

Encefalopatía epiléptica de Punta-Onda continua durante el sueño lento

Daphne Ribera (1), Loreto Ríos (2)

(1) Hospital Naval Talcahuano-CEN

(2) LICHE-Centro Epilepsia CLC

Email: drriberab@hotmail.com

Abstract

Partial epilepsy continuous spike-wave during slow sleep (CSWS, or EPOCS ESES) was described in 1971 by Patry, Lyagoubi and Tassinari, and then named by the ILAE in 1989. It is included among the epilepsies and syndromes undetermined whether focal or generalized is, with the following definition: Epilepsy with continuous spike-wave during slow sleep results from the association of various seizure types, partial or widespread (unilateral or bilateral clonus, tonic-clonic, absences, motor partial seizures, complex partial crisis and akinetic seizures), which occur during sleep, and atypical absences in vigil. Tonic seizures never occur.

The characteristic pattern of EEG spike and wave is continuous and diffuse during slow wave sleep, which occupy a 85-100% of the track, and persisting in three or more records for a period of at least a month, which can be identified after crises occur. It lasts months to years.

Despite the usual benign evolution of the crisis, the prognosis is guarded by the appearance of neuropsychological conditions (in the form of global or selective cognitive regression, regression in the IC, disorientation, and especially language dysfunction) behavioral changes and motor impairment (in the form of ataxia, dyspraxia, dystonia, unilateral deficit, or acquired epileptiform opercular syndrome, a condition characterized by dysfunction orofaciolingual, with dysarthria and weakness of facial muscles and tongue), possibly related to the pattern Status epilepticus, and is a key feature of this syndrome. Disorder is limited by age and self-limited, where the architecture of sleep is always normal.

Resumen

La epilepsia parcial de punta-onda continua durante

el sueño lento (CSWS, ESES o EPOCS) fue descrita en 1971, por Patry, Lyagoubi y Tassinari, y luego denominada así por la ILAE en 1989. Está incluida entre las epilepsias y síndromes indeterminados sobre si son focales o generalizados.

Definición: la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento resulta de la asociación de varios tipos de crisis, parciales o generalizadas (crisis clónicas unilaterales o bilaterales, crisis tónico-clónicas, ausencias, crisis parciales motoras, crisis complejas parciales y crisis acinéticas), que ocurren durante el sueño, y ausencias atípicas en vigilia. Nunca ocurren crisis tónicas.

Patrón electroencefalográfico. El patrón característico del EEG consiste en puntas-onda continuas y difusas durante el sueño de onda lenta, que ocupan de un 85-100% del trazado, y persistiendo en tres o más registros por un período de al menos un mes, que se puede identificar luego de que ocurran las crisis. La duración del cuadro es de meses a años.

A pesar de la usual benigna evolución de las crisis, el pronóstico es reservado, por la aparición de afectaciones neuropsicológicas (en forma de regresiones cognitivas globales o selectivas; regresiones en el CI, desorientación temporo-espacial, y sobre todo, disfunción del lenguaje), cambios conductuales y deterioro motor (en forma de ataxia, dispraxia, distonía, déficit unilateral, o síndrome opercular epileptiforme adquirido, condición caracterizada por una disfunción orofaciolingual, con disartria y debilidad de los músculos faciales y linguales), posiblemente relacionados con el patrón de status epiléptico y que es una característica clave de este síndrome. Es un trastorno limitado por la edad y autolimitado, donde la arquitectura del sueño es siempre normal.

Introducción

La primera descripción del status subclínico eléc-

trico epiléptico inducido durante el sueño en niños data de 1971, cuando Patry, Lyagoubi y Tassinari describieron en 6 niños un registro encefalográfico peculiar, ocurriendo casi continuamente durante el sueño lento (NREM), caracterizado por aparentes subclínicas espiga-ondas (SW) por una longitud de tiempo variable (meses a años). Cinco de los 6 niños eran mentalmente retrasados y dos de ellos fallaron en adquirir el habla. Unos años después, fueron introducidos los términos “Encefalopatía relacionada al status eléctrico durante el sueño” y “status eléctrico epiléptico durante el sueño lento”. En 1977, con Roger y Dravet, fueron reportados casos adicionales y propusieron que el SES era el responsable de la conducta psicótica y deterioro mental.

El término “puntas-ondas continuas durante el sueño lento” (CSWS), fue propuesto y más tarde adoptado por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia en 1989. Recientemente usamos el término status epiléptico durante el sueño (SES) para indicar el sueño relacionado al patrón de puntas-ondas continuas durante el sueño, mientras nos referimos a la discapacidad clínica relacionada con ESES como encefalopatía con ESES o síndrome ESES. El término “punta-onda continuas durante el sueño lento” (CSWS) es usado como sinónimo para ESES.

La activación de descargas epileptiformes durante el sueño que conllevan a un patrón de CSWS fue descrito por Jean Aicardi, en niños que sufrían de un síndrome epiléptico que simulaba ser BECTS (epilepsia benigna con espigas centrotemporales), pero con características atípicas como crisis cortas y frecuentes (ausencias atípicas, mioclonos negativos o positivos) o discapacidad cognitiva. Esta forma atípica de BECTS fue luego caracterizada en la literatura bajo el nombre de “síndrome de pseudo-Lennox”, para demostrar que el hecho que el EEG de sueño mostró una difusión de las descargas epileptiformes sobre todo de la corteza. Esto llevó a la suposición de que algunos casos de epilepsia con CSWS deberían ser clasificados entre los síndromes epilépticos idiopáticos parciales.

Definición

En la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia (1989), la “Epilepsia con CSWS” está incluida entre las epilepsias y síndromes indeterminados sobre si son focales o generalizados, con la

siguiente definición:

“La Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento resulta de la asociación de varios tipos de crisis, parciales o generalizadas, que ocurren durante el sueño, y ausencias atípicas en vigilia. Nunca ocurren crisis tónicas. El patrón característico del EEG consiste en puntas-onda continuas y difusas durante el sueño de onda lenta, que se puede identificar luego de que ocurran las crisis. La duración es de meses a años. A pesar de la usual benigna evolución de las crisis, el pronóstico es reservado, por la aparición de afecciones neuropsicológicas”.

Durante los años, evidencia ha sido propuesta, que demuestra que el deterioro neuropsicológico y/o motor son características prominentes de esta condición, posiblemente relacionada con el patrón de status epiléptico durante el sueño. Estos avances nos han llevado a considerar que la “epilepsia con ESES” es una particular y única encefalopatía epiléptica de la infancia, caracterizada por la asociación de un trastorno epiléptico con una variada regresión neurológica.

La encefalopatía con ESES (o síndrome de ESES), de acuerdo a la proposición de ILAE, puede definirse como un trastorno limitado por la edad y autolimitado, caracterizado por:

1. Epilepsia, con crisis focales y aparentemente generalizadas (crisis clónicas unilaterales o bilaterales, crisis tónico-clónicas, ausencias).
2. Crisis parciales motoras, crisis complejas parciales y crisis acinéticas)
3. Deterioro neuropsicológico en la forma de regresiones cognitivas globales o selectivas
4. Deterioro motor en la forma de ataxia, dispraxia, distonía o déficit unilateral.
5. Descubrimientos típicos del EEG, con un patrón de SW difusa (o más o menos unilaterales o focales) ocurriendo en un 85% del sueño lento y persistiendo en tres o más registros por un período de al menos 1 mes.

