

Epilepsias focales benignas atípicas

Atypical benign focal epilepsies

Alvaro Izquierdo Abello

RESUMEN

Inicialmente se creía que las epilepsias focales benignas de la niñez no dejaban secuelas cognitivas ni comportamentales y que su manejo era fácil, pero con el transcurso del tiempo se encontraron otros tipos de crisis que se acompañan de cambios cognitivos y de comportamiento, que fueron denominadas epilepsias atípicas.

Se hace una revisión de la literatura y se describe la fisiopatología, las características clínicas, los hallazgos electroencefalográficos y la evolución de los diferentes tipos de epilepsias focales atípicas benignas de la niñez.

PALABRAS CLAVES: crisis, EEG, epilepsia.

(**Alvaro Izquierdo Abello.** Epilepsias focales benignas atípicas. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S40-S45).

SUMMARY

Initially, it was believed that the benign partial epilepsies in childhood left no cognitive or behavioral sequelae and that their management was easy. But over time, were found other types of crises that are accompanied by cognitive and behavioral changes, which have been described as atypical benign focal epilepsies in childhood.

The present paper is a review of the literature about these disorders and it describes the pathophysiology, clinical features, electroencephalographic findings, and evolution of the different types of atypical benign partial epilepsy in childhood.

KEY WORDS: seizures, EEG, epilepsy.

(**Alvaro Izquierdo Abello.** Atypical benign focal epilepsies. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S40-S45).

INTRODUCCIÓN

Las epilepsias focales benignas de la niñez (BFEC), inicialmente fueron presentadas como cuadros “benignos”, con buena evolución, sin dejar secuelas cognitivas o comportamentales y usualmente de fácil manejo, especialmente la epilepsia benigna con espigas centro-temporales (rolándica) (BCECTS). Sin embargo, se han venido describiendo casos en la literatura en los que después de un tiempo, se presenta aumento de las crisis epilépticas y aparición de otros tipos de crisis, o se acompañan de cambios cognitivos y comportamentales serios y empeoramiento del EEG especialmente durante el sueño.

Al revisar la literatura encontramos que las crisis con más de una característica o cuadro clínico son

denominadas variantes atípicas. Lo más clásico fue descrito por Aicardi y Chevrie en 1892, niños entre dos y seis años de edad, que presentaron un cuadro de epilepsia focal benigna centro-temporal (BCECT), con examen neurológico normal y funciones neuropsicológicas acordes para su edad. Posteriormente hubo un deterioro de su cuadro epiléptico por presencia de crisis atónicas bilaterales de uno a dos segundos de duración, axiales o de MMII; y en algunos casos atonías focales. Las crisis atónicas eran el cuadro predominante y presentaron además crisis focales motoras, mioclonías y manifestaciones adicionales de deterioro del lenguaje, cognitivo o comportamental. Algunos pacientes tuvieron crisis TCG. Estas crisis aparecían en períodos de una a varias semanas, seguidas por períodos asintomáticos durante

Recibido: 29/02/08. Revisado: 4/03/08. Aceptado: 4/03/08.

Álvaro Izquierdo Bello. Neurólogo Infantil. Profesor Asistente Universidad Nacional de Colombia

Correspondencia: aizquierdob@gmail.com / aizquierdo@gmail.com

semanas o meses. Todos los pacientes tenían al menos dos tipos de crisis epilépticas diferentes al mismo tiempo. Cada atonía se correlacionaba con una punta-onda lenta y además el EEG mostraba espiga onda continua en somnolencia y sueño lento (ESES o CSWS).

