

ESTATUS ELÉCTRICO DURANTE EL SUEÑO LENTO Y FACTORES DE RIESGO NEUROLÓGICO: DIFERENTES MANIFESTACIONES DE UN MISMO SÍNDROME

Angélica María Uscátegui Daccarett¹, Johann Sebastian Ortiz de la Rosa²

RESUMEN

Este estudio se realizó para conocer las características de un grupo de pacientes con estatus eléctrico en sueño lento evaluados en la Fundación Liga Central Contra la Epilepsia, entre los años 2003 a 2013. Se buscaron factores asociados al desarrollo del síndrome, así como la respuesta al tratamiento. De los pacientes detectados que cumplieron con los criterios según ILAE 2010, se tomaron datos sobre antecedentes, síntomas y respuesta terapéutica. En ese periodo de tiempo fueron diagnosticados 15 pacientes, 60% varones; 11 iniciaron con epilepsia y 4 por alteraciones del neurodesarrollo o del aprendizaje. Todos presentaron alteraciones comportamentales y 12 epilepsia, manifestada por diferentes tipos de crisis, que en un 66% fue de difícil control pese a recibir diferentes esquemas antiepilépticos. La mayoría de ellos presentaron antecedentes de riesgo pre, peri o posnatales, considerando que estos explican la dificultad en el diagnóstico inicial y las dificultades posteriores en el tratamiento.

Palabras clave: ESES, encefalopatía epiléptica, factores de riesgo

ELECTRICAL STATUS EPILEPTICUS DURING SLOW SLEEP AND NEUROLOGICAL RISK FACTORS: DIFFERENT EXPRESSIONS OF SAME SYNDROME

ABSTRACT

This study was carried out to elucidate the characteristics of patients with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome, that were evaluated at Central League Against Epilepsy, between 2003 and 2013. A search was conducted to find associated risk factors for developing this syndrome as well as treatment outcomes and initial symptoms. Patients detected met the 2010 ILAE criteria. 15 patients were found; 60% were males, 11 had epilepsy as initial presentation, 4 had learning difficulties or neurodevelopmental delay. All patients had behavioral alterations and 12 had epilepsy, which presented with multiple types of crisis. 66% had refractory epilepsy. Most patients had prenatal, perinatal and postnatal risk factors; this is probably why making an initial diagnosis is a difficult task and a source of further treatment difficulties.

Key words: ESES, CSWS, epileptic encephalopathy, risk factors

¹ MD. Esp Neuropediatría y Epileptología. Profesora de Cátedra, Universidad Nacional de Colombia; Liga Central contra la Epilepsia, Bogotá, D.C.

² MD. Residente I Neuropediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C

INTRODUCCIÓN

El *Síndrome de Estatus Eléctrico durante Sueño Lento* (ESES), denominado por Tassinari como el *Síndrome de Penélope* (1), consiste en una marcada alteración en la arquitectura del sueño no REM, con patrón electroencefalográfico denominado POCS (2) (Punta Onda Continua durante el Sueño) que predomina en las fases de sueño profundo. Está asociado a alteraciones cognoscitivas (3,4), que pueden ir desde deterioro del rendimiento escolar, hasta cuadros de regresión autista epileptiforme (3) y en la mayoría de ellos se presentan de forma significativa, alteraciones comportamentales (4,5).

Se debe hacer claridad en la diferencia entre el patrón electroencefalográfico, que puede tener relación con otros tipos de epilepsia, como puede ser el síndrome de Landau Kleffner, y el síndrome epiléptico como tal, que si bien presenta unas características poco específicas, tiene unos criterios clínicos que lo diferencian de otras formas de encefalopatía (2).

Se ha descrito como característica de la epilepsia de punta onda continua en sueño profundo la regresión en habilidades ya establecidas, principalmente en lenguaje y socialización, por lo que se espera que su aparición sea en la etapa de preescolar o escolar, sin embargo se ha planteado cómo la aparición más temprana del síndrome, puede alterar el proceso de desarrollo, sin que necesariamente se evidencie involución de estas habilidades (1,4).

