

Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia

R.F. Tuchman ^{a,b}, S.L. Moshé ^{c,d}, I. Rapin ^c

NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS AND EPILEPSY

Summary. Introduction and development. *Neurodevelopmental disorders and the epilepsies share common etiologies and pathologies. The severity of impairment and the variety of symptoms associated with neurodevelopmental disorders or with particular epilepsy syndromes reflect focal or global, structural or functional dysfunction of neuronal networks. The complex relationship between neurodevelopmental disorders and epilepsy is secondary to common factors that include genetics, cognition, motor and language function. The epileptic encephalopathies are associated with regression or slowing of cognitive, language or behavior and the accepted working hypothesis is that this is a direct consequence of the seizures or of the interictal epileptiform activity, as opposed to the associated medical condition. The evidence that recurrent seizures or abnormal electrical activity can cause specific cognitive, language or behavioral abnormalities even in accepted epileptic encephalopathies is still controversial. Data from animal studies and the clinical experience from epileptic encephalopathies of early life imply that there are developmental time windows crucial to the type of epilepsy syndrome and to cognitive and behavioral outcome. Conclusion. The management of children in whom a neurodevelopmental disorder coexists with epilepsy is a difficult problem that requires a multidisciplinary approach that addresses both the epilepsy and the specific cognitive or behavioral problem and is tailored to the needs of the individual child. [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S3-10]*

Key words. Autism. EEG. Epilepsy. Infantile spasms. Landau-Kleffner syndrome. Lennox-Gastaut syndrome. Neurodevelopmental disorders. Tuberous sclerosis.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos del neurodesarrollo comprenden un número heterogéneo de cuadros clínicos que son sintomáticos desde las primeras etapas de la vida y que afectan a la trayectoria del desarrollo cognitivo, del lenguaje y de la conducta. La epilepsia es un trastorno paroxístico que se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral anómala asociada a diversas manifestaciones conductuales. Las crisis se han clasificado en diferentes síndromes epilépticos según la semiología de los síntomas experimentados y las características de las manifestaciones convulsivas o motoras y también según los trazados electroencefalográficos específicos asociados a las conductas. La epilepsia, al igual que otros trastornos del neurodesarrollo, no es una sola entidad patológica, y aunque el distintivo de la epilepsia son las crisis recurrentes, en una proporción significativa de niños está asociada a problemas interictales de la cognición, del lenguaje y de la conducta. Tanto los trastornos del neurodesarrollo como las epilepsias son en su mayoría trastornos crónicos con un conjunto amplio de etiologías y de patologías, muchas de las cuales son comunes a ambos grupos de trastornos. La gravedad del deterioro y la variedad de síntomas asociados a los trastornos del neurodesarrollo o a síndromes epilépticos específicos reflejan disfunciones focales o globales, estructurales o funcionales de las redes neuronales.

Este breve resumen de las complejas relaciones entre los trastornos del neurodesarrollo y la epilepsia se centrará en un

debate sobre los factores comunes que explican la coexistencia de estos trastornos y utilizará ejemplos de trastornos específicos provocados por la aparición simultánea de la epilepsia y de los problemas del neurodesarrollo con el fin de destacar los principios científicos y terapéuticos básicos. Concretamente, el resumen tratará tres temas que creemos que son fundamentales para este debate:

- ¿Cuáles son los factores comunes que pueden explicar el elevado índice de asociación de la epilepsia con los trastornos del neurodesarrollo?
- ¿Cuáles son los indicios de que las crisis recurrentes o la actividad eléctrica anómala pueden provocar alteraciones específicas cognitivas, del lenguaje o de la conducta?
- ¿Cuáles son los conceptos clave que hay que tener en cuenta en el tratamiento de los niños en los que coexiste un trastorno del neurodesarrollo con la epilepsia?

FACTORES DE RIESGO PARA LA EPILEPSIA EN LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

La asociación de trastornos del neurodesarrollo con la epilepsia es compleja, y hay diversos factores que determinan la incidencia de la epilepsia en trastornos del neurodesarrollo específicos. Cuatro de los factores más frecuentes que contribuyen a esta relación son las alteraciones genéticas, cognitivas, motoras y del lenguaje. En vez de dar una lista completa de trastornos del neurodesarrollo asociados a la epilepsia, utilizaremos ejemplos ilustrativos para poner de relieve cómo estos factores de riesgo influyen en nuestra comprensión de la relación entre la epilepsia y el neurodesarrollo.

Genética

Hay factores genéticos que contribuyen tanto a los trastornos del neurodesarrollo como a la epilepsia. Los defectos de los genes pueden afectar a numerosos procesos en el desarrollo del cerebro como, por ejemplo, el desorden molecular de los canales iónicos, las pautas de neurogénesis cortical que conducen a malformaciones del desarrollo cortical, y productos proteínicos

Aceptado: 30.01.05.

^a Departamento de Neurología. Universidad de Miami. ^b Centro Dan Marino. Hospital Infantil de Miami. Miami, Florida. ^c Departamentos de Neurología y Pediatría. ^d Centro de Neurociencia y Tratamiento Integral de la Epilepsia. Centro Médico Montefiore. Escuela de Medicina Albert Einstein. Nueva York, Estados Unidos.

Correspondencia: Roberto Tuchman, M.D. Dan Marino Center. 2900 South Commerce Parkway. Weston, FL, USA. E-mail: tuchman@att.net

SLM es el destinatario de la beca de investigación Martin A. y Emily L. Fisher en Neurología y Pediatría, financiado en parte por una beca del NINDS NS20253 y por la Heffer Family Foundation.

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

específicos; todos estos procesos han sido descritos como implicados en el desarrollo de la epilepsia y de los trastornos del neurodesarrollo [1-5]. La genética puede ser responsable de los trazados electroencefalográficos y de la disfunción cognitiva en niños con epilepsia o trastornos del neurodesarrollo [6] y es posible que las mismas crisis cambien la liberación de neurotransmisores y la expresión génica [7].

Las mutaciones en un gen específico como el *MECP2* pueden llevar a trastornos del neurodesarrollo complejos como el síndrome de Rett, el fenotipo clínico del cual incluye el retraso postnatal del crecimiento cerebral, la regresión conductual y cognitiva precoz, las crisis y un electroencefalograma epileptiforme, además de otras deficiencias que surgen del silenciamiento inadecuado de otros genes [8]. Los estudios clínicos del síndrome X frágil indican que esa deficiencia de la proteína del retraso mental del X frágil provoca un aumento de la excitabilidad neuronal y de la susceptibilidad a la epilepsia asociada a alteraciones de las espinas dendríticas. La deficiencia de esta proteína también puede contribuir al trazado electroencefalográfico en forma de puntas centrotemporales asociado a la epilepsia benigna de la infancia [9]. Se ha descrito la conexión al cromosoma 15q14 en familias con puntas centrotemporales y este rasgo electroencefalográfico, en vez del síndrome epiléptico, puede que sea lo que se transmite por herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta y dependencia de la edad [10].

