

## Caso Clínico

### Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)

S. FERNÁNDEZ URIBE, F. VILLANUEVA GÓMEZ, J. DE JUAN FRIGOLA\*, M<sup>a</sup> C. FERNÁNDEZ MIRANDA, B. LOZANO ARAGONESES, J.L. HERRANZ FERNÁNDEZ\*\*

*Servicios de Neurofisiología Clínica y de \*Neuropediatría, Hospital Central Universitario de Asturias, Oviedo.*

*\*\*Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.*

#### RESUMEN

Se describe el caso clínico de una niña de 5 años con ausencia total del lenguaje, hiperactividad y crisis paroxísticas compatibles con crisis epilépticas parciales complejas con automatismos orofaríngeos. En el EEG de vigilia se constataron puntas y complejos punta-onda bifrontales y, en el video-EEG durante sueño fisiológico, se objetivó actividad continua generalizada de complejos punta-onda, especialmente durante el sueño lento (fases III-IV), confirmando el diagnóstico de afasia epiléptica adquirida. En este síndrome se asocian la agnosia auditiva verbal y la epilepsia, confirmándose el diagnóstico con el hallazgo en el EEG de punta-onda continua durante más del 80% del sueño lento. La evolución es desfavorable, porque se asocian graves trastornos de la conducta y afectación cognitiva, y por la resistencia de este cuadro electroclínico a todo tipo de terapias. El interés de este caso clínico reside en confirmar la remisión espectacular de sus síntomas al asociar valproato y etosuximida, pauta terapéutica descrita por nosotros anteriormente.

**Palabras clave:** Afasia epiléptica adquirida; Síndrome de Landau-Kleffner; Estatus eléctrico durante el sueño; Valproato; Etosuximida.

#### ABSTRACT

The clinical case of a 5 year old girl with total absence of language, hyperactivity and paroxystic episodes com-

patible with partial complex epileptic seizures with oropharyngeal automatism is described. In the wakefulness EEG spikes and bifrontal spike-wave complexes are observed and in the EEG video, during physiological sleep, generalized continuous activity of the spike-wave complex is observed, especially during slow sleep (phases III-IV), confirming the diagnosis of acquired epileptic aphasia. In this syndrome, verbal auditory agnosia and epilepsy are associated, the diagnosis being confirmed with the finding of continuous spike-wave in the EEG during more than 80% of the slow sleep. The evolution is unfavorable, because serious behavior disorders and cognitive involvement are associated and due to the resistance of this electroclinical picture to all types of treatment. The interest of this clinical case is found in the confirmation of the spectacular remission of her symptoms when valproate and ethosuximide were combined, a therapeutic regime that we have previously described.

**Key words:** Acquired epileptic aphasia; Landau-Kleffner Syndrome; Electrical status during sleep; Valproate; Etosuximide.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de afasia epiléptica adquirida, descrito por Landau y por Kleffner en 1957<sup>(1)</sup>, es un trastorno típico de la infancia, puesto suele comenzar entre los 18 meses y 13 años, con su mayor incidencia a los 7 años. Los síntomas cardinales son la afasia adquirida y la objetivación en el EEG de com-

*Correspondencia:* Susana Fernandez Uribe. C/ Libertad 13-15 4<sup>o</sup>C. 33206 Gijón