La EPOCS es una auténtica encefalopatía epiléptica (EE) en la que la actividad epiléptica contribuye por sí misma al desarrollo de un deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales. Este concepto de EE ligado a la POCS refuerza la idea de que ciertas formas de actividad paroxística epiléptica mantenida, principalmente en las edades críticas del neurodesarrollo, alteran el desarrollo madurativo cerebral y conducen a una afectación grave evolutiva en las

funciones neurocognitivas y conductuales. De forma inherente al desarrollo de este concepto de EE ha surgido la idea de que al suprimir o prevenir el desarrollo de esta actividad epiléptica sostenida se podría mejorar la función cognitiva y conductual de estos niños. Esta premisa es válida siempre y cuando nuestra intervención terapéutica se realice precozmente, antes de que la actividad epiléptica deteriore irreversiblemente el normal proceso madurativo cerebral. Sin embargo, hoy en día, sigue siendo casi imposible saber si el deterioro evolutivo que sufren estos pacientes se debe sólo al efecto deletéreo de la actividad epileptiforme, a la causa que genera la EE, al efecto de los fármacos usados para tratar la epilepsia, o a la combinación de todos estos factores.

Podemos afirmar entonces, que ESES, puede representar una condición peculiar en que la actividad EEG epiléptica anormal ocurriendo casi exclusivamente durante el sueño, por períodos prolongados de tiempo, pueden llevar a un deterioro neuropsicológico y a trastornos conductuales. A veces, alterando los procesos de plasticidad cortical necesarios para el desarrollo normal cognitivo. Estudios posteriores suman evidencia sobre un crucial rol del sueño en mecanismos de neuroplasticidad subyaciendo funciones superiores cognitivas. Ciertamente, parece apropiado, etiquetar a ESES como el “Síndrome de Penélope”. Como en el mito de Penélope, la esposa de Odiseo, lo que es tejido durante el día, es deshecho durante la noche.

Incidencia

En 1989 se reportaron 31 casos en una población de 12.854 pacientes, correspondiendo aproximadamente al 0,5% de todas las epilepsias de la infancia examinadas en este centro. Treinta y un casos han sido observados en el Centro St. Paul de Marsella entre 1968 y 1992. En 1998 en un cohorte de 440 pacientes pediátricos consecutivos con al menos dos crisis, se encontró que la epilepsia con ESES correspondía a un 0,2% de todos los casos, a la vez que 71 nuevos casos fueron reportados en la reunión del síndrome de ESES y trastornos relacionados, que se realizó en Venecia en 1993.

Distribución por sexo

Aunque descripciones previas indicaron que ambos sexos eran igualmente afectados, recientes estudios

en mayores poblaciones mostraron un preponderancia masculina (63%).

Etiología

La causa de CSWS es aún desconocida. En un 30% a un 61% de pacientes con ESES, existen antecedentes personales. Los enfermos pueden presentar un desarrollo psicomotor normal o tener patologías de base de origen pre y post natal como encefalopatías, parálisis cerebral, síndromes hipotónicos y síndromes atáxicos. En distintas revisiones, destacan las MDC (malformaciones del desarrollo cortical) del tipo de la organización neuronal, como es la polimicrogiria; de la proliferación neuronal como displasias corticales; de la migración neuronal como heterotopías neuronales. Lesiones isquémicas en regiones talámicas y quistes porencefálicos.

En 1989 se informó que un 30% de los pacientes con hidrocefalias derivadas, presentan ESES, a diferencia de los pacientes con síndrome de Landau-Kleffner (SLK) quienes la presentan sólo un 3%. Otros autores en 2008 presentaron una serie de 9 pacientes con hidrocefalia y derivativa ventrículo peritoneal que presentan encefalopatía epiléptica con CSWS. En enfermos con ESES, en un 30-60% pueden encontrarse anomalías en neuroimagen. Otros han informado de 18 pacientes con ESES que presentaron polimicrogiria perisilviana.

Se ha descrito una neuroimagen, en 1999, anormal en un 60% de los pacientes, consistente en MDC del tipo polimicrogiria perisilviana, frontoparietal, y displasia temporal izquierda y se han observado alteraciones, en 1995 en examen de neuroimagen funcional como el SPECT, alteraciones de la perfusión cerebral, en base a una disminución de ésta.

El patrón de CSWS puede ser encontrado en síndromes con conocidas deleciones cromosómicas afectando, por ejemplo, la región 15q o el síndrome de Rett.

Antecedentes familiares de epilepsia en pacientes con ESES (incluyendo crisis febriles)

Han sido mencionadas en aproximadamente un 15% de los casos. Sin embargo, no hay estudios involucrando este tipo de epilepsias y el EEG en aparentes miembros de familias sanas. Factores genéticos son particularmente difíciles de definir, siendo que uno

debería tener repetidos registros de EEG de sueño en familiares cercanos durante la infancia para demostrar la presencia de un patrón de CSWS. Hay un informe en gemelos monocigóticos. No llama la atención, la rareza de los casos familiares de ESES. Un reciente reporte de dos familias, caracterizadas por la coexistencia de BECTS y epilepsia criptogénica con ESES en familiares de primer grado, sugieren una posible base genética.

Fisiopatología

ESES o CSWS y LKS son reconocidos en la propuesta de ILAE 2001 (Engel, 2001) como dos síndromes separados con un encabezado en común de Encefalopatías epilépticas en que las anomalías epileptiformes pueden contribuir a una disfunción progresiva. En 1957, Landau y Kleffner sugirieron que “las descargas paroxismales persistentes en tejido cerebral en áreas de lenguaje, generan una ablación funcional de estas áreas”. Su tesis fue reforzada por el hecho que estos niños no tenían la conciencia comprometida como pacientes en el status de “petit mal” y tenían buenos resultados en tests de inteligencia no verbal. Esta hipótesis sugiere que incluso una sola espiga epiléptica pueden llevar, con una precisa especificidad neuroanatómica, a una disrupción transitoria de procesos corticales.

Luego del Simposio de Venecia en 1993, hay evidencia convincente que ESES o el síndrome de CSWS y LKS pueden ser dos caras de la misma moneda. Se ha asegurado que, “la mayoría de la presente discusión sobre LKS se aplica a todos los niños que desarrollan otros trastornos cognitivos y/o conductuales con epilepsia focal criptogénica y CSWS. El tipo de déficit neuropsicológico probablemente depende del rol funcional de las áreas corticales implicadas en dicha edad del proceso epiléptico”. Se ha incluido en 1999 el síndrome de ESES y LKS en un capítulo común con un encabezado largo y sugestivo. “Síndromes severos de mayoritariamente déficits neuropsicológicos y lingüísticos, crisis, o ambos, y marcadas anomalías del EEG” o bien como en 1995 “progreso en nuestro conocimiento de LKS y CSWS es aún necesario. Se necesita de: (1) registros polisomnográficos sistemáticos por toda la noche en niños cuyos lenguajes se deterioran; (2) guías consensuales pero bien definidas, con respecto a la cronología de la actividad paroxismal y su topografía, morfología, densidad y duración; (3) asesoramiento extensivo psicométrico neuropsi-

cológico y psicosocial hasta al menos los 14 años de edad, en orden de detectar, más o menos, deterioros sutiles en lenguaje oral y escrito y otras habilidades cognitivas”. El mensaje importante de las así llamadas descargas subclínicas son virtualmente clínicas dado que pueden causar deterioro mental.