Los factores genéticos en trastornos del neurodesarrollo más heterogéneos y genéticamente complejos como el autismo pueden, en algunos casos, estar ligados a defectos en canales de sodio dependientes del voltaje específicos; se ha hallado un locus de susceptibilidad para el autismo en el cromosoma 2 en los alrededores de los genes *SCN1A* y *SCN2A*, que son los genes de susceptibilidad para las crisis convulsivas [11]. Roubertie et al sugieren que los factores genéticos comunes pueden explicar las deficiencias cognitivas y las frecuentes descargas epileptiformes en los electroencefalogramas que se han comunicado en algunas personas con autismo incluso cuando hay ausencia de epilepsia [6].

Un trastorno del neurodesarrollo genético que ejemplifica la compleja interrelación existente entre la genética, el neurodesarrollo y la epilepsia es la esclerosis tuberosa compleja (TSC). La TSC afecta, aproximadamente, a 1 de cada 6000 recién nacidos vivos, es un trastorno autosómico dominante aunque hasta un 60% de los niños afectados son portadores de mutaciones espontáneas de uno de los dos genes que provocan el trastorno, el *TSC2* y el *TSC1* [12]. Alrededor del 40% de las personas con TSC tienen un CI por debajo de 70 y el 30% tienen un CI por debajo de 30; la probabilidad de deterioro cognitivo está asociada a antecedentes de crisis y, particularmente, a espasmos infantiles [13]. Incluso en niños con TSC y un desarrollo cognitivo normal, las pruebas neuropsicológicas rigurosas ponen de manifiesto las deficiencias con más frecuencia que en una muestra de niños de control [14].

La epilepsia afecta a, aproximadamente, el 60% de los niños con TSC [15], y hasta un 90% de los individuos con TSC tendrán, al menos, un ataque durante su vida [16]. Con la ayuda de tomografías por emisión de positrones (PET) con 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG) y (¹¹C)α-metil-L-triptófano (AMT) en niños con TSC, los investigadores señalaron que aquellos que presentaban antecedentes de espasmos infantiles tienen trastornos de la comunicación más graves en comparación con los que no tienen antecedentes de espasmos infantiles [17]. Ade-

más, en este estudio, el hipometabolismo de la glucosa en las circunvoluciones temporales medias no dañadas estaba asociado al trastorno de la comunicación pero no a las insuficiencias sociales o a los estereotipos [17].

Un estudio retrospectivo que examinaba los factores de riesgo de la epilepsia para el desarrollo del autismo en la TSC reveló que la presencia de tubérculos en los lóbulos temporales aumentaba la predisposición a los trastornos del espectro autista y, más concretamente, que lo que determinaba que un individuo con TSC desarrollara o no un trastorno del espectro autista eran las descargas epileptiformes en el lóbulo temporal, los antecedentes de espasmos infantiles y la aparición de crisis en los tres primeros años de vida [18]. Aunque las crisis y el retraso mental (RM) son claros factores de riesgo para el desarrollo de un trastorno del espectro autista, ninguno es suficiente o necesario para su desarrollo, y las mutaciones del gen *TSC* pueden influir directamente en el desarrollo del autismo [19].

Deficiencias cognitivas y motoras

La gravedad de las deficiencias motoras y el RM predicen la probabilidad de epilepsia y otros trastornos del neurodesarrollo [20]. Los estudios demográficos confirman esta estrecha conexión ya que el 59% de los niños con un RM profundo presentan una epilepsia coexistente [21], mientras que el riesgo acumulado de desarrollar crisis es sólo del 5% en niños con RM sin ninguna otra discapacidad asociada [22]. En un estudio poblacional de la base de datos de Rochester, Minnesota, ninguno de los 63 niños con RM leve a moderado o con parálisis cerebral (PC) grave y una inteligencia normal presentaban epilepsia [23]. En conjunto, estos estudios indican que el riesgo más elevado para la epilepsia se da en niños que tienen RM y PC graves.

La cognición no es un rasgo distintivo de los trastornos del espectro autista (TEA), que son un grupo de trastornos del neurodesarrollo definidos por la conducta caracterizado por deficiencias del lenguaje, la cognición social y por un repertorio restringido de intereses o conductas repetitivas, pero es un factor pronóstico del desenlace clínico importante y un factor determinante significativo de la asociación probada entre TEA y epilepsia [24]. Lo más importante es que los factores de riesgo para que se desarrolle la epilepsia en niños con TEA son los mismos que en la población general, concretamente el RM y la PC. En los niños con TEA sin RM grave ni deficiencia motora importante y sin antecedentes familiares de crisis u otros factores de riesgo conocidos para la epilepsia, el índice de epilepsia es del 6%, que es similar a un grupo de referencia de niños con trastornos del lenguaje [25]. Los datos que se poseen hasta la fecha sugieren que, una vez que se tiene en cuenta la disfunción cognitiva grave, las deficiencias motoras y los factores de riesgo genéticos, el trastorno del lenguaje receptivo grave puede ser la otra única variable independiente que contribuye al aumento de la incidencia de crisis en niños con trastornos definidos por la conducta como el autismo y los trastornos del desarrollo del lenguaje.

Lenguaje

Los resultados de varios estudios publicados confirman un aumento de la asociación de crisis y electroencefalogramas epileptiformes en niños con trastornos del neurodesarrollo que en su mayoría afectan al lenguaje [26-29]. Aproximadamente el 60% de los niños con agnosia auditiva verbal, el trastorno del lenguaje receptivo más grave, tienen crisis, tanto si su trastorno del lenguaje fue adquirido o si deriva del desarrollo [30]. En niños con

epilepsia, las alteraciones fluctuantes como, por ejemplo, el babeo intermitente, la dispraxia oromotora, la disfagia y el deterioro transitorio y aislado de la habla y de la comprensión del lenguaje están a menudo relacionadas con la actividad epileptiforme interictal (IEA) [31-34]. En general, un índice elevado de sospecha de padecer epilepsia subclínica queda justificada en los niños con trastornos receptivos graves. El caso descrito recientemente de un niño de dos años con un trastorno del desarrollo del lenguaje secundario a IEA que afectaba a las habilidades prelingüísticas pone de manifiesto que, en raras ocasiones, lo que parece ser un trastorno del desarrollo del lenguaje puede producirse a consecuencia de una disfunción epiléptica [32].