*Recibido:* Julio 2001. *Aceptado:* Agosto 2001

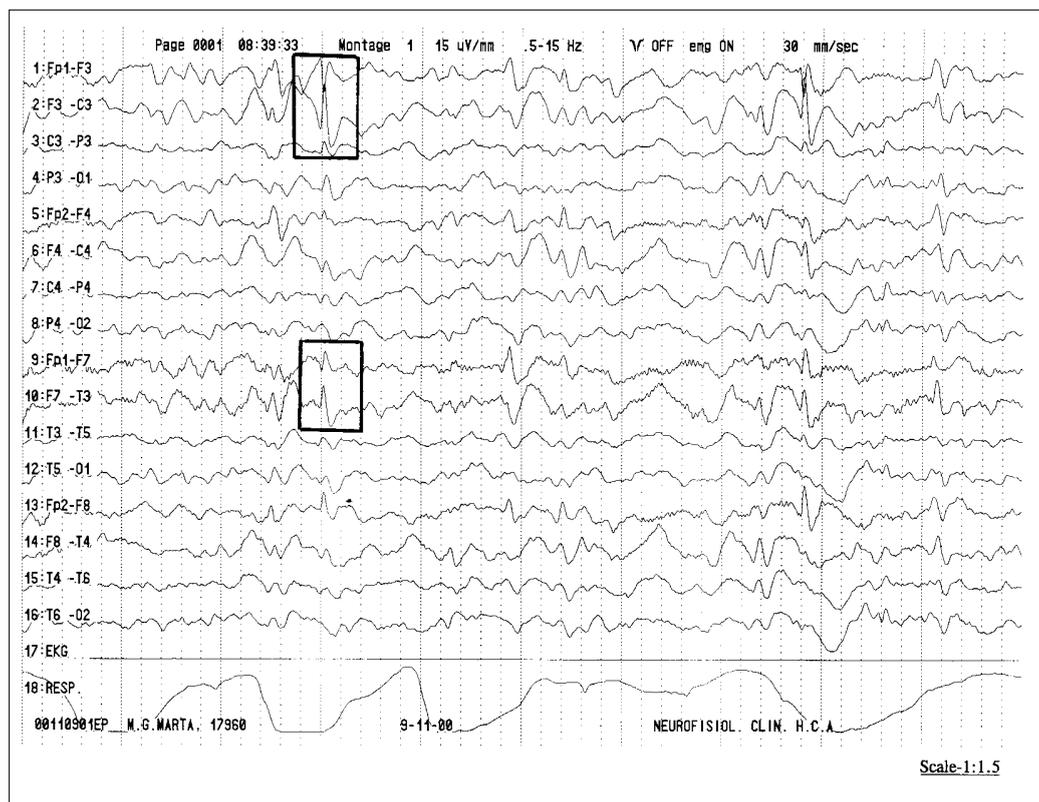


Figura 1.

plejos punta-onda ininterrumpidos durante el sueño lento, sumándose posteriormente alteraciones de la conducta, hiperactividad y retraso en las adquisiciones cognitivas<sup>(2)</sup>.

## CASO CLÍNICO

Niña de cinco años controlada por el Servicio de Pediatría por ausencia del lenguaje, conducta hiperactiva y crisis parciales complejas con automatismos orofaríngeos. Había sido valorada previamente a los 21 meses de edad por tener un comportamiento alterado y falta de atención al lenguaje verbal; la niña emitía monosílabos y se mostraba indiferente a la comunicación verbal. Los potenciales evocados acústicos, estudios metabólicos, TAC y RNM cerebrales fueron normales y el EEG de vigilia mostró un déficit de integración de la actividad basal. En los controles clínicos, efectuados a los 28 meses y 3 años de edad, persistían la ausencia del lenguaje, los trastornos del comportamiento, el retraso en las adquisiciones psicomotoras, y el déficit de integración de la actividad eléctrica cerebral en el EEG.

Desde los 5 años de edad la niña tuvo episodios paroxísticos compatibles con crisis parciales complejas con sintomatología motora orofaríngea, que motivaron su control clínico. En el video-EEG en vigilia se observaron abundantes paroxismos de punta-onda y polipunta rápida bifrontales con frecuente generalización (Figura 1). El EEG durante el sueño fisiológico mostró paroxismos de punta-onda bilateral, pseudoperiódica, en aproximadamente el 80% del total de grafoelementos del trazado, mucho más evidente durante el sueño lento NREM, con persistencia de la actividad paroxística bifrontal (Figura 2).

Instaurado tratamiento con valproato (30 mg/kg/día) y etoxusimida (25 mg/kg/día) se produjo en pocas semanas una mejoría espectacular en las conductas, al mismo tiempo que desaparecieron las crisis epilépticas. El control del EEG durante el sueño evidenció únicamente una discreta focalidad bifrontal (Figura 3), habiendo desaparecido la actividad punta-onda difusa descrita con anterioridad durante el sueño lento (Figura 4).