Han sido descrito casos con descargas de distribución relativamente focales, o caracterizadas por ondas afiladas continuas difusas biosincrónicas y no SWC, controversia que la literatura ha llamado “SWC generalizado”. Estas características apoyan la suposición que los antecedentes patofisiológicos pueden estar asociados al sistema reticular, donde un ascenso en la sincronía paroxismal bilateral de SW, sugiere que el patrón de CSWS es focal antes que generalizado. El cuerpo calloso podría jugar un rol en la generación de SBS (sincronía secundaria bilateral) en CSWS.

Ahora, se reconoce que la difusión de las descargas epileptiformes durante el sueño NREM está relacionado al mecanismo de sincronía secundaria bilateral desde un foco cortical en aparición. Es probable que el núcleo talámico juegue un importante rol en este fenómeno, presumiblemente por un desarrollo de la oscilación de sueño lento fisiológico en ondas lentas difusas por la falta de fuerza inhibitoria. Esta hipótesis está respaldada por patrones experimentales de tipo POCS obtenidos en gatos luego de una ablación talámica unilateral. El rol del tálamo en la generación de EPOCS fue recientemente enfatizada con reportes de pacientes mostrando lesiones talámicas clásicas en RNM. Está relacionada a un mecanismo de sincronía secundaria bilateral de un comienzo focal cortical.

Una hipótesis propone que los focos de metabolismo de glucosa incrementado son los focos epilépticos, y éstos inhiben otras áreas corticales que pueden estar en el borde del área hipermetabólica (inhibición circundante) o distantes (inhibición remota). La ubicación del área cortical inhibida podría determinar el tipo de perfil neuropsicológico.

Según Tassinari, diversas evidencias respaldan la hipótesis de que ESES es el resultado de una sincronía secundaria bilateral. Ellos incluyen: (1) el principal tipo de crisis es usualmente parcial motora, (2) la actividad focal de EEG durante la vigilia y sueño REM, (3) peak de latencia interhemisférica calculada por un análisis computarizado, (4) fase

reversa de espigas unilaterales en regiones frontales, (5) análisis de coherencia y fase, y (6) demostración de una anomalía localizada metabólica en los estudios de PET.

El posible mecanismo, que podría favorecer la actividad de SW continua durante el sueño es sugerida por un trabajo experimental de la escuela Steriade's en una reciente revisión de electrofisiología del sueño, la que especula que "las oscilaciones del sueño evolucionan en crisis de SW". En referencia a la activación de SW durante el sueño, particularmente en niños con síndrome de Lennox-Gastaut, mencionan que estudios intracelulares han demostrado que las oscilaciones lentas son la semilla para descargas paroxismales como las crisis de SW. Las crisis de SW son generadas en el córtex y ellas desarrollan una aceleración leve de las oscilaciones lentas. Este estallido de paroxismos de crisis de ondas lentas desde las oscilaciones lentas es asociado con un aumento de la sincronía entre las redes corticales. Los mecanismos subyacentes a la transformación de los complejos K del sueño en paroxismos epilépticos depolarizantes no han sido claramente entendidos. Una posible implicación de las células gliales ha sido enfatizada. La descarga neuronal sincrónica aumentada puede ser generada por un aumento de potasio extracelular que puede producir el disturbio de la glia y aumentar la excitabilidad neuronal y eso produciría la avalancha del proceso.

Estudios de neuroimagen funcional PET

Existen estudios que demuestran anomalías metabólicas. Las investigaciones con PET con FDG o MEG son indicadas si hay preguntas específicas en el contexto, por ejemplo, de evaluación prequirúrgica o del efecto de las drogas.

La neuroimagen funcional ha sido reportada en sólo una minoría de pacientes con CSWS y LKS. Un punto importante en la interpretación de estos resultados es saber si la inyección de radionucleótidos y escaneo fueron desarrollados durante la fase activa de SES, si fue en vigilia o en sueño. En general, si se desarrollan escaneos en vigilia o luego del periodo activo de SES, SPECT y FDG-PET muestran un área de menor irrigación sanguínea o de utilización de glucosa, mientras que si son hechos en pacientes sedados con SES inducidos, muestran un área focal de irrigación sanguínea o utilización de glucosa incrementada.

En un estudio se reportó un incremento en el metabolismo de glucosa durante la fase activa de SW durante los estados en vigilia y sueño en CSWS y LKS, aunque el área de mayor metabolismo fue más marcada en sueño. No se ha registrado si la actividad paroxismal estaba presente en vigilia. El hipermetabolismo fue restringido a las áreas de asociación focales o regionales corticales y el tipo de discapacidad neuropsicológica, y fue bueno en coincidir con la topografía de este trastorno. El patrón visto en CSWS combina características de un cerebro inmaduro con anomalías focales superimpuestas. Las anomalías metabólicas del síndrome de LKS y CSWS mostraron una superposición significativa, sugiriendo que representan dos partes del mismo espectro de trastornos funcionales de la infancia. Algunos pacientes que recibieron escaneos de FDG-PET luego de la fase activa de SES demostraron regiones persistentes de hipometabolismo en áreas que previamente habían mostrado hipermetabolismo, documentando un consistente cambio metabólico.

Fisiopatología de la alteración neuropsicológica

Desde la primera descripción de esta condición, se ha planteado una relación causal entre la incidencia de ESES y la aparición de la alteración neuropsicológica con deterioro mental y disturbios psiquiátricos. En este respecto, ESES representaría una verdadera instancia de status epiléptico cuyas manifestaciones clínicas consisten en alteraciones cognitivas y mentales incluyendo la afasia. La evidencia a favor de esta hipótesis es la siguiente:

- A. Una asociación temporal entre ESES y la regresión neuropsicológica
- B. Un paralelo entre la duración de ESES y el desenlace neuropsicológico
- C. La estricta asociación entre el patrón de la alteración neuropsicológica y la localización de los focos interictales.

Algunos autores en 1995, mostraron que los niños neuropsicológicamente normales tenían una duración relativamente corta de sus ESES (promedio 6 meses) y el foco fundamental de las actividades paroxismales afectaba áreas corticales sin ningún rol cognitivo, mientras, los pacientes que adquirían afasia y deterioro neuropsicológico global, presentaban un principal foco epileptogénico temporal y frontal respectivamente, aún más, la duración de

ESES fue de 2 años. Se observó que las áreas involucradas eran las motoras con una actividad de SW continua que ha sido asociada con una discapacidad motora en la forma de dispraxia, distonía, ataxia, o un déficit motor unilateral, y la aparición de mioclonos durante la vigilia. Estos estudios proveen evidencia que la duración de la ESES se centra preferencialmente en las características principales del grado y patrón del disturbo neuropsicológico. Las observaciones anteriores sugieren que ESES es un modelo de una discapacidad cognitiva inducida por una actividad interictal paroxismal.

En humanos, estudios neuropsicológicos y neurofisiológicos respaldan que la actividad paroxismal interictal puede inducir efectos cognitivos prolongados. Además, estas descargas prolongadas paroxismales subclínicas producen alteraciones en metabolismo y bioquímica cerebral.