RELACIÓN ENTRE LAS ENCEFALOPATÍAS EPILEPTICAS Y LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO

Lo que no hemos abordado hasta ahora es si la epilepsia o la actividad epileptiforme pueden estar causalmente relacionadas o no con las discapacidades del neurodesarrollo y mediante qué mecanismos. Podría ser que todos los síndromes epilépticos con síntomas cognitivos son, en realidad, encefalopatías del neurodesarrollo con etiologías y patologías subyacentes responsables tanto de las crisis como de los trastornos de la cognición, del lenguaje o de la conducta. Este debate lo apoyan algunos datos preliminares que sugieren que el deterioro cognitivo puede ser la manifestación inicial previa a la aparición de la epilepsia [35,36]. Otra opinión es que las crisis o la IEA en un cerebro que ya presenta lesiones son responsables del deterioro cognitivo, del lenguaje o de la conducta.

Ningún médico que atienda a niños con trastornos convulsivos crónicos puede dejar de observar el impacto negativo de la epilepsia sobre la cognición y la conducta [37]. Los problemas cognitivos y conductuales están presentes en la mayoría de niños, adolescentes y adultos con epilepsias crónicas [38-40]. Sin embargo, no todos los individuos con epilepsia tienen problemas cognitivos y conductuales asociados, de manera que se están haciendo grandes esfuerzos para identificar las variables que diferencian a las personas que presentan problemas cognitivos y conductuales de las que no los tienen [41]. Hay datos que sugieren que un tratamiento satisfactorio puede prevenir este deterioro pero sólo en ciertos tipos de epilepsias, lo cual hace hincapié en la necesidad de definir de forma rigurosa el grupo de niños que se estudia [42].

Edad de desarrollo y la frecuencia y gravedad de las crisis

Ya se dispone de datos procedentes de estudios realizados en animales y en humanos que indican que la edad de inicio de las crisis es un factor que influye de manera importante en las secuelas cognitivas y conductuales. Los estudios en animales ponen de manifiesto diferencias en las lesiones provocadas por las crisis que dependen de la edad [43], siendo los cerebros inmaduros más propensos a los ataques pero más resistentes a los daños provocados por los ataques, especialmente las patologías que afectan al hipocampo [44]. A pesar de la falta de pérdida de células, los procesos específicos afectados por las crisis de la aparición temprana incluyen la reorganización sináptica y una disminución de la neurogénesis en la circunvolución dentada del hipocampo [45] y un aumento permanente del potencial epiléptico que persisten en la edad adulta [46-49]. Las crisis recurrentes en las ratas durante las primeras semanas de vida

están asociadas al deterioro cognitivo demostrado por tareas de memoria visuoespacial y habilidad para el aprendizaje espacial [50,51]. La importancia clínica de estos resultados para los humanos no está clara, y no se dispone de ningún modelo de encefalopatías epilépticas en animales [52]. A pesar de las limitaciones de los datos y de la falta de pérdida neuronal patente o lesiones neuronales estructurales, los datos procedentes de los modelos animales sugieren que las crisis en las primeras etapas de la vida están asociadas a deficiencias conductuales y cognitivas leves [53].

A un nivel clínico, si las crisis, especialmente las que están asociadas a epilepsias catastróficas, empiezan en las primeras etapas de la vida, es más probable que estén asociadas a deficiencias cognitivas y a la reducción del volumen del cerebro [54-56]. Cuanto más temprana sea la edad a la que aparecen las crisis, mayor será la asociación a un funcionamiento intelectual inferior [57]. La frecuencia y la gravedad de las crisis tiene un impacto negativo sobre el desenlace cognitivo. Es más probable que las crisis tónico-clónicas generalizadas y el estado epiléptico estén asociados a deterioros cognitivos que a crisis parciales [40,41].

Las encefalopatías epilépticas catastróficas empiezan a una edad temprana e incluyen trastornos como, por ejemplo, la encefalopatía mioclónica precoz, el síndrome de Ohtahara, el síndrome de West, el síndrome de Dravet, el estado mioclónico en encefalopatías no progresivas, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner y epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento [58]. En conjunto, las encefalopatías epilépticas están asociadas a una regresión o una ralentización del funcionamiento cognitivo, del lenguaje o de la conducta; una hipótesis de trabajo es que ésta es una consecuencia directa de las crisis o de la IEA, y no de la enfermedad asociada [59]. Sin embargo, hasta la fecha, estos estudios no han podido separar el efecto de las crisis *per se* de las provocadas por la enfermedad subyacente. Un buen ejemplo de esto es que los espasmos infantiles criptogénicos tienen un mejor pronóstico que los espasmos sintomáticos en cuanto al resultado intelectual. El síndrome de West y el de Lennox-Gastaut son las dos encefalopatías epilépticas más comunes y servirán de ejemplos ilustrativos.

Síndrome de West: espasmos infantiles

El síndrome de West incluye la tríada de espasmos infantiles, el EEG hipsarrítmico y el RM, aunque no todos los niños con espasmos infantiles reúnen estos criterios, por eso quizá sea apropiado considerar los espasmos infantiles como un tipo de crisis que puede existir en asociación con varios trastornos del neurodesarrollo y, asimismo, considerar el síndrome de West como un síndrome epiléptico específico [60,61]. El pico de edad de presentación de los espasmos infantiles como un trastorno convulsivo se sitúa entre los 4 y los 7 meses [62]. Hay una gran correlación entre los espasmos infantiles y el RM, y la mayoría de lactantes que presentan espasmos infantiles tienen antecedentes de retraso del desarrollo [63].

Una de las características más interesantes de los espasmos infantiles es que la gravedad y, hasta cierto punto, la frecuencia de las crisis no parecen guardar correlación con el grado de deterioro cognitivo ni con la incidencia de regresión [64, 65]. Es probable que un trazado EEG hipsarrítmico, en cierto punto del desarrollo, sea el factor determinante del desenlace conductual y cognitivo deficiente asociado a espasmos infantiles. El UCLA Pediatric Epilepsy Surgery Research Group (Grupo de Investigación Quirúrgica de la Epilepsia Infantil de UCLA) no

encontró ninguna mejoría en el desenlace cognitivo, del lenguaje y de la comunicación social en niños con espasmos infantiles sintomáticos ni en niños con otras crisis epilépticas sintomáticas crónicas y rebeldes de temprana aparición a pesar de lograr, o al menos mejorar, el control de las crisis. Basándose en el estudio anatomopatológico de cerebros extirpados, sugirieron que es esta patología, y no las crisis continuas y el tipo de crisis, lo que conforma el factor determinante importante del desenlace en niños con espasmos infantiles sintomáticos u otras crisis epilépticas crónicas [66]. Otro estudio sugiere que la regresión en el desarrollo que dura un mes o más está estrechamente asociada al desenlace conductual deficiente, independientemente de si el tratamiento de la crisis es satisfactorio o no [67]. No hay ningún consenso y los datos son insuficientes para determinar si el tratamiento satisfactorio de los espasmos infantiles, ya sea médico o quirúrgico, mejora el desenlace conductual y cognitivo [68].