Actualmente la niña no padece crisis epilépticas y ha recuperado la comunicación verbal con su entorno, aunque



Figura 2.

persisten algunos defectos en la construcción de las frases, que están siendo tratadas con logopedia.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Landau-Kleffner es un cuadro electroclínico pediátrico poco frecuente, cuya etiología desconocida ha motivado diversas hipótesis: un trastorno funcional a nivel de las áreas del lenguaje, una alteración estructural debida a una lesión subyacente que afecta, fundamentalmente, a las áreas de recepción del lenguaje, invocándose causas muy diversas, como son tumores, enfermedades inflamatorias, displasias corticales, traumatismos, vasculitis, infecciones, etc. La alteración, funcional o lesional, genera las alteraciones electroencefalográficas por activación de mecanismos córtico-subcorticales que parecen ser los responsables del trastorno del lenguaje<sup>(3)</sup>.

Las manifestaciones clínicas suele aparecer entre los 3 y los 7 años de edad, como en nuestra paciente, con algo más de incidencia en el sexo masculino, debutando en la mitad

de los casos como un déficit de comprensión del lenguaje que se instaura en pocos días o semanas, más raramente a lo largo de meses, evolucionando rápidamente al mutismo verbal y a la pérdida del lenguaje hablado<sup>(4)</sup>. Todos los niños tienen una disociación entre la discriminación de los sonidos ambientales y la del lenguaje, estando ésta mucho más afectada, lo que sugiere que el déficit primario en los niños con síndrome de Landau-Kleffner consiste en una afectación de la discriminación fonológica auditiva, más que una agnosia auditiva generalizada<sup>(5)</sup>.

En la otra mitad de los casos el síndrome comienza con crisis epilépticas que, en definitiva, padecen el 75-80% de los pacientes con esta enfermedad, aunque las alteraciones características del EEG durante el sueño lento tienen que objetivarse en todos los casos. El tipo de crisis epilépticas es muy variable, siendo las más frecuentes las crisis parciales, las crisis tonicoclónicas generalizadas y las ausencias atípicas<sup>(2)</sup>.

La alteración bioeléctrica cerebral se caracteriza por paroxismos de ondas escarpadas o de complejos punta-onda focales, multifocales o difusos, que se localizan fundamentalmente en la región temporal o temporocentral, de forma



Figura 3.

más marcada en el hemisferio izquierdo, aunque sin dominancia clara. Los focos bilaterales son comunes y se pueden desplazar de uno a otro hemisferio. Durante el sueño, sobre todo en fases III-IV del sueño NREM, esta actividad paroxística se incrementa espectacularmente, llegando a conformar una actividad de punta-onda continua durante el sueño lento (POCS) en más del 80% del registro, lo cual sirve para identificar el síndrome electroclínico<sup>(6)</sup>. De hecho, si no se realiza el registro EEG de sueño no es posible establecer el diagnóstico o, expresado de otro modo, algunos pacientes con este síndrome pueden no ser diagnosticados, debido a que no se realiza un registro EEG durante el sueño. En realidad, en todos los pacientes con epilepsia debería efectuarse uno o varios registros EEG durante el sueño, porque habitualmente son mucho más informativos que los EEG de vigilia y, en casos concretos, como en el síndrome de Landau-Kleffner, son la clave para el diagnóstico.

La evolución de los niños con afasia epiléptica adquirida es, generalmente, muy mala, con afectación cognitiva y alteración conductual, tanto mayores cuanto mayor la duración del cuadro electroclínico<sup>(7)</sup>. A muy largo plazo, todos

los pacientes recuperan el lenguaje, pero con alteraciones del lenguaje expresivo, de la percepción verbal auditiva, y con una discrepancia entre las pruebas verbales y manipulativas en el test de Wechsler<sup>(8)</sup>. Las crisis epilépticas, si se producen, se controlan fácilmente con antiepilépticos, pero el patrón paroxístico EEG es refractario a todo tipo de medidas terapéuticas, por lo que se han probado corticoides<sup>(9)</sup>, inmunoglobulinas, benzodiazepinas, dieta cetógena<sup>(10)</sup> y tratamiento quirúrgico mediante transección intracortical subpial<sup>(11,12)</sup>, con resultados discretos.

Nosotros proponemos la biterapia desde el primer día, asociando valproato y etosuximida, para alcanzar niveles séricos de 75-100 mg/L de valproato y de 60-80 mg/L de etosuximida, es decir, utilizando dosis con las que se alcancen concentraciones plasmáticas en la mitad superior de los rangos terapéuticos de dichos fármacos, que se consideren los situados entre 50-100 mg/L para el valproato y de 40-80 mg/L para la etosuximida. Con esta pauta hemos observado evoluciones espectaculares, con recuperación del lenguaje en pocos días o semanas, y desaparición simultánea del estatus eléctrico durante el sueño lento<sup>(13)</sup>.