De acuerdo a los estudios del grupo de Tononi (2003), ESES podría ser considerado como un modelo de los efectos clínicos de una disrupción localizada de la actividad EEG durante el sueño causada por actividad epiléptica focal relacionada al sueño de larga duración. Siguiendo los datos provistos por el grupo de Tononi, nosotros hipotetizamos que la actividad epiléptica focal prolongada durante el sueño (como ocurre en ESES) interfiere con el local SWA en el sitio del foco epiléptico, deteriorando procesos neurales y, posiblemente, los cambios locales plásticos asociados con el aprendizaje y otros procesos cognitivos.

Múltiples descubrimientos indican que la duración de ESES y la localización del foco interictal juegan un rol relevante en influenciar el grado y tipo de disfunción cognitiva. La hipótesis implica que paroxismos epilépticos EEG podrían interferir con funciones fisiológicas, y, posiblemente, con procesos de neuroplasticidad involucrados en funciones corticales superiores- como el aprendizaje y memoria- ocurriendo durante el sueño. Estudios recientes apoyan el rol del sueño en el remodelaje neuroplástico de las redes neurales mediando desempeños cognitivos y comportamiento, particularmente en niños. De hecho, la consolidación del aprendizaje y la memoria puede tomar lugar sobre períodos extensos, de horas a días, y el sueño ha demostrado que juega un rol fundamental en estos procesos, ambos en humanos y en animales. En consecuencia, la privación de sueño puede causar efectos nocivos en

el aprendizaje y comportamiento.

Características clínicas. Curso evolutivo

Se desarrolla en tres etapas:

1. Se manifiesta con crisis esporádicas, parciales o generalizadas, principalmente nocturnas, a menudo status epilépticos hemiclónicos y EEG con descargas focales y generalizadas bisincrónicas.
2. Tiene lugar generalmente a 1 o 2 años luego de la primera crisis. Existe un incremento de la frecuencia de las crisis y síntomas neuropsicológicos manifestados por un estancamiento o regresión de las funciones adquiridas. Este estadio se caracteriza por la presencia de una actividad de punta-onda continua que ocupa por lo menos el 85% del trazado registrado durante el sueño lento (NREM). Las crisis pueden complicarse con otros tipos de crisis como ausencias típicas y atípicas, ausencias mioclónicas, status de ausencia, crisis atónicas o clónicas, crisis bucofaciales, y crisis tónico-clónicas generalizadas.
3. Después de un período de tiempo de meses a 2-7 años, el trastorno empieza a mejorar, las habilidades intelectuales mejoran, las crisis remiten y el EEG gradualmente se va normalizando. Pueden quedar como secuelas, ciertas deficiencias cognitivas. La mayoría de los niños sufre un deterioro neuropsicológico complejo y severo, principalmente de las funciones relacionadas con el lenguaje.

Primera etapa

Características electroclínicas previas al descubrimiento de ESES.

Las crisis pueden ocurrir antes del diagnóstico de ESES. La edad del comienzo de las crisis puede variar entre los 2 meses hasta los 12 años, con un peak entre los 4-5 años. Las primeras crisis son frecuentemente nocturnas y de tipo unilateral en casi la mitad de los casos, a veces presentándose en la forma de status unilateral. Se describen como tipos de crisis iniciales, las parciales motoras, ausencias, crisis tónico-clónicas "generalizadas" o crisis complejas parciales. Las crisis tónico-clónicas aparentemente generalizadas pueden ser, de hecho, una generalización secundaria de una crisis hemiclónica no observada clínicamente en un comienzo. En algunos casos, hay, crisis con atonía, compromiso de la cara y pérdida de contacto.

En esta primera etapa, antes del descubrimiento de ESES, el EEG al despertar muestra ondas lentas usualmente focales, o multifocales, frecuentemente con puntas-ondas lentas y difusas asociadas. Durante el sueño, hay un incremento de las actividades paroxismales. En una proporción de los casos, el EEG puede ser similar a lo que observamos en epilepsias o síndromes focales “idiopáticos” (Rolándicas, frontales o, menos frecuente, parieto-occipitales). En otros casos, las características del trazado pueden orientarnos a la presencia de patologías orgánicas (MDC). En general, las funciones neuropsicológicas y motoras previas al comienzo de ESES, son normales en la mayoría de los niños.

Segunda etapa

En la segunda etapa, aparece ESES. La sintomatología, severidad y frecuencia de las crisis son variables durante ESES; niños que sufrieron crisis aisladas, predominantemente nocturnas, parciales motoras o “generalizadas”, pueden comenzar a presentar ausencias más o menos atípicas, crisis con caídas y, algunas veces, status de ausencia.

Tassinari ha propuesto, en base al patrón de crisis, tres grupos característicos:

Grupo 1: pacientes que durante su evolución presentan crisis aisladas, y motoras nocturnas (11%).

Grupo 2: pacientes con crisis motoras unilaterales o crisis “generalizadas” tónico-clónicas que ocurren principalmente durante el sueño, y que han tenido ausencias en vigilia (similares a las ausencias típicas de la epilepsia de ausencia de la infancia) al comienzo del desarrollo de la enfermedad.

Grupo 3: pacientes que desarrollaron crisis nocturnas aisladas, en los que, durante la enfermedad, luego de un tiempo de evolución variable, presentaron ausencias atípicas, frecuentemente con componentes tónicos o atónicos, generando repentinas caídas.

Mioclonos negativos - recientemente propuestos como un tipo de crisis (Engel, 2001) - son frecuentes durante la vigilia, contribuyendo al desarrollo del deterioro motor. Otros tipos de crisis se han descrito, usualmente crisis parciales motoras. Las crisis con caídas predicen la aparición de ESES en el 23% de los casos. Durante ESES, hay un incremento en el número de tipos de crisis y frecuencias de ellas. Sin embargo, en el 7% de los pacientes, las crisis son raras y ocurren sólo en el sueño, en el 50% ocurren varias veces en la semana, con ausencias diarias atípicas y crisis parciales motoras. En el 43%,

las ausencias ocurren con frecuencia diaria, asociadas con caídas, status de ausencia y crisis motoras. Está aceptado que las crisis tónicas están ausentes en el ESES. Las anormalidades del EEG interictal en vigilia son similares a aquellas previas a ESES, pero son normalmente más marcadas. Han sido reportadas descargas paroxismales difusas de SW de 2 a 3 Hz, con o sin manifestaciones clínicas.

La característica más representativa de este trastorno ocurre durante el sueño NREM. Se observan SW bilaterales continuas y lentas difusas, entre 1,5-2,5 Hz. Este patrón permanece durante todas las etapas de sueño lento. El patrón descrito, se observa, en niños entre los 4 y 14 años de edad y parece desarrollarse 1 o 2 años antes de presentarse las crisis. Un índice de SW que fluctúa entre un 85-100%, calculado durante un registro de EEG de sueño de toda una noche, es considerado una característica esencial para el diagnóstico de ESES). Sin embargo, se admite que este criterio fue útil para identificar “la punta del iceberg”. Han sido descritas descargas unilaterales, o más o menos focales (frontales, centrotemporales, etc...) durante el sueño lento en distintos pacientes en relación con varios factores (etiología, topografía de las espigas, evolución, etc...) con un desplazamiento de actividad paroxismal de unilateral a difusa en el mismo paciente. Un índice de SW bajo el 85% ha sido usado para el diagnóstico del síndrome de ESES por otros autores. Se han reportado evidencias sugiriendo que un porcentaje consistente de pacientes con un índice de SW menor a un 85% tienen un menor deterioro en sus puntajes del desarrollo, comparado con pacientes con un índice más alto de SW relacionado con el sueño.