Los estudios en los modelos del desarrollo de la epilepsia en animales sugieren que el desarrollo de crisis multifocales se puede deber a una inmadurez del sistema anticonvulsivo endógeno basado en la sustancia negra *pars reticulata* (SNpr). Una evaluación minuciosa de los efectos motores y anticonvulsivos conocidos provocados por inhibición farmacológica de la SNpr sugiere que la hipsarritmia puede representar una crisis continua, y que los espasmos infantiles y los eventos electrodecrementales resultan de la activación de los circuitos subcorticales que tratan de controlar la actividad convulsiva cortical. De hecho, las infusiones de fármacos gabérgicos en la SNpr pueden provocar conductas motoras semejantes a las crisis, sin embargo, dichas infusiones pueden ser anticonvulsivas. Los cambios en la actividad de descarga neuronal del SNpr al tratar de controlar la hipsarritmia, (con su actividad de puntas y polipuntas multifocal) producen un resultado motor similar a la conducta ictal. En esta misma línea, la respuesta electrodecremental puede que no sea un evento ictal sino el resultado de una desincronización del EEG cuyo objetivo es reducir la actividad hipsarrítmica continua [69].

Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut, al igual que el de West, es un síndrome epiléptico dependiente de la edad cuyo pico de edad de presentación se sitúa entre los 3 y los 5 años. Se caracteriza por varios tipos de crisis en asociación con RM. Aproximadamente el 20% de los niños con este síndrome epiléptico tienen antecedentes de espasmos infantiles [70,71]. El trazado EEG característico es de puntas y ondas lentas, a menudo asociadas a la actividad epileptiforme multifocal y series de actividad rápida [59,72]. Las alteraciones cognitivas y de la conducta preceden a las crisis clínicas en, aproximadamente, del 20 al 60% de los niños con Lennox-Gastaut, pero una minoría de niños con deficiencias del neurodesarrollo tendrán este síndrome epiléptico [73].

Se ha sugerido que los procesos epilépticos asociados a este síndrome conducen a patrones de actividad y conectividad anómalos que compiten con el desarrollo cerebral normal, lo cual lleva a la subsiguiente alteración o regresión de la cognición [74]. De nuevo, no se sabe si el responsable de las deficiencias cognitivas en Lennox-Gastaut es la patología cerebral subyacente, la carga de crisis frecuentes, la actividad epileptiforme persistente o todas juntas. La especificidad de la edad, las crisis típicamente frecuentes y la actividad epileptiforme permanente sugieren que la actividad epiléptica en un período crítico en el

desarrollo del cerebro contribuye a una alteración progresiva de la función cerebral.

Por consiguiente, parece que tanto en el caso del síndrome de West como en el de Lennox-Gastaut las anomalías epileptiformes contribuyen a la alteración progresiva de la función cerebral. En estos dos trastornos y en las demás encefalopatías epilépticas malignas de las primeras etapas de la vida hay etapas del desarrollo cruciales para el tipo de síndrome epiléptico y para el desenlace conductual y cognitivo.

Variables electrofisiológicas

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha definido una encefalopatía epiléptica como 'una enfermedad en la que se cree que las propias anomalías epileptiformes contribuyen a una alteración progresiva de la función cerebral' [58]. Aparte del síndrome de Landau-Kleffner (SLK) y las puntas y ondas continuas durante el sueño lento (CSWS), las encefalopatías epilépticas están asociadas a crisis convulsivas frecuentes, aunque no necesariamente graves. Desde la perspectiva del neurodesarrollo, hay una serie de trastornos en los que las crisis son poco frecuentes o incluso ausentes a pesar de la IEA asociada a la disfunción, ya sea adquirida o derivada del desarrollo, de la conducta o del lenguaje. La relación de la IEA con la disfunción cognitiva o de la conducta en este grupo de niños es objeto de debate y, salvo en circunstancias específicas, no se ha establecido ninguna relación causal.

El término 'trastorno cognitivo transitorio' (TCI) se aplica a personas con descargas epileptiformes breves en los EEG en asociación con una perturbación momentánea de la función cerebral adaptativa [75,76]. El espectro del trastorno del lenguaje y cognitivo secundario a un foco epiléptico activo, incluso en ausencia de crisis convulsivas, es amplio [77]. Se han propuesto correlaciones similares en relación con la variedad de síndromes clínicos asociados al estado de mal eléctrico durante el sueño lento (ESES) [78,79]. Los datos respaldan el concepto de que en determinados individuos, la IEA puede provocar trastornos cognitivos, del lenguaje y de la conducta específicos y que incluso las descargas epileptiformes breves pueden, en determinadas ocasiones, contribuir a las manifestaciones cognitivas y conductuales específicas de un trastorno del neurodesarrollo o síndrome epiléptico. Es probable que la IEA interfiera en la consolidación de información nueva en la memoria incluso después del procesamiento inicial, que puede llevar, en algunos casos, al deterioro paulatino del funcionamiento cognitivo o de la conducta [75].

Síndrome de Landau-Kleffner

El síndrome de Landau-Kleffner (SLK) es una afasia adquirida en asociación con un EEG epileptiforme con puntas, ondas agudas o descargas de puntas y ondas que suelen ser bilaterales y se producen principalmente en las regiones temporales, aunque aproximadamente el 25% de los niños no tienen convulsiones [80]. La consecuencia de esto es que la actividad epileptiforme, al alterar las redes del lenguaje en las cortezas temporales, explica el trastorno del lenguaje receptivo grave o la agnosia auditiva verbal (AAV) típica de esta afasia adquirida. Aunque los estudios de neuroimagen funcional y los datos de los estudios de EEG indican que las descargas epileptiformes en regiones relacionadas con la función lingüística son responsables de la disfunción del lenguaje del SLK, todavía existe cierta controversia en relación con la etiología y la patología cerebral de esta su-

puesta encefalopatía epiléptica [81]. En un estudio muy reciente realizado a cuatro niños con SLK bien definido, los análisis volumétricos de resonancia magnética revelaron una reducción significativa, comparada con los controles, en el volumen cortical de las regiones temporales superiores que rodean la corteza de asociación auditiva. Esta reducción de volumen fue mayor en los dos niños con mayor actividad epileptiforme [82]. Estos datos no aclaran si la atrofia es la causa del SLK o la consecuencia de la excitotoxicidad derivada de las descargas epileptiformes, pero por primera vez en los últimos casi cincuenta años desde que se describió por primera vez el SLK, ofrece datos que apoyan la idea de que la actividad epileptiforme puede ser la causa de la regresión del lenguaje en el SLK.