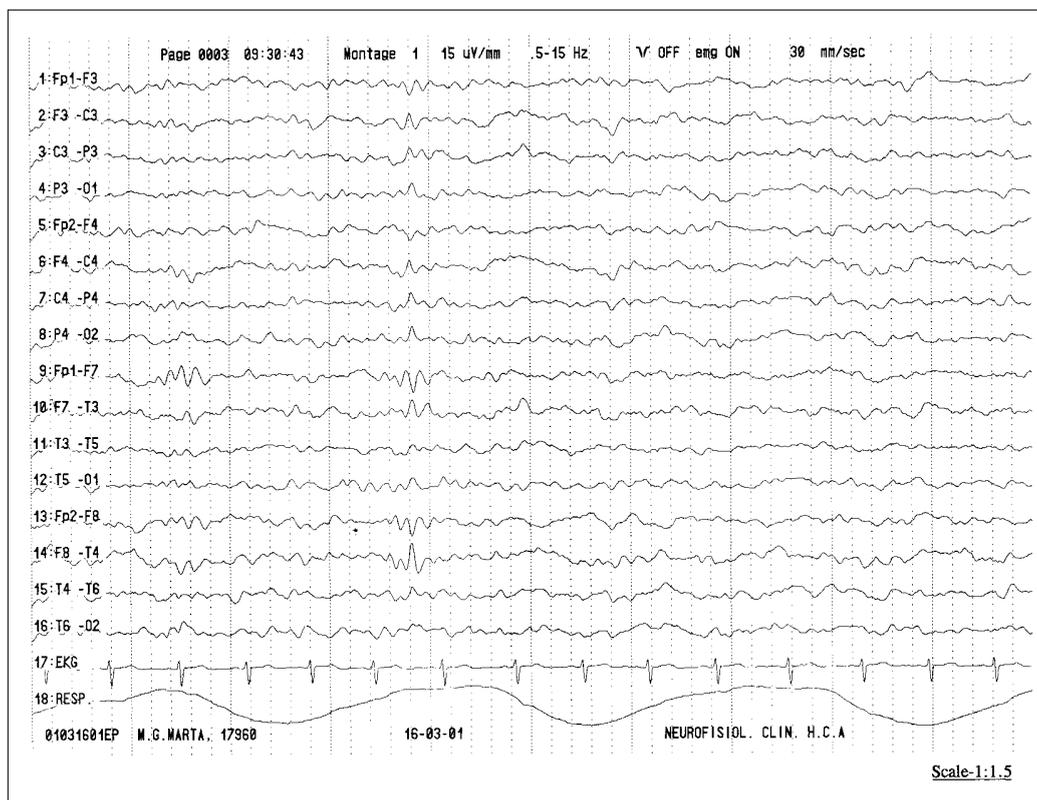


Figura 4.

El diagnóstico del síndrome de Landau-Kleffner es muy sencillo, teniendo que sospecharse con una anamnesis tan característica de un niño con pérdida brusca o progresiva del lenguaje y de la comprensión del mismo y con cambio radical en su conducta. El registro EEG durante el sueño será el que confirme o descarte dicho diagnóstico<sup>(14)</sup>. En algunos casos deberá efectuarse un diagnóstico diferencial con el síndrome de Lennox-Gastaut, en el que es patognómico el EEG con grupos generalizados de punta-onda lenta, a 1,5-2 Hz de frecuencia, pero que clínicamente se manifiesta con crisis tónicas durante el sueño, que son obligatorias en dicho cuadro epiléptico, y que nunca se observan en niños con síndrome de Landau-Kleffner<sup>(15)</sup>.