Se ha considerado que el mayor determinante de este síndrome es la alteración cognitiva, pues las crisis epilépticas, que pueden ser de múltiples tipos, generalmente son de fácil control y no son un interferente en el tratamiento (6). Algunos plantean como, otras formas de epilepsia e incluso de

encefalopatías epilépticas, pueden desviarse a la presentación clínica del ESES (7).

Todo esto muestra como pueden existir diferentes variaciones en la presentación de este síndrome epiléptico, variaciones que pueden influir en las características clínicas de los pacientes, la respuesta farmacológica y la evolución.

Considerando las diferencias que existen entre las condiciones de los pacientes con epilepsia en Colombia y las que pudieran tener pacientes en otras partes del mundo, se decidió realizar el presente estudio, buscando describir las características de pacientes que cumplieran con los criterios para síndrome de ESES, según criterios ILAE 2010, que asistieran a la consulta de epilepsia de la Liga Central Contra la Epilepsia, entre enero de 2003 y junio 2013, así como conocer la evolución de los pacientes evaluados en ese periodo de tiempo, registrar la respuesta que presentaron los diferentes a los diferentes tratamientos instaurados e identificar posibles factores de riesgo asociados a la presencia de este síndrome epiléptico en este grupo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias de pacientes atendidos en la Liga Central Contra la Epilepsia en el periodo comprendido entre enero de 2003 y junio de 2013, que cumplieran con la definición de la ILAE 2010 (2,8):

- 1) Presentar regresión o alteración de los procesos cognitivos
- 2) Presentar o no crisis epilépticas, que pueden ser de diferentes tipos, excluyendo crisis tónicas en sueño al inicio del cuadro clínico.
- 3) Hallazgo electroencefalográfico de descargas de punta onda lenta en sueño de ondas lentas.

Se consideró como criterio que la actividad epileptiforme debería comprometer el 85% o más del trazado en sueño No REM estadio N3, o más del 50% con una clara relación con el deterioro cognoscitivo. Se consideró alteración de los procesos cognitivos a la presencia de retardo del desarrollo psicomotor, alteraciones del desarrollo del lenguaje, involución comportamental y del lenguaje, trastornos pervasivos o alteración severa del proceso de aprendizaje. De estos pacientes se tomaron datos demográficos, de edad de inicio de síntomas, síntoma inicial y acompañantes, antecedentes de riesgo, hallazgos clínicos y paraclínicos, respuesta farmacológica y evolución según concepto del médico tratante.

La respuesta farmacológica fue referida como buena cuando la presencia de crisis epilépticas se disminuía en más del 50%, regular cuando alcanzaba un control de crisis hasta del 50% y mala si no se registraba cambio en la frecuencia de crisis. Y se registró como mejoría cognitiva la presencia de disminución de alteraciones comportamentales o a la mejoría en neurodesarrollo, evidenciada a través de la evaluación por parte del médico tratante o reportada como significativa por los padres. Estos datos fueron analizados en el programa estadístico SPSS versión 18, con análisis uni y bivariados.

RESULTADOS

Se encontraron 15 pacientes que cumplían criterios para síndrome de ESES, durante el periodo de observación. La media de edad de inicio de síntomas fue de 6,93 años (2-12 años). 9 pacientes (60%) eran varones. 13 proceden de la ciudad de Bogotá.

El primer síntoma fue crisis epilépticas, en 11 pacientes (73,3%); 3 consultaron por retardo del

desarrollo psicomotor y uno por trastornos del aprendizaje. Como síntomas asociados se encontraron: retardo psicomotor en 9 niños (60%), trastornos del aprendizaje en 11 pacientes (73,3%), y trastornos del sueño en 7 pacientes (46,7%). En cuanto al registro de antecedentes anormales, se reportaron antecedentes de riesgo prenatal en 11 pacientes (73,3%), en el periodo perinatal en 13 pacientes (86,7%) y en el postnatal en 7 pacientes (46,7%). Entre estos antecedentes, los más comunes fueron: distocia del trabajo de parto en 8 pacientes (53,3%) infecciones maternas prenatales en 7 pacientes, amenaza de aborto en 3 pacientes e hipertensión arterial inducida por el embarazo en 3 pacientes. 4 de estos niños (26,6%) tenían antecedentes familiares de epilepsia.