Fejerman en 1996 describió a estos niños con crisis atónicas y mioclónicas, asociadas a un EEG en sueño lento de ESES y transitorio deterioro de su desempeño escolar. Esta condición la denominó “Epilepsia focal benigna atípica de la niñez”, la mayoría habían sido diagnosticados erróneamente como “Síndrome de Lennox-Gastaut”. Posteriormente Fejerman describió la evolución de cuadros típicos de BCECTS a Landau-Kleffner (LK) y Síndrome de punta-onda continua en sueño lento (CSWSS). Fejerman, Tenerbaum y Caraballo realizaron las primeras descripciones de las epilepsias benignas occipitales tipo Gastaut y Panayiotopoulos, con la misma evolución atípica y severas alteraciones neuropsicológicas.

En su libro Epilepsias focales benignas, Fejerman y Caraballo 2007, plantearon cuatro condiciones: BFEC, BCECTS, LK, CSWSS. ¿Son síndromes independientes?; ¿o son síndromes relacionados como parte de un continuo?; ¿o son una evolución atípica de una minoría de pacientes con BCECTS?

Otros autores a esta condición la han denominado “pseudo Lennox”. Algunas descripciones hechas por Doose, incluían retardo mental más severo y no había períodos de mejoría; los niños presentaban crisis astato-mioclónicas, ausencias atípicas y menos frecuentemente mioclonías; status “menor” en el 40 por ciento de los casos; no se presentaron crisis tónicas, ni descargas rápidas de 10 cps. En el seguimiento, la mayoría de estos niños estaba libre de crisis a la edad de quince años. Se desencadenaron ESES en el 56 por ciento de los niños y aproximadamente la mitad tenían retardo mental previo a las crisis o luego del seguimiento.

Existen descripciones en la literatura que adicionalmente al cuadro, refieren estado epiléptico como parte de una epilepsia focal centro-temporal benigna; en otros casos se documentaron anomalías de migración neuronal, corticales, o patologías estructurales de origen adquirido o congénito, con

cuadros exactamente iguales en la manifestación clínica, hallazgos del EEG y evolución inicial, que posteriormente toman un curso tórpido.

Por este motivo al revisar el título de “Epilepsias focales benignas atípicas”, vemos en la bibliografía otros tipos de hallazgos. Algunos quieren incluir a los pacientes que con una clínica y EEG similar, no tienen un curso habitual de buena respuesta al tratamiento con antiepilepticos o a los que teniendo el mismo síndrome durante su periodo de evolución y tratamiento manifiestan dificultades escolares o cognitivas.

FISIOPATOLOGÍA Y HALLAZGOS EEG

Las cuatro condiciones (BFEC, BCECTS, LK, CSWSS), tienen en común la presencia de estado epiléptico eléctrico en sueño lento (ESES o CSWSS). CSWSS es un fenómeno electroencefalográfico, que es parte del síndrome de ESES y se superpone. Hay fuerte evidencia que esto corresponde a sincronía bilateral secundaria (SBS). Estos términos hacen referencia a la presencia de descargas generalizadas, generadas por un foco cortical unilateral, que puede tener cualquier localización, pero es más frecuente en el lóbulo frontal o temporal, usualmente en cerebros lesionados. Es una actividad generalizada de punta-onda de gran amplitud, usualmente sincrónica y simétrica, pero puede mostrar asimetría con mayor amplitud en el lado lesionado. Usualmente son de difícil manejo, y se manifiestan con múltiples tipos de crisis, focales y generalizadas (atónicas, mioclónicas, ausencias, y TCG). Por la presencia de múltiples tipos de crisis y los hallazgos del EEG, muchos de estos pacientes fueron mal diagnosticados como “Síndrome de Lennox-Gastaut”.

La SBS parece tener un origen en circuitos tálamo-corticales, como lo demuestran pacientes con lesiones talámicas unilaterales pre o perinatales, o pacientes con hidrocefalias derivadas. Otro ejemplo son pacientes con polimicrogiria unilateral, o lesiones clásicas probablemente asociadas a polimicrogiria de todo el hemisferio o extensa, quienes presentaron EEG y crisis típicas de ABFEC. Este grupo de pacientes puede presentar hemiparesia leve o retardo mental.