Más difícil es la diferenciación con la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño (EPOCS), hasta el punto de que cada vez más autores los reconocen como ligeras variaciones del mismo cuadro electroclínico, con trazados EEG análogos, pero con exclusiva o mayor afectación del lenguaje en el síndrome de Landau-Kleffner<sup>(16)</sup>. En la epilepsia parcial benigna atípica de la infancia también se evidencia la actividad de punta-onda continua durante el sueño<sup>(17)</sup>,

aunque sin alcanzar el grado del síndrome de Landau-Kleffner ni del estatus eléctrico durante el sueño, teniendo, además, mejor respuesta al tratamiento antiepiléptico. En la actualidad se considera que los tres cuadros electroclínicos constituyen una misma entidad con diferentes grados de expresividad clínica<sup>(16)</sup>, sugiriéndose también que la pérdida de comunicación verbal está condicionada por una encefalopatía secundaria a las descargas paroxísticas persistentes, que se manifestaría en el SPECT y en la PET con áreas de hipometabolismo<sup>(18)</sup>, áreas que suelen corresponder con mucha frecuencia a los lóbulos temporales<sup>(19)</sup>.

Cuando el EEG en vigilia no aporta datos suficientes, debe realizarse siempre un registro de sueño de larga duración, tras una privación suficiente para que el paciente se duerma mientras realizamos la exploración, y registrando simultáneamente los eventos clínicos mediante un vídeo, si se dispone del equipo adecuado. En la paciente referida, hasta que no se objetivaron las alteraciones características en el EEG de sueño no pudo establecerse el diagnóstico ni aplicarse el tratamiento, que tuvo una eficacia indudable, porque detuvo el deterioro verbal y cognitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1998; **51**: 1241-1249
2. Aicardi J. Landau-Kleffner syndrome. *Rev Neurol*. 1999; **16-31**; **29**: 380-385
3. Gordon N. The Landau-Kleffner syndrome: increased understanding. *Brain Rev* 1997; **19**: 311-316
4. Tharpe AM, Olson BJ. Landau-Kleffner syndrome: acquired epileptic aphasia in children. *J Am Acad Audiol* 1994; **5** : 146-150
5. Korkman M, Granström ML, Appelqvist K, Liukkonen E. Neuropsychological characteristics of five children with the Landau-Kleffner syndrome: dissociation of auditory and phonological discrimination. *JINS* 1998; **4**: 566-575.
6. Uldall P, Sahlhold T, Alving J. Landau-Kleffner syndrome with onset at 18 months and initial diagnosis of pervasive development disorder. *Eur J Ped Neurol* 2000; **4**: 81-86.
7. Zardini G, Molteni B, Sarti D, Avanzini G, Granata T. Linguistic development in a patient with Landau-Kleffner syndrome: a nine-year follow up. *Neuropediatrics* 1995; **26**: 19-25.
8. Kaga M. Language disorders in Landau-Kleffner syndrome. *J Child Neurol* 1999; **14**: 118-122.
9. Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, Momoi MY. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2000; **22**: 145-147
10. Bergqvist AGC, Chee CM, Lutchka LM, Brooks-Kayal AR. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet. *J Child Neurol* 1999; **14**: 696-701.
11. Morrell F, Whisler WW, Smith MC y col. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995; **118**: 1529-1546.
12. Grote CL, Van Slyke P, Hoepfner JAB. Language outcome following multiple subpial transection for Landau-Kleffner syndrome. *Brain* 1999; **122**: 561-566.
13. Ribacoba R, Salas Puig J, Solar DM, Otero B, Herranz JL. Aportación terapéutica en el síndrome punta-onda continua durante el sueño (SPOC). *Rev Neurol* 1994; **22**: 31-38.
14. Beaumanoir A. Le syndrome de Landau-Kleffner. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P (Editores). Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. London & Paris: John Libbey. Eurotex; 1984. p. 457-467.
15. Caraballo RH, Yépez II, Soprano AL, Cersónimo RO, Medina C, Fejerman N. Afasia epiléptica adquirida. *Rev Neurol* 1999; **29**: 899-907.
16. Giovanardi Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev* 1999; **21**: 90-98.
17. Aicardi J, Chevrie J. Atypical benign epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; **24**: 281-292.
18. O'Regan ME, Brown JK, Goodwin GM, Clarke M. Epileptic aphasia: a consequence of regional hypometabolic encephalopathy? *Dev Med Child Neurol* 1998; **40**: 508-516.
19. Da Silva EA, Chugani DC, Muzik O, Chugani HT. Landau-Kleffner syndrome: metabolic abnormalities in temporal lobe are a common feature. *J Child Neurol* 1997; **12**: 489-495