El neurodesarrollo fue anormal desde el inicio en 9 pacientes (60%). Los hallazgos en el examen físico más frecuentes fueron las alteraciones comportamentales y del desarrollo motor.

La epilepsia se presentó en 12 pacientes, ya que uno fue diagnosticado inicialmente por la alteración del neurodesarrollo, y posterior a esto presentó su primera crisis. Las crisis focales y las generalizadas se presentaron en igual proporción (50%), que podían ser tanto focales motoras, discognitivas, como atonías, mioclonías y ausencias atípicas. 8 de los 12 pacientes presentaban por lo menos dos tipos de crisis diferentes. La edad de inicio de la epilepsia fue de 7,33 años, con un rango entre 3 y 12 años. De estos pacientes solo en 3 casos se pudo definir con claridad el momento de inicio del síndrome. 8 de los pacientes, pese a los diferentes esquemas antiepilépticos, continuaron con una alta frecuencia de crisis.

En cuanto a los estudios, los 15 pacientes tuvieron EEG inicial anormal, predominando el patrón focal que muestra rápida generalización en sueño

profundo, asociado a actividad epileptiforme focal en otras etapas del sueño o en vigilia; 11 (64.7%) anormal luego del seguimiento. Las neuroimágenes fueron anormales en 8 pacientes (53,3%), predominando entre los hallazgos anormales las malformaciones corticales en el 50% de estos. Se practicaron otros estudios a 9 pacientes (52.9%), entre los que se encuentran estudios de audición, STORCH, genéticos y de barrido metabólico, siendo estos normales.

En cuanto a la respuesta al tratamiento se encontró que el medicamento inicial fue carbamazepina en 8 pacientes (53,3%), ácido valproico en 6 (40%) y uno recibió Clonazepam. Con este primer esquema la respuesta fue mala en el 53% de los pacientes. Como segunda opción en el 40% de los pacientes se formuló valproico, aunque también fueron utilizadas carbamazepina, oxcarbazepina, levetiracetam y lamotrigina; utilizando un segundo esquema antiepiléptico se logró una buena respuesta en el 47% de los pacientes. Fueron probados hasta 4 esquemas antiepilépticos más, en menos de la mitad de los pacientes, encontrando que a partir del tercer esquema la respuesta más comúnmente encontrada fue regular. Sólo uno de los pacientes de esta serie recibió tratamiento con ACTH, el cual fue suspendido tempranamente por decisión familiar, sin evidenciarse cambios en la condición del niño.

Durante el seguimiento en los 10 años analizados, 2 pacientes no continuaron su tratamiento en la institución, por lo que no fue posible la realización de consultas y EEG de control. Al final de la observación se encontró que mostraron mejoría en control de crisis 11 pacientes (73,3%), y otros 11 pacientes presentaron mejoría en neurodesarrollo. En cuanto al EEG final, se encontró normalización en un paciente, mejoría en 8 (53,3%) y no se registraron cambios en 4 (26,7%).

DISCUSIÓN

Se encontraron 15 pacientes con diagnóstico de síndrome de ESES en un período de 10 años, con una distribución por edad y sexo similar a las encontradas en otras series (3,6,9). El rango de edad para el inicio de síntomas se encontró entre 2 y 12 años, mostrando que estos pueden aparecer en etapas más tempranas de lo esperado, como también lo encontraron Nieuwenhuis y Nicolay (10), en cuya serie la edad de presentación del primer síntoma se encontraba entre 2 meses y 12 años.