La morfología y distribución de los paroxismos durante el sueño de ondas lentas puede ser también relevante. En las series originales, descritas, el patrón de EEG de ESES consiste en SWs lentas “generalizadas” o “difusas” de 1,5-2 Hz. Sin embargo, se han descrito descargas focales principalmente involucrando las regiones frontales o temporales o actividad de onda lenta marcadamente asimétrica sobre ambos hemisferios.

Durante el sueño REM, la actividad paroxismal se vuelve fragmentada, menos continua, el índice SW disminuye bajo un 25%, mientras que pueden aparecer descargas focales, predominantemente de ubicación frontal. En general, los patrones de EEG

durante el sueño REM son similares a los que se registran al despertar. En vigilia, ESES desaparece bruscamente como aparece en un comienzo en el sueño.

SES ha sido observado en niños con epilepsias parciales idiopáticas, tanto epilepsia con espigas centrotemporales o epilepsia de la infancia occipital.

Alteraciones neuropsicológicas en etapa 2. En ESES, se observa un marcado deterioro del lenguaje, CI, desorientación temporoespacial, cambios de comportamiento (disminución de la atención, hiperkinesia, agresividad, dificultad de contacto), y, raramente, características psicóticas. El patrón de estos disturbios puede variar de paciente en paciente, probablemente dependiendo de la ubicación de las descargas de SW. La predominancia de anomalías paroxismales sobre una o ambas regiones temporales está asociada con un deterioro severo del lenguaje. Por otra parte, el deterioro mental y conductual evocando un síndrome del lóbulo frontal ha sido descrito en niños demostrando focos interictales frontales o una preponderancia anterior de las descargas.

El deterioro neuropsicológico ocurre en la mayoría de los casos del síndrome de ESES, usualmente coincidiendo con la detección de ESES y representando uno de los signos cruciales de este síndrome.

Deterioro Motor. Distonía, dispraxia, y ataxia (Dalla Bernardina et al. 1989; Neville y Boyd 1995; Neville et al. 1998) o déficit unilateral, con una posible relación a mioclonos negativos, son los problemas motores más incapacitantes. Un tipo peculiar de deficiencia motora es probablemente representado por el síndrome opercular epileptiforme adquirido, una condición caracterizada por una disfunción orofaciolingual, con disartria, y debilidad de los músculos faciales y linguales.

Tercera etapa

Características electroclínicas al final de ESES

De acuerdo a Tassinari, siguiendo los datos recientes en una serie de pacientes con el más completo seguimiento de Bureau, basándonos en el cohorte original de Marsella, podemos aseverar:

Las crisis desaparecieron en la mayoría de los casos, lesionales o no lesionales, si la epilepsia ha sido severa o no. La duración promedio de la epilepsia fue

de aproximadamente 12 años, con un rango entre 4 años y 4 meses a 14 años y 11 meses. En un 31%, la desaparición de las crisis fue simultánea con el comienzo de ESES. En un 44%, las crisis desaparecieron antes del final de ESES. En un 25% las crisis persistieron como crisis aisladas, del tipo ausencia, generalizadas clónicas o crisis tónico-clónicas. En pacientes con patología orgánica, como los MDC, se observó desaparición de las crisis.

En un grupo de 25 pacientes, en 8 casos el EEG fue normal durante la vigilia y el sueño, presentando una normalización progresiva y ocurriendo en un promedio de 3 meses hasta el final de ESES, aunque en ocasiones, que la normalización puede continuar por un promedio de 15 años tras finalizado el cuadro. En 5 casos, el EEG fue normal en vigilia con anomalías focales durante el sueño. En 12 casos, persistieron anomalías focales en vigilia y sueño. En ninguno de los pacientes fueron demostradas anomalías difusas. La arquitectura del sueño fue normal, en todos los casos, con etapas de sueño normales y patrones de sueño normales. En estos 25 pacientes, analizados por Tassinari, 16 eran neuropsicológicamente normales. En todos los enfermos, se notó al final de ESES una mejora global del desempeño y/o conducta, aunque siempre lenta y frecuentemente parcial. Mejoró la orientación temporoespacial y la memoria, así como también las habilidades del lenguaje. Sin embargo, con estudios de CI se demostró que éstos permanecieron bajos en un 50%. Los trastornos conductuales persistieron en un 50%, por lo que "SES es la responsable de los trastornos intelectuales, psiquiátricos y del lenguaje". Sólo un 50% tuvo una vida normal y ninguno alcanzó la educación superior. El 50% tuvo que vivir en un ambiente protegido. La evolución desfavorable puede estar relacionada con la duración del síndrome y no estaría en relación a la edad del descubrimiento de ESES, o a la severidad de la epilepsia, o a la severidad de los trastornos asociados, ni por presencia de lesiones cerebrales subyacentes.

Evaluación Diagnóstica

En la evaluación en niños con sospecha de CSWS, se debe tomar un cuidadoso desarrollo de su historia, exámenes físicos y neurológicos. La documentación del lenguaje premórbido y de desarrollo del lenguaje, cognitivo y conductual es necesario, incluyendo evaluaciones escolares y de inteligencia. Todos los niños con sospecha de LKS o CSWS, de-

berían pasar por una evaluación neuropsicológica cuidadosa por un equipo especialista, con experiencia en capacidades lingüísticas y no lingüísticas. Este testeo permite juzgar si hay déficits específicos en las funciones cognitivas, como lo esperado en el dominio del lenguaje de LKS, o si se presenta una disfunción frontal, como lo esperado en CSWS.

La evaluación de laboratorio incluye neuroimagen estructural y funcional. EEG de rutina es esencial, y un monitoreo de circuito-cerrado de televisión de EEG (CCTV) o monitoreo ambulatorio puede ser útil. En general, la neuroimagen estructural es usualmente normal en LKS pero anormal en CSWS, reflejando el insulto neurológico anterior. Se pueden realizar estudios de neuroimagen funcional con FDG-PET y SPECT.

Tratamiento

Las opciones terapéuticas deben considerar un tratamiento para las crisis epilépticas y uno para ESES. Benzodiazepinas, valproato de sodio, etosuximida, carbamazepina y fenitoína son las drogas más comúnmente usadas para tratar las crisis. Aunque la respuesta de las crisis puede ser sólo parcial, el pronóstico a largo plazo es favorable.

Las anormalidades EEG de ESES responden pobremente al tratamiento. Sin embargo, si, la relación que existe entre la actividad paroxismal y el deterioro neuropsicológico debemos realizar una terapia agresiva. Se deberá intentar con distintas drogas, monitoreando el CI y el status neuropsicológico. La abolición de la actividad de SW y el mejoramiento de las funciones neuropsicológicas con benzodiazepinas, adrenocorticotrofina (ACTH) o esteroides han sido reportadas por diversos autores. Un consenso general es que dichos efectos son frecuentemente autolimitados. Se ha observado una detención transitoria de ESES, con inyecciones intravenosas de benzodiazepinas durante el sueño lento. El tratamiento crónico oral con clobazam y clonazepam, asociado con otras drogas antiepilépticas (usualmente valproato de sodio y etosuximida) parecen tener un efecto bueno a largo plazo.

El tratamiento más efectivo, al parecer, es una mezcla de benzodiazepinas con valproato de sodio. La politerapia debe ser evitada, ya que la reducción de ésta, podría mejorar el cuadro clínico. Se deben evitar drogas como la carbamazepina que parece agravar ESES.