Este concepto ha dado lugar a numerosas comparaciones del SLK con otros síntomas asociados a la regresión del lenguaje o con otros síntomas cognitivos [83]. Las comparaciones entre niños con autismo y regresión del lenguaje con actividad epileptiforme asociada y niños con SLK ponen de manifiesto diferencias significativas en cuanto a la edad de aparición, al fenotipo clínico y a los hallazgos de los EEG entre ellos [24,84]. En un estudio reciente, McVicar et al descubrieron que los niños con regresión del lenguaje aislada tienen descargas epileptiformes y convulsiones con mayor frecuencia que los niños con regresión del lenguaje y autista (social y conductual) [85].

El SLK puede diferenciarse de otras enfermedades asociadas a la afasia adquirida o a las descargas epileptiformes frecuentes durante el sueño por la orientación bipolar de su foco de punta en la cisura de Silvio, con la negatividad sobre la cisura y la positividad en el lado temporal [86,87]. Esta observación sigue siendo polémica, como también lo es si la frecuencia de las descargas epileptiformes es lo que determina si el lenguaje se deteriora o mejora en el SLK y otros trastornos epileptiformes con síntomas cognitivos [88]. Puede ser que existan mecanismos patógenos comunes que subyazcan a estos síndromes a pesar de su amplia variabilidad fenotípica, y que el EEG ofrezca sólo una visión limitada en una hiperexcitabilidad focal que varía con las influencias de la edad de desarrollo, así como con las genéticas y las medioambientales [89].

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA NIÑOS CON TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO Y EPILEPSIA

A pesar de la complejidad de la relación entre los trastornos del neurodesarrollo y la epilepsia, y a pesar de la rareza de lo que se consideran síndromes separables, los niños con trastornos del neurodesarrollo y con epilepsia, y los niños con epilepsia y desenlaces del neurodesarrollo deficientes representan, en conjunto, un problema común y difícil de controlar en la práctica clínica. Hay tantas preguntas sin respuesta que el manejo es más un arte que una ciencia.

¿El tratamiento de los niños con crisis evita la disfunción cognitiva y conductual?

Al tratar un síndrome epiléptico cuyo desenlace está asociado a los déficit de la cognición, del lenguaje y de la conducta, todos estarían de acuerdo en que tratar únicamente las crisis no es adecuado porque las crisis, en general, responden inmediatamente a los antiepilépticos, al menos a corto plazo, pero hay muy pocos indicios de que esto cambie el desenlace conductual y cognitivo [68,90]. A falta de pautas en cuanto al tratamiento,

la estrategia es individualizada y hay que sopesar las ventajas de tratar las crisis con los efectos cognitivos y conductuales potenciales de los antiepilépticos [91]. A pesar de los pocos datos que se poseen sobre los efectos de la medicación antiepiléptica sobre el funcionamiento cerebral, el médico debe ser especialmente sensible a los efectos secundarios cognitivos y de la conducta de la medicación antiepiléptica en niños con trastornos del neurodesarrollo y epilepsia que son trastornos crónicos en los que el funcionamiento cerebral ya está afectado [92,93]. En las epilepsias crónicas y rebeldes, los desenlaces conductuales y cognitivos que siguen a las intervenciones quirúrgicas dependen de la etiología y de los cocientes de desarrollo previos a la intervención [94,95]. Un estudio reciente ha cuestionado la idea de que la eliminación quirúrgica de las crisis, incluso a una edad temprana, tenga un impacto positivo y duradero sobre los desenlaces cognitivos y conductuales [96].

Los datos sugieren que, a pesar del éxito del tratamiento farmacológico o quirúrgico de las crisis, tenemos una capacidad limitada para modificar los desenlaces cognitivos y conductuales de niños con trastornos del neurodesarrollo y la epilepsia o con epilepsia y déficit cognitivos y de la conducta asociados. No se ha comunicado ningún planteamiento multidisciplinario que combine medicación o intervención quirúrgica para eliminar las crisis con intervenciones pedagógicas intensivas y tempranas cuyo objetivo sea los déficit de comunicación, de la conducta y educativo. El hecho es que si las crisis que interfieren en la trayectoria normal del desarrollo se eliminan, entonces la intervención intensiva, frecuente y estructurada quizá permita la plasticidad del cerebro, que se encuentra ahora liberado de las crisis, para superar los déficit del neurodesarrollo.

¿Cuándo hay que plantearse un EEG en un niño con trastorno del neurodesarrollo?

Se debería contemplar la idea de realizar un EEG con un muestreo adecuado de sueño lento en cualquier niño con un trastorno del neurodesarrollo si se sospecha que existen crisis convulsivas. La cuestión más difícil es discernir qué conductas en niños con trastornos del neurodesarrollo son crisis, especialmente cuando la propia actividad epileptiforme puede que esté contribuyendo a ellas. La pérdida del lenguaje es el clásico ejemplo de una conducta asociada a un EEG epileptiforme, siendo el SLK el trastorno más representativo de esta situación. El problema también surge en trastornos del neurodesarrollo más complejos como el autismo en el que la regresión se produce, aproximadamente, en el 30% de los niños, si bien es cierto que a una edad más temprana y de forma menos dramática que en el SLK clásico [97]. Esto se convierte en un problema especialmente difícil porque el EEG puede ser epileptiforme en el 14% de los niños con autismo y regresión que no experimentan crisis [98]. De nuevo, no sabemos si esta relación es causal o refleja una asociación basada en la genética o alguna otra etiología común tanto al autismo como a las crisis.

La declaración de pautas para el ejercicio de la profesión de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad de Neurología Infantil estadounidense sugiere que 'las indicaciones para un EEG en privación de sueño apropiado con un muestreo adecuado de sueño lento incluyen (pauta) crisis clínicas o sospecha de crisis subclínicas, y antecedentes de regresión (pérdida clínicamente significativa de la función comunicativa y social) a cualquier edad, pero especialmente en niños de entre uno y dos años y medio de edad' [99]. Las pautas también dejan claro

que no se requiere habitualmente un EEG en la evaluación del autismo; sólo se planteará la realización de un EEG cuando haya una pérdida clínicamente significativa de funcionamiento social y comunicativo, y se tenga la sospecha de que una actividad eléctrica anómala pueda estar implicada. Por supuesto, esto no se refiere al tratamiento (véase más abajo), pero sugiere que, como la relación entre el neurodesarrollo y la epilepsia es compleja, en este subgrupo de niños en concreto el índice de sospecha del médico de que puede estar ante un caso de epilepsia debería ser alto.