El fenómeno de SBS puede variar en intensidad. Si es muy severo y predomina en sueño se denomina CSWS o ESES (espiga onda continua en sueño lento). Esta alteración es probablemente la responsable directa de la “encefalopatía” que afecta el lenguaje, cognición y comportamiento, independientemente de si las espigas se originan en el sitio de la lesión o si son funcionales como en las BFEC.

Otra característica en estos pacientes es el “mioclonus negativo”, durante el estado de vigilia. Este fenómeno consiste en una breve y súbita pérdida del tono postural, asociado a una anomalía en el EEG (usualmente una espiga); puede ser bilateral, en relación con actividad paroxística difusa, o focal, asociado con espigas en la región central contralateral. La severidad de la manifestación clínica puede variar desde caídas de cabeza o de brazos donde el paciente suelta objetos que sostiene, o caídas al piso cuando ocurren en MMII; clínicamente se parece a una “pseudo-ataxia” por las frecuentes caídas a causa del fenómeno inhibitorio en MMII. La maniobra para evidenciarla es solicitarle al niño que mantenga los brazos estirados en frente de él, y observar los fenómenos inhibitorios. Para correlacionarlo con la neurofisiología se deben tener EEG y EMG simultáneos, que muestran la correlación de la espiga del EEG con la perdida de la actividad en el EMG. La etosuccimida ha demostrado ser efectiva.

La razón por la cual un porcentaje bajo de pacientes presentan SBS o ESES no está claro, como tampoco por qué algunos pacientes tienen ESES sin crisis clínicas, ni alteraciones neuropsicológicas.

La localización del foco interictal parece tiene un papel preponderante, en influir en el grado de disfunción cognitiva, sugiriendo que el cuadro clínico de ESES es un resultado de la interrupción eléctrica (EEG), causado por la actividad epiléptica durante el sueño. Probablemente la edad de inicio de las SBS es importante, así como el tiempo transcurrido entre las crisis focales benignas y la aparición de la variante atípica. Medicamentos de primera línea como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y ácido valpróico pueden aumentar las descargas de punta-onda (SW) y la SBS evolucionando a ESES. Entre los nuevos medica-

mentos, esto se ha reportado con oxcarbazepina y lamotrigina.

EPILEPSIAS FOCALES BENIGNAS ATÍPICAS DE LA NIÑEZ

Además de la clínica descrita, los hallazgos del EEG en sueño de CSWS, se asocian en vigilia con actividad de espigas centro-temporales típicas de BCECTS. En estos pacientes un criterio importante fue la desaparición de las crisis antes de la adolescencia.

Aicardi revisó en el 2000 una serie de pacientes en quienes observó los siguientes hallazgos: la edad media de inicio de la primera crisis atípicas fue 50 meses; de dos a seis períodos de recaídas en tres a 12 semanas; recuperación cognitiva y comportamental, así como ausencia de crisis en todos los casos; independientemente del tipo de crisis, nueve de doce pacientes tenían crisis parciales en las noches, 11/12 presentaron crisis atónicas, 12/12 presentaron crisis mioclonicas y siete presentaron otros tipos de crisis; el EEG mostraba CSWS en sueño y espigas focales y punta-onda en vigilia, usualmente de localización central con considerable difusión contralateral. En el seguimiento hasta por quince años, los niños han permanecido libres de crisis y todos han continuado normalmente en educación.

Fejerman, Caraballo et al en el 2000, publicaron una serie con once niños que presentaron empeoramiento electro-clínico entre seis meses y dos años después de iniciada la epilepsia focal benigna centro-temporal (BCECTS). Inicio de crisis entre los dos y siete años. En todos los casos los niños estuvieron libres de crisis en la adolescencia y no tenían alteraciones neuropsicológicas, algunos tuvieron dificultades escolares, pero continuaron en educación normal.