Según otros autores, el tratamiento en estos síndromes no se dirige tanto a controlar las crisis epilépticas, que suele ser sencillo en casi todos los casos, sino lo que se busca es normalizar la actividad del EEG de sueño y mejorar así los aspectos neurocognitivos, lingüísticos y conductuales de estos pacientes. Se deberá intentar eliminar completamente la actividad epiléptica continua en sueño en los 2 años siguientes al diagnóstico del síndrome de ESES, dado que éste parece ser el periodo crítico para evitar el desarrollo de secuelas graves cognitivas y conductuales en estos pacientes. Las opciones de tratamiento incluyen en estos casos una pauta de medicación antiepiléptica racional, casi siempre empleando politerapia, con el uso de FAEs con fármacos como valproato (VPA), clonazepam (CNZ), clobazam (CLB), etosuximida (ESM), levotiracetam (LEV) y/o sultiamo (STM); o bien utilizando otras alternativas como dosis altas puntuales de benzodiazepinas (BZD), hormona corticotrofina (ACTH), corticosteroides, inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), dieta cetogénica (DC), estimulador del nervio vago (ENV) y/o transecciones subpiales múltiples (TSM). No obstante, a pesar de lo enérgico que pueda ser nuestro tratamiento, hoy en día, hasta un 50-80% de estos pacientes con ESES van a presentar secuelas neurocognitivas y conductuales de distinto grado. El problema que existe a la hora de intentar diseñar un tratamiento racional y secuencial para el ESES es que todos los tratamientos se basan sólo en estudios de cohortes y que no existen estudios controlados al respecto.

Tratamiento con FAEs: se discute cual puede ser la utilidad real de los FAEs en el síndrome ESES. Sin embargo, si está bien definido que algunos FAEs pueden agravar claramente el curso de la ESES (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína) y que otros FAEs tienen un probable beneficio (valproato, benzodiazepinas, levotiracetam, sultiamo). Ante todo, se debe evitar la politerapia agresiva en estos pacientes y no es conveniente usar de forma mantenida FAEs con efecto sedante o depresor sobre el SNC. En muchas ocasiones, la simple reducción de la politerapia es el mejor tratamiento global y sirve para mejorar clínica y eléctricamente el síndrome de ESES. Por otra parte, dada la baja eficacia global que muestran la mayoría de los FAEs sobre el síndrome de ESES, es importante conocer que existen otras alternativas terapéuticas (terapia esteroidea, IGIV, DC, ENV) que deben usarse mucho antes de agotar múltiples combina-

ciones de FAEs, ya que pueden mejorar los aspectos de control de crisis, normalización del EEG y mejoría global cognitiva y conductual.

En general, con tratamiento antiepiléptico sólo se logra, a veces, un control de las crisis. Cortos ciclos de 3 a 4 semanas administrando relativamente altas dosis de diazepam (0,5mg/kg) siguiendo con un bolo de diazepam rectal de 1mg/kg se ha reportado como efectivo (1997), se reportó una remisión de 9 de 15 pacientes con un tratamiento por un mes. De estos 9, 7 obtuvieron una mejora en la evaluación neuropsicológica luego de 6 meses. Otros autores reportan una eficacia similar con clonazepam o clobazam. Se ha reportado que el nitrazepam es efectivo en mejorar el patrón EEG pero no las manifestaciones clínicas. Otros han demostrado que el clonazepam mejoró gradualmente las características clínicas y el patrón EEG en 5 pacientes. El nitrazepam y clobazam aparentemente causan la abolición de la actividad característica de SWC y mejoría de la función neuropsicológica. Etosuximida y sultiamo son drogas relativamente antiguas que podrían ayudar reduciendo ESES, aunque el sultiamo está prohibido en algunos países como Bélgica.

Analizando recientes estudios sobre los nuevos FAEs en pequeñas series sugieren que el topiramato y levetiracetam en tratamiento sumado son efectivos en algunos pacientes.

Terapia esteroideal: la gran mayoría de los autores que abogan por un tratamiento precoz y enérgico con corticosteroides lo hacen en virtud de los hallazgos que sugieren que los FAEs pueden controlar muy bien las crisis e incluso normalizar a largo plazo el EEG de sueño, pero influyen muy poco sobre la rápida recuperación neurocognitiva, lingüística y conductual que puede verse ya durante los 6 primeros meses de tratamiento con terapia esteroidea.

Diversos autores han abogado por el empleo precoz y mantenido de corticoides en los síndromes de ESES, incluyendo pautas con prednisona (2-5 mg/Kg/día), megadosis de metilprednisolona parenteral (20-30 mg/Kg/día durante 3-5 días consecutivos), o bien ACTH (80 UI/día inicialmente y después retirada lenta durante 3 meses). La conclusión más importante de estas revisiones es que los mejores resultados, en cuanto a control de crisis, normalización del EEG de sueño y función cognitiva y conductual, se obtienen en pacientes que lleven menos de 1 año de evolución de ESES y que aún no hayan

desarrollado secuelas neurocognitivas y conductuales graves y fijas.

Cuatro estudios que se concentraron en los efectos de corticoesteroides en ESES fueron publicados usando un régimen variable. En el primer estudio, 3 pacientes recibieron prednisona o hidrocortisona durante 4 a 12 meses. En el segundo, 4 pacientes recibieron ACTH temprano y prolongado, o terapia corticoesteroidea, con altas dosis iniciales. En el tercero, 2 pacientes recibieron altas dosis de metilprednisona intravenosa por 3 días, seguido de un mes de cura de prednisolona oral. En el cuarto, 10 pacientes recibieron prednisona por 6 meses, a dosis relativamente bajas (1mg/kg/día). Mejora cognitiva, del lenguaje y conducta fue reportada en todos los pacientes de todas las series, menos uno. La mejora clínica fue, en su tiempo, espectacular, especialmente en niños tratados relativamente temprano en el curso de la enfermedad, y usualmente estaba acompañado de optimización del EEG, con una desaparición completa de la actividad epileptiforme en algunos casos. Algunos pacientes recayeron durante la supresión de los esteroides; el riesgo de recaer parece estar relacionado con la corta duración del tratamiento. Este potencial beneficio tiene que ser balanceado con los conocidos efectos secundarios de una terapia con esteroides a largo plazo. Por ello, se recomienda hacer pruebas terapéuticas con, por ejemplo, etosuximida, topiramato y levetiracetam antes de proseguir con un tratamiento con esteroides.

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV): se han probado ciclos de IGIV en series cortas de pacientes con síndromes ESES, principalmente en formas refractarias muy evolutivas, o bien en aquellos casos con recaídas del síndrome de ESES tras retirar los corticoides. En los estudios iniciales de diversos autores, las IGIV parecían una pauta prometedora con respuestas clínico-electroencefalográficas prácticamente en la totalidad de los casos. Sin embargo, posteriormente, los distintos trabajos de revisión han reducido el optimismo generado, ya que sólo se objetivaron respuestas terapéuticas llamativas, con normalización evolutiva del EEG, en el 10-40% de los tratados.

Otras terapias farmacológicas: Pascual-Castroviejo, refiere una respuesta positiva al fármaco bloqueante del calcio nicardipina a dosis de 0,5-2,0 mg/Kg/día en pacientes con SLK refractario a

FAEs, con mejoría clínico-electroencefalográfica evolutiva en los 6 pacientes tratados. Sin embargo, no existen otras publicaciones que hayan constatado este hecho.