¿Alguna vez está indicado tratar un EEG epileptiforme cuando no hay crisis clínicas?

El SLK es el modelo más apropiado que se puede utilizar con respecto a los efectos del tratamiento de los EEG epileptiformes sobre la conducta. Los fármacos antiepilépticos (FAE) tradicionales pueden, como en otras encefalopatías epilépticas, contener las crisis, pero no es seguro que esta intervención ejerza algún efecto directo sobre el lenguaje [100]. Los esteroides están muy recomendados basándose en dos estudios con un total de 9 niños con SLK, 7 de los cuales mejoraron el lenguaje después del tratamiento [101,102]. También se han descrito casos de tratamiento del SLK satisfactorios con infusión de gammaglobulina intravenosa (IVIG) en [103-105]. Todos estos estudios consisten en casos clínicos en los que se utilizaron medidas variables del desenlace cognitivo, conductual y del lenguaje. Ante la ausencia de estudios clínicos controlados y con terminología confusa como 'variantes del SLK' y criterios de valoración imprecisos, es imposible determinar qué niño puede beneficiarse del tratamiento con corticosteroides o inmunoglobulinas intravenosas. Esta afirmación es válida también para las series de casos clínicos más controvertidos que señalan que la intervención quirúrgica, concretamente la transección cortical subpial, ocupa su lugar en el SLK debido a unas pocas descripciones de mejorías espectaculares del lenguaje en algunos niños [86,106-110].

Tratar los EEG epileptiformes en niños con trastornos del neurodesarrollo, incluyendo el mismo SLK, en ausencia de cri-

sis con la esperanza de invertir la pérdida del lenguaje es una decisión difícil. El tratamiento quirúrgico y farmacológico debe considerarse desde la perspectiva de nuestras limitaciones actuales en lo que se refiere al papel de las crisis convulsivas y no convulsivas en el cerebro en desarrollo. Esto significa que un médico responsable que emprende el tratamiento de tales niños debe definir criterios de valoración específicos de antemano y utilizar un planteamiento multidisciplinario si pretendemos alguna vez recopilar datos para guiar las intervenciones. Nuestra petición de evaluación de las intervenciones terapéuticas potenciales no supone ni que el EEG epileptiforme provoque el autismo y la pérdida del lenguaje ni que la regresión autista sea una encefalopatía epiléptica.

Los que trabajamos en este ámbito hemos perdido de vista la importancia de elegir un criterio de valoración adecuado para evaluar el efecto de 'tratar el EEG' en niños sin crisis. La cuestión que habría que plantearse es si, en este subgrupo de niños, el EEG epileptiforme contribuye a la pérdida del lenguaje. La pregunta que queda por contestar es si una mejora del lenguaje documentada puede atribuirse al tratamiento concreto aplicado. Las descripciones imprecisas de mejoras en las conductas no son suficientes.

Queda claro en esta revisión que hay muchas preguntas urgentes que deben ser planteadas y respondidas antes de que entendamos la relación entre el neurodesarrollo y la epilepsia. Entre las consideraciones más importantes está la de que necesitamos aprender a identificar los subgrupos homogéneos de niños y a utilizar medidas adecuadas para diferenciar entre los subgrupos. Desde la perspectiva del tratamiento, los estudios deben centrarse en criterios de valoración específicos y no en cambios ambiguos en la conducta compleja que son difíciles de cuantificar. Estos requisitos deberían ser los primeros pasos cruciales a la hora de determinar si hay subgrupos de niños con trastornos del neurodesarrollo en los que las crisis o la actividad EEG epileptiforme pueden servir de marcadores biológicos para predecir el desenlace, o si, en determinadas circunstancias, esta relación es causal y responde a intervenciones médicas o quirúrgicas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004; 113: 472-86.
- Noebels JL. The biology of epilepsy genes. *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 599-625.
- Paredes MF, Baraban SC. A review of gene expression patterns in the malformed brain. *Mol Neurobiol* 2002; 26: 109-16.
- Crino PB, Miyata H, Vinters HV. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: neuropathologic, genetic, and mechanistic considerations. *Brain Pathol* 2002; 12: 212-33.
- Wisniewski KE, Zhong N, Philippart M. Pheno/genotypic correlations of neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2001; 57: 576-81.
- Roubertie A, Humbertclaude V, Rivier F, et al. Interictal paroxysmal epileptic discharges during sleep in childhood: phenotypic variability in a family. *Epilepsia* 2003; 44: 864-9.
- Kovacs A, Mihaly A, Komaromi A, et al. Seizure, neurotransmitter release, and gene expression are closely related in the striatum of 4-aminopyridine-treated rats. *Epilepsy Res* 2003; 55: 117-29.
- Percy AK. Rett syndrome. Current status and new vistas. *Neurol Clin* 2002; 20: 1125-41.
- Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 724-8.
- Neubauer BA. The genetics of rolandic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2 (Suppl 1): S67-8.
- Weiss LA, Escayg A, Kearney JA, et al. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 186-94.
- Curatolo P. ed. Tuberous sclerosis complex: from basic science to clinical phenotypes. New York: MacKeith Press; 2003.
- Joinson C, O'Callaghan FJ, Osborne JP, et al. Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Psychol Med* 2003; 33: 335-44.
- Harrison JE, O'Callaghan FJ, Hancock E, et al. Cognitive deficits in normally intelligent patients with tuberous sclerosis. *Am J Med Genet* 1999; 88: 642-6.
- Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106: 160-73.
- Hunt A. Development, behaviour and seizures in 300 cases of tuberous sclerosis. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37 (Pt 1): 41-51.
- Asano E, Chugani DC, Muzik O, et al. Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction. *Neurology* 2001; 57: 1269-77.
- Bolton PF, Park RJ, Higgins JN, et al. Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain* 2002; 125 (Pt 6): 1247-55.
- Smalley SL. Autism and tuberous sclerosis. *J Autism Dev Disord* 1998; 28: 407-14.
- Arvio M, Sillanpaa M. Prevalence, aetiology and comorbidity of severe and profound intellectual disability in Finland. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47 (Pt 2): 108-12.
- Murphy CC, Trevathan E, Yeargin-Allsopp M. Prevalence of epilepsy and epileptic seizures in 10-year-old children: results from the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Study. *Epilepsia* 1995; 36: 866-72.
- Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, et al. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991; 32: 690-7.