Las manifestaciones más comunes fueron las crisis epilépticas, pero casi un tercio de los pacientes consultaron por alteraciones en el desarrollo y en el proceso de aprendizaje; este hallazgo ha sido registrado en otras series, donde hasta el 30% de los pacientes no presentan crisis clínicas (10-12). La ausencia de crisis puede facilitar el sub diagnóstico de esta entidad, complicando el inicio temprano y la selección adecuada del tratamiento.

Se encontraron como otros síntomas acompañantes retardo del desarrollo psicomotor, trastornos del aprendizaje y trastornos del sueño, evidenciando una constelación variada de síntomas en estos niños, lo que implica una alta complejidad en el manejo de estos pacientes. Algunos autores consideran que las manifestaciones neuropsicológicas diversas son parte del espectro del síndrome (13,14).

Se encontró que 13 de los 15 pacientes (86%) presentaban factores de riesgo neurológico, tanto pre, como peri y pos natales, duplicando los promedios encontrados en otros estudios, donde reportan la presencia de estos factores de riesgo en el 33 y el 47.1% de los pacientes (3,6). En este contexto podría considerarse que la alta prevalencia de factores de riesgo para lesión cerebral explique la

presencia de alteraciones del desarrollo previa al inicio de esta entidad, el inicio de crisis epilépticas más temprano, así como la severidad de crisis, que fueron refractarias al tratamiento.

En cuanto a la presencia de epilepsia como síntoma, los pacientes estudiados presentaron diferentes tipos de crisis, como es conocido en los criterios diagnósticos de este síndrome. Un 20% de estos niños nunca presentaron crisis, y su diagnóstico fue hecho ante la presencia de la alteración cognitiva y el patrón electroencefalográfico característico, situación encontrada en una proporción similar en otras series de pacientes con esta entidad (15).

Estos niños mostraron una respuesta irregular al tratamiento, con persistencia de crisis, pese a que la mayoría de descripciones del síndrome muestran un adecuado control de crisis (6, 12, 15). Esto, asociado a la falla en la terapia farmacológica, reportada como regular para la mayoría de tratamientos que recibieron los pacientes, puede tener relación con la presencia de factores de riesgo como antes se mencionó, así como el uso de medicaciones que se describen como no recomendadas en este síndrome, como carbamazepina, que fue la más frecuentemente seleccionada como primera terapia. El mayor conocimiento del tema facilita la sospecha e intervención temprana, evidenciado en que la terapia fue más específica y oportuna en los casos diagnosticados en los últimos años.

Se han planteado buenos resultados en el manejo de las crisis asociadas al síndrome de ESES con benzodiazepinas (16, 19), así como con levetiracetam y el uso de corticoides (principalmente ACTH, aunque también se utilizan prednisona y metilprednisolona), e incluso inmunoglobulina (5, 16-19). En esta serie se ve como, en la medida que se dispuso de los tratamientos, estos fueron utilizados. Sólo en un caso se intentó terapia con ACTH que fue suspendida de forma voluntaria por

los padres; otros pacientes que fueron candidatos al uso de corticoides, mostraron mejoría con otras terapias o no tuvo aceptación en los padres. Lo más importante en la terapia de estos pacientes es que sea temprana y agresiva, no solo para el control de crisis, sino vigilando la recuperación cognitiva, fin último de la intervención (19).

Si bien el trazado EEG no mostró mayor mejoría con el tratamiento, los pacientes si mostraron cambios que fueron considerados significativos. Esto sugiere que la mejoría clínica no tiene relación con la disminución de la actividad epileptiforme registrada en el EEG. Aunque el EEG continúa siendo importante como parámetro diagnóstico y como parte de otros criterios para el seguimiento, éste estudio no puede ser el único criterio para tomar decisiones en cuanto al tratamiento del paciente (9, 19).

CONCLUSIONES

Las características de los pacientes reportados en este estudio, muestran notorias diferencias en cuanto a la presencia de factores de riesgo pre peri o pos natales, que condicionan a una etiología secular o sintomática, que favorecería la confusión al momento del diagnóstico y de la elección terapéutica, la refractariedad de las crisis y las respuestas farmacológicas poco efectivas.