Dieta cetogénica (DC): Existe una experiencia preliminar positiva en 3 niños con SLK en tratamiento con DC en proporción 4:1, con mejoría significativa en lenguaje, comportamiento y crisis de forma significativa y duradera en los 3 pacientes tratados. Sin embargo, en una revisión reciente sobre 4 pacientes con ESES, tan solo se objetivó una normalización completa del EEG en 1 paciente (25%) y no se evidenciaron mejorías neurocognitivas evolutivas, aunque se describieron mejorías llamativas en la atención y conducta de todos los tratados.

Estimulación del nervio vago (ENV): la ENV ha sido usada por Park et al. en 6 pacientes con SLK refractario, de los que el 50% mostraron más de un 50% de reducción de la frecuencia global de crisis a los 6 meses del implante, con importante mejoría en la calidad de vida global.

Cirugía de la epilepsia: en los casos resistentes a FAEs y terapia inmunomoduladora, la cirugía puede ser una alternativa a considerar.

Caso Clínico: Un caso fue reportado en el que un niño, con una hemiparesia congénita, resultado de un infarto prenatal de la arteria cerebral media, desarrolló epilepsia focal a los 33 meses, y luego, entre los 4 y 5 años, presentó una incidente y subsecuente regresión cognitiva y conductual, rápida y masiva con un síndrome frontal, con CSWS en el EEG. La epilepsia y CSWS fueron suprimidos inmediatamente por una hemisferectomía a la edad de 5 años y 4 meses. Fue realizado hasta los 11 años un seguimiento cognitivo y conductual luego de la hemisferectomía, EEGs, corticografías y asesoramiento neuropsicológico. La actividad epiléptica se esparció a la región frontal "sana" por el síndrome frontal reversible. Fue documentada una recuperación gradual, a largo plazo, pero incompleta, con discapacidad mental moderada. Este desenlace es probablemente explicado por otra faceta de la epilepsia, particularmente los efectos estructurales de descargas epilépticas prolongadas en redes cerebrales de rápido desarrollo, que están al mismo tiempo, sobrellevando la reorganización impuesta por una lesión hemisférica unilateral temprana.

Cirugía resectiva: no suele ser factible indicar una cirugía resectiva en estos casos de ESES, porque la epilepsia afecta habitualmente al córtex elocuente. Sin embargo, existen publicaciones de casos puntuales en los que se consigue un control completo de crisis y normalización del EEG de sueño en pacientes con hemiplejias congénitas y lesiones porencefálicas focales a los que se realiza hemisferectomía funcional.

Transecciones subpiales múltiples (TSM): esta técnica se ha mostrado efectiva en algunos pacientes con síndromes de ESES, pero principalmente en SLK. En las distintas revisiones al respecto no se observó en ningún caso que empeoraran los déficits preexistentes y aunque existían importantes mejorías en cuanto a lenguaje y atención, no se apreciaron sin embargo recuperaciones llamativas de los patrones expresivos y comprensivos del lenguaje. Esta técnica fue desarrollada por Franck Morell como un tratamiento quirúrgico del foco epiléptico ubicado en el córtex elocuente, pero han mostrado beneficios sólo en pacientes con pura agnosia verbal auditiva y no en otros fenotipos de ESES. Son buenos candidatos pacientes en que el origen epiléptico unilateral perisilviano es sugerido en la base de la evaluación no invasiva prequirúrgica. En la mayoría de los pacientes se observó una mejora del lenguaje posterior a la cirugía, pero era probable de observar años después de la cirugía, antes que meses, lo que lleva a la pregunta de la evolución natural a la recuperación.

La pregunta clave respecto al tratamiento del síndrome ESES es si una actuación farmacológica precoz, durante el primer año de evolución tras el diagnóstico, podría mejorar o modificar el curso natural de este tipo de EEs. La segunda pregunta a considerar se refiere a qué tipo de tratamiento farmacológico se debe emplear en las primeras fases de la evolución natural del síndrome ESES; es decir, ¿debemos realizar un manejo exclusivamente con fármacos antiepilépticos (FAEs) o tenemos que usar precozmente un tratamiento con esteroides y/o inmunoglobulinas intravenosas en estos pacientes? Hoy en día, el uso combinado de benzodiazepinas y valproato es considerada la mejor opción.

Investigadores de la Universidad Libre de Bruselas, el año 2005, informaron de 12 pacientes tratados con Levetiracetam (50 mg/kg/día) y sostienen que este fármaco tiene un efecto positivo en las alteraciones

EEG, en el comportamiento y la cognición en pacientes con síndrome ESES. Ellos sugieren estudios adicionales para poder posesionar al Levetiracetam como droga de elección en esta patología.

La evaluación de la efectividad de una droga es más difícil en CSWS que en cualquier otra condición epiléptica porque:

1. Fluctuaciones clínicas y del EEG sin cambiar el tratamiento por un tiempo son frecuentemente observadas.
2. Los fines del tratamiento no son sólo eliminar las crisis con mínimos efectos secundarios, sino también obtener una mejora neuropsicológica y un decrecimiento de la actividad epileptiforme interictal durante el sueño. Por esto, los protocolos del tratamiento deberían incluir conteos de las crisis, evaluaciones neuropsicológicas y sesiones de EEG en video prolongadas.

Diagnóstico diferencial

Síndrome de Landau-Kleffner. En Landau-Kleffner, el síntoma neuropsicológico predominante es

la afasia adquirida, espigas bilaterales temporales están presentes pero no siempre ocurren. Nunca se observan SES en más del 85% del trazado. Los hallazgos en vigilia están constituidos por puntas-ondas unilaterales.

En este síndrome, hay un claro predominio temporal posterior, mientras que en EPOCS hay una mayor afectación de las funciones ejecutivas con focos epilépticos de predominio frontal. Se observan anomalías paroxismales de igual manera en el sueño REM que NREM en Landau-Kleffner. En LKS el lenguaje se estaba desarrollando normalmente antes de la ocurrencia de la regresión.

Está en discusión si es que ambas enfermedades son dos facetas de la misma entidad, que dependen de la ubicación (frontal en EPOCS y temporal en el Síndrome de Landau-Kleffner). LKS tiende a afectar a poblaciones ligeramente menores, y presenta primero una disfunción del lenguaje y luego un deterioro cognitivo y conductual. CSWS, en contrario, afecta a poblaciones ligeramente mayores, presentando un deterioro neuropsicológico y conductual antes de que aparezca la disfunción del lenguaje.

Tabla: Comparación de LKS versus CSWS (Engel, 2001)

	LKS	ESES
Sexo	68% hombres	63% hombres
Historia de antecedentes	3% encefalopatía	31%; 36% parálisis cerebral; 36% encefalopatía
Historia familiar de epilepsia	3%	10%
Edad del comienzo del síndrome	Peak, 5-7 años; 5% después de los 9 años de edad	Peak 4-7 años; 20% después de los 9 años de edad
Primer síntoma	Crisis, 60%	Crisis, 80%
Segundo síntoma	Neuropsicológico, 40%	Neuropsicológico, 40%
Tipos de crisis	Crisis GTC, 35%, unilat, 26%; status unilat, 6%	Unilat, 50%; status unilat, 6%; ausencias, GTC, CPS
Durante la fase activa de SW	(-) crisis atónicas, no hay un aumento significativo de crisis, clónicas/unilaterales, CPS	+ crisis atónicas/con caídas, significativo incremento de las crisis, ausencias, crisis atónicas y ausencias atípicas
Luego de la fase activa de SW	19% crisis aisladas; 81% libre de crisis	16% crisis aisladas; 84% libre de crisis
Neuroimagen	13% anormal	33% anormal
Llegan al criterio de 85% de SWS	<50%	78%
Frecuencia de SW	2 Hz.	2 Hz.
Descarga ictal en vigilia	26%	67%
Descargas focales	Centrotemporales/parietales; 60%	Frontal, 60%
Predominancia regional de CSWS	Posterior	Anterior

Síndrome de Lennox-Gastaut. Ambos síndromes tienen en común la presencia de crisis atónicas y ausencias atípicas. Su EEG muestra ondas-puntas lentas que se podrían activar durante el sueño, pero no al grado de CSWS. Además, su EEG típicamente incluye poliespigas y ondas así como paroxismos de rápida actividad rítmica.