23. Kudrjavcev T, Schoenberg BS, Kurland LT, et al. Cerebral palsy: survival rates, associated handicaps, and distribution by clinical subtype (Rochester, MN, 1950-1976). *Neurology* 1985; 35: 900-3.
24. Tuchman RF, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol* 2002; 1: 352-8.
25. Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991; 88: 1219-25.
26. Picard A, Cheliout-Heraut F, Bouskraoui M, et al. Sleep EEG and developmental dysphasia. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 595-9.
27. Parry-Fielder B, Nolan TM, Collins KJ, et al. Developmental language disorders and epilepsy. *J Paediatr Child Health* 1997; 33: 277-80.
28. Echenne B, Cheminal R, Rivier F, et al. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: a study of 32 patients. *Brain Dev* 1992; 14: 216-25.
29. Robinson RJ. Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 943-62.
30. Klein SK, Tuchman RF, Rapin I. The influence of premorbid language skills and behavior on language recovery in children with verbal auditory agnosia. *J Child Neurol* 2000; 15: 36-43.
31. Dubois CM, Zesiger P, Pérez ER, et al. Acquired epileptic dysgraphia: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 807-12.
32. Dubois CM, Gianella D, Chaves-Vischer V, et al. Speech delay due to a prelinguistic regression of epileptic origin. *Neuropediatrics* 2004; 35: 50-3.
33. Deonna TW, Roulet E, Fontan D, et al. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPEERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-7.
34. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603.
35. Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL, et al. Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with 'epilepsy only' - a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics* 2003; 112 (Pt 1): 1338-44.
36. Austin JK, Dunn DW. Progressive behavioral changes in children with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 419-27.
37. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl 2): S25-38.
38. Besag FM. Childhood epilepsy in relation to mental handicap and behavioural disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 103-31.
39. Stefan H, Pauli E. Progressive cognitive decline in epilepsy: an indication of ongoing plasticity. *Prog Brain Res* 2002; 135: 409-17.
40. Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.
41. Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP, et al. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function. *J Child Neurol* 2003; 18: 407-12.
42. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, et al. Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425-32.
43. Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurol* 2004; 3: 608-17.
44. Lado FA, Sankar R, Lowenstein D, et al. Age-dependent consequences of seizures: relationship to seizure frequency, brain damage, and circuitry reorganization. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000; 6: 242-52.
45. McCabe BK, Silveira DC, Cilio MR, et al. Reduced neurogenesis after neonatal seizures. *J Neurosci* 2001; 21: 2094-103.
46. Sperber EF, Veliskova J, Germano IM, et al. Age-dependent vulnerability to seizures. *Adv Neurol* 1999; 79: 161-9.
47. Velisek L, Moshe SL. Effects of brief seizures during development. *Prog Brain Res* 2002; 135: 355-64.
48. Moshe SL, Albala BJ. Kindling in developing rats: persistence of seizures into adulthood. *Brain Res* 1982; 256: 67-71.
49. Moshe SL, Albala BJ. Maturation changes in postictal refractoriness and seizure susceptibility in developing rats. *Ann Neurol* 1983; 13: 552-7.
50. Bo T, Jiang Y, Cao H, et al. Long-term effects of seizures in neonatal rats on spatial learning ability and N-methyl-D-aspartate receptor expression in the brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 152: 137-42.
51. Huang LT, Yang SN, Liou CW, et al. Pentylentetrazol-induced recurrent seizures in rat pups: time course on spatial learning and long-term effects. *Epilepsia* 2002; 43: 567-73.
52. Holmes GL, Khazipov R, Ben-Ari Y. Seizure-induced damage in the developing human: relevance of experimental models. *Prog Brain Res* 2002; 135: 321-34.
53. Stafstrom CE. Assessing the behavioral and cognitive effects of seizures on the developing brain. *Prog Brain Res* 2002; 135: 377-90.
54. Schoenfeld J, Seidenberg M, Woodard A, et al. Neuropsychological and behavioral status of children with complex partial seizures. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 724-31.
55. Hermann B, Seidenberg M, Bell B, et al. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43: 1062-71.
56. Mathern GW, Babb TL, Vickrey BG, et al. The clinical-pathogenic mechanisms of hippocampal neuron loss and surgical outcomes in temporal lobe epilepsy. *Brain* 1995; 118 (Pt 1): 105-18.
57. Vasconcellos E, Wyllie E, Sullivan S, et al. Mental retardation in pediatric candidates for epilepsy surgery: the role of early seizure onset. *Epilepsia* 2001; 42: 268-74.
58. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
59. Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-7.
60. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 89-98.
61. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia (infantile spasms/West syndrome). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 408-25.
62. Zupanc ML. Infantile spasms. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 2039-48.
63. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The descriptive epidemiology of infantile spasms among Atlanta children. *Epilepsia* 1999; 40: 748-51.
64. Bednarek N, Motte J, Soufflet C, et al. Evidence of late-onset infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 55-60.
65. Riikonen R. Infantile spasms: modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 1-12.
66. Caplan R, Siddarth P, Mathern G, et al. Developmental outcome with and without successful intervention. *Int Rev Neurobiol* 2002; 49: 269-84.
67. Kivity S, Lerman P, Ariel R, et al. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004; 45: 255-62.
68. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 62: 1668-81.
69. Lado F, Moshe SL. Role of subcortical structures in the pathogenesis of infantile spasms: what are possible subcortical mediators? In Schwartzkroin J, ed. *Epilepsy, infantile spasms and developmental encephalopathy*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 116-35.
70. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 2): S9-22.
71. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 426-41.
72. Shields WD. Diagnosis of infantile spasms, Lennox-Gastaut syndrome, and progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 5): 2-4.
73. Blume WT. Pathogenesis of Lennox-Gastaut syndrome: considerations and hypotheses. *Epileptic Disord* 2001; 3: 183-96.
74. Blume WT. Lennox-Gastaut syndrome: potential mechanisms of cognitive regression. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 150-3.
75. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol* 2003; 2: 725-30.
76. Aarts J, Binnie C, Smith A, et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293-308.
77. Deonna T, Davidoff V, Maeder-Ingvar M, et al. The spectrum of acquired cognitive disturbances in children with partial epilepsy and continuous spike-waves during sleep. A 4-year follow-up case study with prolonged reversible learning arrest and dysfluency. *Eur J Paediatr Neurol* 1997; 1: 19-29.
78. Shafir Y, Prensley AL. Acquired epileptiform opercular syndrome: a second case report, review of the literature, and comparison to the Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1995; 36: 1050-7.
79. Roulet-Pérez E, Seeck M, Mayer E, et al. Childhood epilepsy with neuropsychological regression and continuous spike waves during sleep: epilepsy surgery in a young adult. *Eur J Paediatr Neurol* 1998; 2: 303-11.
80. Landau WM, Kleffner FM. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children, 1957. *Neurology* 1998; 51: 1241-8.
81. Bourgeois BF, Landau WM. Landau-Kleffner syndrome and temporal cortical volume reduction: cause or effect? *Neurology* 2004; 63: 1152-3.
82. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Duffy FH, et al. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2004; 63: 1289-92.
83. Trevathan E. Seizures and epilepsy among children with language regression and autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2004; 19 (Suppl 1): S49-57.
84. McVicar KA, Shinnar S. Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in slow wave sleep, and language regression in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 144-9.