Las medicaciones antiepilepticas convencionales usualmente no son efectivas contra este tipo de crisis, y no modifican el EEG; la ACTH y los esteroides han sido efectivos en unos pocos casos.

Un diagnóstico diferencial es el síndrome de Lennox-Gastaut, porque las crisis de caídas y ausencias atípicas son similares, pero el SLG tiene

crisis tónicas en sueño evidenciables por clínica y EEG; adicionalmente el EEG es diferente. Se diferencia del síndrome de Doose (epilepsia astato-mioclónica) en que el EEG no tiene espigas focales centro-temporales y además porque hay períodos intercurrentes asintomáticos.

El síndrome de ESES puede estar precedido por muchos tipos de crisis y solo de manera infrecuente por BCECTS.

EPILEPSIA BENIGNA DE LA NIÑEZ CON ESPIGAS CENTRO-TEMPORALES Y STATUS

Estos niños tienen crisis epilépticas diurnas y nocturnas focales en forma de estado epiléptico, además de estado epiléptico eléctrico durante el sueño (SEBCECTS). Solo la administración de esteroides controló el cuadro. Se correlacionan con actividad irritativa eléctrica centro-temporal o del hemisferio donde previamente estaban las espigas rolándicas. Las primeras descripciones fueron realizadas por Fejerman y Di Blasi en 1987, y luego hay otras publicaciones con muy ligeras diferencias clínicas o de respuesta al tratamiento. Usualmente los niños muestran crisis focales faciales, sialorrea y detención del habla. Fejerman y Caraballo presentaron en el 2000 varios casos clínicos, donde encontraron que la media entre el inicio de las crisis y el momento del estado epiléptico fue de cuatro años; y todos los pacientes estuvieron libres de crisis y con EEG normales antes de los doce años de edad. Aicardi lo denomina status epiléptico orofacial con o sin síndrome opercular.

SÍNDROME DE LANDAU-KLEFFNER

Este síndrome de “afasia adquirida con desorden convulsivo” (SLK), descrito por Landau y Kleffner, donde la afasia es una agnosia verbal auditiva. La afasia inicialmente fue considerada como una manifestación de crisis, porque existía actividad epileptiforme en el EEG en uno o ambos lóbulos temporales. Las crisis NO son una manifestación constante y cuando se presentan puede preceder o seguir a la alteración en el lenguaje. El seguimiento de los casos iniciales de Landau, demostró que la mitad de los niños habían recuperado su lenguaje

en la adultez. En 1989 la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia), lo incluye como un síndrome específico al igual que el de CSWSS. Desde entonces se han encontrado muchas similitudes entre esta dos condiciones y hoy no está claro si se trata de un mismo síndrome o de dos entidades diferentes. Por otra parte, el fenómeno de SBS, después de un foco inicial, parece ser el responsable de la alteración en el lenguaje para los dos síndromes. Por tratarse de un compromiso adicional a las crisis epilépticas, con deterioro en lenguaje y cambios comportamentales, la ILAE en el 2001, la propone como una encefalopatía epiléptica.

Clínica: las alteraciones del lenguaje son la principal característica, se presentan en el 100 por ciento de los niños. Entre tanto las crisis epilépticas se presentan en 70-80 por ciento de los casos antes o después de la afasia. Es más frecuente en varones y usualmente inicia entre los tres y los ocho años de edad. La afasia es usualmente insidiosa, con carácter progresivo y puede haber períodos de espontánea mejoría o deterioro.

Por tratarse generalmente de una agnosia verbal auditiva, muchos casos se diagnostican inicialmente como pérdida auditiva, aun cuando pueden presentarse otros tipos de afasias. Esta agnosia puede extenderse a sonidos comunes para el niño. Luego de un tiempo variable comienzan a presentar alteración en el lenguaje expresivo; anteriormente el desarrollo psicomotor y del lenguaje de los niños eran normales; sin embargo una historia detallada en algunos casos muestra que estos niños tenían formas de disfasia del desarrollo previas. Asociados al deterioro del lenguaje, se presentan cambios comportamentales y neuropsicológicos. Si suceden en etapas muy tempranas pueden remediar cambios del espectro autista o psicosis infantil. Los más frecuentes son hiperactividad e hiperexcitabilidad.