En EPOCS en un principio no hay un deterioro mental, lo que es constante en Lennox-Gastaut. Éste último también presenta comúnmente crisis tónicas, que son esencialmente ausentes en ESES y hay una marcada diferencia entre el EEG de sueño y vigilia. Las crisis parciales motoras son frecuentes en EPOCS, pero muy raras en el síndrome de Lennox-Gastaut. La frecuencia de las crisis en EPOCS, disminuye con el curso de la enfermedad, mientras que en Lennox-Gastaut, se mantiene constante. Difieren en que CSWS es un trastorno realmente funcional inducido por la actividad paroxismal relacionada con la edad, y autolimitada.

En CSWS la anomalía paroxismal es más restringida y dependiente del tiempo, mientras que en LGS, la actividad epileptiforme es multifocal, persistente y secundaria a una lesión del SNC que también contribuye a los disturbios cognitivos que no son dependientes del tiempo; esto resulta en un trastorno de crisis crónicas y disfunción cognitiva permanente.

El índice de SWA es aproximadamente un 60% durante el sueño NREM.

Epilepsia parcial benigna de la Infancia (EPB-A). Las POCS, en EPB-A, nunca llegan a ocupar el 85% del trazado.

Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales (BECTS). Ambas epilepsias presentan un marcado incremento de crisis nocturnas, y espigas focales interictales en el EEG. Lo que los diferencia de gran manera es que en BECTS hay una ausencia de deterioro conductual severo, como en EPOCS. Si se llegara a observar un deterioro neuropsicológico o psicomotor, se debería sospechar de un patrón de EPOCS.

Las anomalías interictales intensas activadas durante el sueño nunca llegan a ocupar el 85% del registro.

Se asume que niños con BECTS tienen crisis infrecuentes y fácilmente controlables, y no presentan déficits cognitivos. Pero, en investigaciones neuropsicológicas detalladas, déficits específicos verbales y no verbales son encontrados hasta en un 50% de los casos.

En la división clínica de Tassinari en varios subtipos de CSWS, un tipo con crisis tónico-clónicas generalizadas y orofaciales en el sueño son una mímica de BECTS, indicio de que BECTS podría ser algún tipo de subtipo de CSWS.

En CSWS, las anomalías focales predominan en las áreas frontales, mientras en BECTS son máximas en las áreas centrotemporales. La historia familiar de epilepsia en BECTS es reportada en un 40% de los casos, mientras que en CSWS sólo en un 10%.

En BECTS, hay una relación entre disturbios de funciones corticales superiores y morfología y ubicación de paroxismos interictales del EEG, particularmente cuando actividad de onda-punta persiste durante el sueño. En niños con epilepsia parcial idiopática, disfunciones crónicas cognitivas selectivamente se correlacionan con la ubicación de anomalías focales interictales.

La evolución de una epilepsia parcial idiopática a una con CSWS no es un encuentro infrecuente, lo que puede ser precipitado por una AED. Por ello, ahora es ampliamente admitido que BECTS (y otros tipos de epilepsias parciales idiopáticas) se superponen con epilepsias con CSWS, dificultando los diagnósticos diferenciales entre ellos y los hacen probablemente innecesarios en casos límites.

Interesantemente, durante los últimos años, han sido reconocidos un grupo de pacientes con características evolutivas particulares: niños con BECTS con características EEG e inicialmente típicas clínicas que siguen a una BECTS atípica, o luego desarrollar un status de BECTS, LKS o ESES.

Estas peculiares evoluciones fueron reportadas en nuevas series. 31 niños con CSWS que aparece luego del comienzo de BECTS fueron analizados en un libro. Entre 30 pacientes con CSWS, excluyendo los con LKS, 11 tenían epilepsias focales benignas de la infancia previamente. Es importante diferenciar estas evoluciones atípicas de los casos con BECTS

que presentan características atípicas, que son mucho más frecuentes .

Autismo y discapacidad específica del lenguaje.

Está bien reconocido que la incidencia de las descargas epileptiformes interictales es mucho más alta en niños que sufran estos trastornos que en control. Se asume generalmente que estas descargas epileptiformes no tienen un impacto significativo en la discapacidad cognitiva o conductual, y tienen que ser consideradas como un marcador de una lesión cerebral subyacente o un atributo genético de una epilepsia idiopática.

El autismo está definido como una discapacidad de la interacción social, lenguaje, comunicación, juegos imaginativos, y rangos de intereses y actividades comenzando antes de los 3 años. En aproximadamente 1/3 de los niños autistas se reporta una regresión luego de un desarrollo normal. Esto sugiere que estos casos son buenos candidatos para un EEG de sueño, aunque estudios demuestran que estos niños no tienen una mayor prevalencia a desarrollar ESES que el resto de los niños sin antecedentes de autismo.

Referencias

1. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-412
2. Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, Colamaria V, Capovilla G, Tassinari CA. Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spike-waves during slow sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE(eds). *Advances in Epileptology. XVIIth Epilepsy International Symposium*. New York. 1989 p 295-302.
3. Dalla Bernardina B, Beghini G. Rolandic spikes in children with and without epilepsy. *Epilepsia* 1976; 17: 161-167
4. De Tiège X, Goldman S, Verheulpen D, et al. Coexistence of idiopathic rolandic epilepsy and CSWS in two families. *Epilepsia* 2006;47:1723-1727
5. De Tiège X, Ligtot N, Goldman S, Poznanski N, de Saint Martin A, Van Bogaert P. Metabolic evidence for remote inhibition in epilepsies with continuous spike-waves during sleep. *Neuroimage* 2008; 41: 802-810
6. Engel J, Pedley T. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven. Philadelphia. New York. 1997
7. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum S. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 4: 380-390.
8. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia* 2009; 50:1517-1524.
9. Lerman P. Seizures induced or aggravated by anticonvulsants. *Epilepsia* 1986; 27: 706-710.
10. Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 71-75.
11. Panayotopoulos CP. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: a syndrome to recognize. *Epilepsia* 1999; 40: 621-630.
12. Tassinari CA et al.. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical neurophysiology: Official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000; (Suppl 2): S94-S102.
13. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl 2): 40-43
14. Yan Liu X, Wong V. Spectrum of epileptic syndromes with electrical status epilepticus during sleep in children. *Pediatr Neurol* 2000; 22: 371-379.
15. Yasuhara A, Yoshida H, Hatanaka T, Sugimoto T, Kobashi Y, et al. Epilepsy with continuous spike-waves during slow sleep and its treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 59-62.