85. McVicar KA, Shinnar S, Ballaban-Gil K, et al. Epileptiform abnormalities in children with language regression. *Clin Neurophysiol* 2003; 115: 249-51.
86. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995; 118 (Pt 6): 1529-46.
87. Gregory DL, Wong PK. Clinical relevance of a dipole field in rolandic spikes. *Epilepsia* 1992; 33: 36-44.
88. 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.
89. Doose H, Neubauer B, Carlsson G. Children with benign focal sharp waves in the EEG—developmental disorders and epilepsy. *Neuropediatrics* 1996; 27: 227-41.
90. Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3): CD003277.
91. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, II: Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45: 410-23.
92. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-7.
93. Rutecki PA, Gidal BE. Antiepileptic drug treatment in the developmentally disabled: treatment considerations with the newer antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2002; 3 (Suppl 1): 24-31.
94. Jonas R, Nguyen S, Hu B, et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712-21.
95. Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, et al. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45: 243-54.
96. Smith ML, Elliott IM, Lach L. Cognitive, psychosocial, and family function one year after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia* 2004; 45: 650-60.
97. Lord C, Shulman C, DiLavore P. Regression and word loss in autistic spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 2004; 45: 936-55.
98. Tuchman RF, Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560-6.
99. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000; 55: 468-79.
100. Prasad AN, Stafstrom CF, Holmes GL. Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 1): S81-95.
101. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990; 31: 768-77.
102. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 257-60.
103. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002; 23 (Suppl 1): S33-7.
104. Mikati MA, Saab R, Fayad MN, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 298-300.
105. Mikati MA, Saab R. Successful use of intravenous immunoglobulin as initial monotherapy in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2000; 41: 880-6.
106. Irwin K, Birch V, Lees J, et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 248-52.
107. Robinson RO, Baird G, Robinson G, et al. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 243-7.
108. Sawhney IM, Robertson IJ, Polkey CE, et al. Multiple subpial transection: a review of 21 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 344-9.
109. Rintahaka PJ, Chugani HT, Sankar R. Landau-Kleffner syndrome with continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Child Neurol* 1995; 10: 127-33.
110. Nass R, Gross A, Wisoff J, et al. Outcome of multiple subpial transections for autistic epileptiform regression. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 464-70.

TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO Y EPILEPSIA

Resumen. Introducción y desarrollo. *Los trastornos del neurodesarrollo y las epilepsias comparten etiologías y patologías comunes. La gravedad del deterioro y la variedad de síntomas asociados a los trastornos del neurodesarrollo o a síndromes epilépticos específicos reflejan disfunciones focales o globales, estructurales o funcionales de las redes neuronales. La compleja relación entre los trastornos del neurodesarrollo y la epilepsia es de menor importancia que los factores comunes que incluyen la genética, la cognición, la función motora y del lenguaje. Las encefalopatías epilépticas están asociadas a una regresión o una ralentización del funcionamiento cognitivo, del lenguaje o de la conducta, y la hipótesis de trabajo aceptada es que ésta es una consecuencia directa de las crisis o de la actividad epileptiforme interictal, y no de la enfermedad asociada. Los datos que apoyan la idea de que las crisis recurrentes o la actividad eléctrica anómala pueden provocar alteraciones específicas cognitivas, del lenguaje o de la conducta, incluso en las encefalopatías epilépticas aceptadas, todavía son objeto de debate. Los datos procedentes de los estudios en animales y la experiencia clínica de las encefalopatías epilépticas de la juventud dan a entender que hay ventanas temporales del desarrollo que son cruciales para el tipo de síndrome epiléptico y para el desenlace conductual y cognitivo. Conclusión. El tratamiento de los niños en los que coexiste un trastorno del neurodesarrollo con la epilepsia es un problema difícil que requiere un planteamiento multidisciplinario que aborde tanto la epilepsia como el problema específico cognitivo o conductual y que se adapte a las necesidades de cada niño.* [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S3-10]

Palabras clave. Autismo. EEG. Epilepsia. Esclerosis tuberosa. Espasmos infantiles. Síndrome de Landau-Kleffner. Síndrome de Lennox-Gastaut. Trastornos del neurodesarrollo.

ALTERAÇÕES DO NEURODESENVOLVIMENTO E EPILEPSIA

Resumo. Introdução e desenvolvimento. *As alterações do neurodesenvolvimento e as epilepsias compartilham etiologias e patologias comuns. A gravidade da deterioração e a variedade de sintomas associados às alterações do neurodesenvolvimento ou a síndromas epilépticos específicos refletem disfunções focais ou globais, estruturais ou funcionais das redes neuronais. A complexa relação entre as alterações do neurodesenvolvimento e a epilepsia é de menor importância que os fatores comuns que incluem a genética, a cognição, a função motora e de linguagem. As encefalopatias epilépticas estão associadas a uma regressão ou uma desaceleração do funcionamento cognitivo, da linguagem ou da conduta, e a hipótese de trabalho aceita é que esta é uma consequência directa das crises ou da actividade epileptiforme interictal, e não da doença associada. Os dados que apoiam a ideia de que as crises recorrentes ou a actividade eléctrica anómala podem provocar alterações específicas cognitivas, da linguagem ou da conduta, incluindo as encefalopatias epilépticas aceites, todavía são objeto de debate. Os dados procedentes dos estudos em animais e a experiência clínica das encefalopatias epilépticas da juventude dão a entender que há janelas temporais do desenvolvimento que são cruciais para o tipo de síndrome epiléptico e para o desenlace de conduta e cognição. Conclusão. O tratamento das crianças no qual coexiste uma alteração do neurodesenvolvimento com a epilepsia é um problema difícil que requer um planeamento multidisciplinar que aborde, tanto a epilepsia como o problema específico cognitivo ou de conduta e que se adapte às necessidades de cada criança.* [REV NEUROL 2005; 40 (Supl 1): S3-10]

Palavras chave. Alterações do neurodesenvolvimento. Autismo. EEG. Epilepsia. Esclerose tuberosa. Espasmos infantís. Síndroma de Landau-Kleffner. Síndroma de Lennox-Gastaut.