Cuando se analiza la condición conocida como “regresión autista”, en los niños con clínica del espectro autista, que presentan regresión en su lenguaje y descargas epileptiformes en el EEG, se genera controversia de si se trata de una extensión del SLK.

Hace poco Baird, monitorizó con video-EEG niños autistas, ninguno tenía ESES y no hubo diferencia en la actividad interictal epileptiforme,

entre niños sin y con regresión del lenguaje. Las crisis más frecuentes fueron mioclonías palpebrales, parpadeo repetitivo, ausencias atípicas, crisis atónicas de cabeza o MMSS, crisis parciales con automatismos y ocasionalmente crisis parciales motoras con generalización secundaria. El examen neurológico fue normal.

Se ha reportado epilepsia benigna de la niñez en algunos pacientes con espigas centro-temporales (BCECTS), y evolución a SLK. Fejerman en el 2000 presentó tres pacientes que luego de tres a cinco años de tener un BCECTS evolucionaron a SLK.

Los hallazgos del EEG en vigilia muestran descargas de punta-onda (P-O), breves, con localización temporal o temporo-occipital. En sueño lento, son características las descargas de P-O de 1,5-5 cps, que se visualizan durante el 85 por ciento del trazado. Para una adecuada correlación es preferible realizar un video-EEG prolongado en sueño, que confirme los hallazgos descritos. Hay dudas sobre la correlación exacta entre la clínica (severidad de la afasia) y frecuencia de la actividad epileptiforme en sueño. Algunos reportes sí encuentran estrecha relación entre la duración de las descargas y la alteración del lenguaje. Adicionalmente, algunos pacientes con disfasia del desarrollo presentan descargas epileptiformes en el EEG, lo que dificulta aún más la interpretación.

El diagnóstico diferencial se establece con entidades neurológicas progresivas que afectan el lenguaje como parte de su deterioro. La afasia comprensiva y expresiva no es frecuente en niños, por tanto una afasia aguda o subaguda adquirida, que no se acompañe de paresia o síntomas de neuro-infección debe en principio corresponder a un SLK.

En el momento no están bien definidos los límites entre el SLK y el CSWSS. Este tipo de hallazgos EEG han sido observados en algunos niños con ABFEC, especialmente en los casos de status. Probablemente difieren en que en CSWSS o ESES es continuo, y en ABFEC es intermitente, y difieren en la evolución del aprendizaje y comportamiento.

Fisiopatología: se han propuesto diferentes teorías. Una de ellas plantea que las descargas eléctricas y las crisis son una manifestación de

alteración cortical en el área del lenguaje y no la causa. Por otra parte, se plantea la hipótesis de que la actividad paroxística, en un período edad-dependiente de la sinaptogénesis, puede afectar los contactos sinápticos que deberían permitir adecuada comunicación neuronal. Un reforzamiento de esta actividad puede dejar daños definitivos en el lenguaje. Por ello un tratamiento temprano es la única forma de evitar una afasia persistente.

El diagnóstico de disfasias del desarrollo asociadas a descargas eléctricas puede ser difícil. El mismo aplica para niños con autismo, regresión y alteraciones epileptiformes en el EEG. Se han demostrado alteraciones volumétricas por RM cerebral, comparando niños con SLK y controles; siendo mayor la atrofia en el sitio de mayor número de descargas epileptiformes. No se puede determinar si esta alteración es causa o efecto.

Usualmente se requieren valoraciones neuropsicológicas y de fonoaudiología para establecer el diagnóstico de agnosia auditiva y determinar las habilidades cognitivas. Los niños pueden mantener comunicación no verbal.