Se requiere continuar la investigación en este síndrome epiléptico, que nos permita realizar diagnósticos rápidos y tratamientos oportunos, que son los principales determinantes para mejorar el pronóstico en estos niños.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen principalmente a los pacientes y al personal de la Liga Central Contra la Epilepsia, por su colaboración y paciencia para la obtención de los datos presentados. De manera

especial agradecemos al Dr. Luis Alexander Granados Patiño, quien participó activamente en la selección de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Tassinari C.A, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Della Giustina E, Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "The Penelope syndrome". *Epilepsia*, 2009; 50 (Suppl.7):4-8.
2. Sánchez Fernández I, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli D Jr, Jensen FE, Berg AT, Loddenkemper T. The tower of Babel: Survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spike and waves during sleep in North America. *Epilepsia*, 2013; 54 (4):741-750.
3. Tuchman R. CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia*, 2009; 50 (Suppl. 7):18-20.
4. Van Bogaert P, Urbain C, Galer S, Ligot N, Peigneux P, De Tiège X. Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. *Neurophysiologie Clinique*, 2011; 42: 53-58.
5. Raha S, Shah U, Udani V. Neurocognitive and neurobehavioral disabilities in Epilepsy with Electrical Status Epilepticus in slow sleep (ESES) and related syndromes. *Epilepsy & Behavior*, 2012; 25: 381-385.
6. 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(6): 1517-1524.
7. Guerreiro, M. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep. *Latin American Summer School of Epilepsy*. 2012; Sao Paulo (Brasil).
8. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross H, et al. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51 (4): 676-685.
9. Scheltens – de Boer Marjan. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; 50 (Suppl. 7): 13-17.
10. Nieuwenhuis, L; Nicolai, J. 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. *Seizure*, 2006; 15: 249-258.
11. Arzimanoglou, A; Landau Kleffner Syndrome and Syndrome of Continuous Spike-Wave of Slow Sleep. J. Aicadi, Editor; *Epilepsy in Children*. Philadelphia; Lippincott Williams and Wilkins, 2004; 176 - 187.
12. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Etat de mal électrique épileptique pendant le sommeil lent (ESES ou POCS) incluant l'aphasie épileptique acquise (Syndrome de Landau-Kleffner). En J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton CA Tassinari, P Wolf editors; *Les Syndromes Épileptiques de l'enfant et de l'adolescent 4eme edn*. Montruge, John Libbey Eurotext, 2005. 295 - 314.
13. Eslava-Cobos, J; Mejía, L. Landau-Kleffner syndrome: Much More Than Aphasia and Epilepsy. *Brain and Language*, 1997; 57:215-224.
14. Tassinari, C. A; Rubboli, G; Volpi, L; Meletti, S; d'Orsi, G; Franca, M; Sabetta, A. R; Riguzzi, P; Gardella, E; Zaniboni, A; Michelucci, R. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clinical Neurophysiology*, 2000; 111, Suppl. 2: S94±S102.
15. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Peters J, Kothare S. Electrical Status Epilepticus in Sleep: Clinical Presentation and Pathophysiology. *Pediatric Neurology*, 2012; 47: 390-410.
16. Liu, X. Y; Wong, V. Spectrum of Epileptic Syndromes with Electrical Status Epilepticus During Sleep in Children. *Pediatr Neurol*, 2000; 22: 371-379.
17. Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after all these years. *Epilepsia*, 2009; 50 (Suppl 7): 59-62.
18. Arts W, Aarsen F, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets C. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*, 2009; 50(Suppl. 7):55-58.
19. Veggiotti P, Pera MC, Teutonico F, Brazzo D, Balottin U, Tassinari CA. Therapy of Encephalopathy with Status Epilepticus During Sleep (ESES/CSWS Syndrome): An Update. *Epileptic Disord*, 2012; 14 (1): 1-11.

Fecha de Recibido: Agosto 13, 2013.

Fecha de Aprobado: Septiembre 17, 2013.

*Dirección para correspondencia:
Angélica Uscátegui Daccarett
Anmaus5@yahoo.com.ar*