evoluciones atípicas de las epilepsias focales benignas de la niñez. En Fejerman N, Caraballo R, eds.
14. Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 175-208.
15. Lúcia H. Coutinho dos Santos¹, Sérgio A Antoniuk¹, Marcelo Rodrigues², Sílvio Bruno², Isac Bruck¹. Landau-Kleffner Syndrome: Study of four cases. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60(2-A):239-241
16. Landau-Kleffner syndrome. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. C. P. Panayiotopoulos.

17. Terminología y conceptos revisados para la Organización de Crisis y Epilepsias: Informe de la Comisión de la ILAE sobre clasificación y terminología, 2005-2009 Anne T. Berg, Samuel F. Berkovic, Martin J. Brodie, Jeffrey Buchhalter, J. Helen Cross, Walter van Emde Boas, Jerome Engel, Jacqueline French, Tracy A. Glauser, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshe, Douglas Nordli, Perrine Plouin, and Ingrid E. Scheffer.
18. Marie-Noëlle Metz-Lutz and Melissa Filippini. Neuropsychological Findings in Rolandic Epilepsy and Landau-Kleffner Syndrome *Epilepsia*, 47(Suppl. 2):71-75, 2006.
19. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN, et al. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. *Brain* 1995;118:1492-520.
20. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep Lotte Nieuwenhuis a,*,1 , Joost Nicolai b,1.
21. Robinson R, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner Syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med. Child Neurol* 2001; 43:243-7.
22. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoepfner TJ, de ToledoMorrell L, Pierre-Louis SJ, et al. Landau-Kleffner syndrome: treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995; 118:1529-46.
23. Metz-Lutz MN, de Saint Martin A, Hirsch E, et al. Auditory verbal processing following Landau and Kleffner syndrome. *Brain Lang* 1996; 55:147-50.
24. Metz-Lutz MN, De Saint Martin A, Hirsch E, et al. Impairments in auditory verbal processing and dichotic listening after recovery of epilepsy in Landau and Kleffner syndrome. *Brain Cogn* 1999;40:193-7.
25. Aicardi J. El síndrome de Landau-Kleffner. *Rev Neurol* 1999;29:380-385.
26. Las evoluciones atípicas de la epilepsia rolandica son complicaciones predecibles Gabriela Pesántez-Ríos, Antonio Martínez-Bermejo, Joaquín Arcas, Milagros Merino-Andreu, Arturo Ugalde-Canitrot.
27. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006;8:504 e15.
28. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 2010;11:114 e26.
29. Loddenkemper T, Sánchez Fernández I, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:154 e64.
30. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: Genomic dissection makes the link with autism Gaetan Lesca, Gabrielle Rudolf, Audrey Labalme, Edouard Hirsch, Alexis Arzimanoglou, Pierre Genton, Jacques Motte, Anne de Saint Martin, Maria-Paola Valenti, Clotilde Boulay, Julitta De Bellescize, Pascale Ke'ó-Kosal, Nadia Boutry-Kryza, Patrick Edery, Damien Sanlaville, and Pierre Szepe-towski.
31. Connolly AM, Chez MG, Pestronk A, Arnold ST, Mehta S, Deuel RK. Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurologic disorders. *J Pediatr* 1999; 134:607-13.
32. Loddenkemper T, Sánchez Fernández I, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:154 e64.
33. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Duffy FH, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004;63:1289 e92.
34. Intervención multidisciplinar en afasias. Raúl Villodre Campos y Amparo Morant Gimeno. Instituto de Neuro-rehabilitación y afasia, INIA NEURAL, Valencia.
35. Epileptic Disord 2012; 14 (1): 1-11 Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. Pierangelo Veggiotti, Maria Carmela Pera, Federica Teutonico, Daniela Brazzo, Umberto Ballowin, Carlo Alberto Tassinari.