Pronóstico: es variable. Usualmente las crisis epilépticas se controlan con medicamentos y las anormalidades EEG desaparecen después de unos pocos años. Las alteraciones del lenguaje sin embargo pueden no desaparecer nunca en la mitad de los niños. Puede haber exacerbaciones y mejoría y se encuentra correlación con el EEG por aumento o disminución de las descargas epileptiformes. Son frecuentes las alteraciones en la memoria verbal a corto plazo.

PROBABLES VARIANTES FENOTÍPICAS DE EPILEPSIA ROLÁNDICA BENIGNA

Epilepsia con espigas parietales evocadas: ataques versivos sin pérdida de conciencia o con crisis generalizadas. El EEG muestra ondas agudas o punta onda en las regiones parietales parasagitales. Aparecen espigas cuando se percute el solo de la extremidad contralateral. Ninguno muestra daño cerebral y muchos no desarrollan crisis epilépticas. Se cree que ellos tienen una forma especial de epilepsia benigna de la niñez o de la adolescencia temprana. Las crisis son usualmente transitorias, y desaparecen en menos de dos años.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aicardi J, Arzimanoglou A, Guerrini R. Epilepsies characterized by partial seizures. In: Aicardi's Epilepsy in children. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.2004.
- Aicardi J. Atypical semiology of rolandic epilepsy in some related syndromes. *Epileptic Disord* 2000; 2: S55-59.
- Baird G, Robinson RO, Boyd S, et al. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 604-8.
- Caraballo R, Cersosimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with congenital hemiparesis associated with unilateral polymicrogyria. *Epilepsia* 1999; 40: 865-7.
- Caraballo RH, Astorino F, Cersosimo R et al. Atypical evolution in childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Epileptic Disord* 2001; 3: 157-62.
- De Marco P, Tassinari A. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizure in children. *Epilepsia* 1981; 22: 569-575.
- Doose H, Hahn A, Pistoohl J, et al. Atypical "benign" partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part II: Family study. *Neuropediatrics* 2001; 32: 9-13.
- Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum S. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 41:380-90.
- Fejerman N, Caraballo R.H, Dalla Bernardina B. Atypical evolutions of benign focal epilepsies in childhood. In Fejerman N, Caraballo R, eds Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. United Kingdom: John Libbey Eurotext. 2007.
- Fejerman N, Di Blasi A. Status epilepticus of benign partial epilepsies in children: report of two cases. *Epilepsia* 1987; 28: 351-5.
- Fejerman N, Engel J. Landau-Kleffner syndrome. In Engel J, Fejerman N. Medlink Neurology (Section of Epilepsy) San Diego: Medlink Corporation 2006. Available at www.medlin.com.
- Fejerman N, Tenembaum S, Medina CS. Continuous spike-waves during slow-wave sleep and awake in a case of childhood epilepsy with occipital paroxysms: clinical correlation. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 1): 16.
- Fejerman N. Atypical evolutions of benign partial epilepsies in children. *Int Pediatr* 1996; 111:351-6.
- Lombroso C, Erba G. Primary and secondary bilateral synchrony in epilepsy. *Arch Neurol* 1970; 22: 321-34.
- Morrell F, Whisler WW, Smith MC. Landau-Kleffner syndrome: treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995; 118: 1529-46.
- Robinson RO, Baird G, Robinson G et al. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 243-7.
- Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C. Idiopathic partial epilepsies. In: Comprehensive epileptology. New York: Raven Press. 1990. 155-170.
- Smith MC, Hoeppner TJ. Epileptic Encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner Syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow sleep. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 462-72.
- Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al., eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence 3 Ed John Libbey; 2002: 265-83.
- Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol* 2000; 111 suppl 2: S94-102.
- Tenembaum S, Deonna T, Fejerman N et al. Continuous spike-wave and dementia in childhood epilepsy with occipital paroxysms. *J Epilepsy* 1997; 10: 139-45.
- Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.