

11233 7
2ej-



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Lucia Roub



SINDROME DE LENNOX - GASTAUT MANIFESTACIONES CLINICAS Y RESONANCIA MAGNETICA

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA Y
NEUROCIQUIA

DIRECCION GENERAL DE
ENSEÑANZA

TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de
UNIVERSITARIO DE NEUROLOGO
p r e s e n t a
DRA. ADRIANA HERNANDEZ BALDERAS



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION

I. ANTECEDENTES	
1. HISTORIA	6
2. EPIDEMIOLOGIA	7
3. ETIOLOGIA	8
4. FISIOPATOGENIA	9
5. FORMAS DE INICIO	11
6. MANIFESTACIONES ICTALES	11
7. MANIFESTACIONES PSIQUIATRICAS	14
8. SIGNOS NEUROLOGICOS	14
9. MANIFESTACIONES ELECTROENCEFALOGRAFICAS	15
10. NEUROIMAGEN	17
11. RELACION CON OTRAS FORMAS DE EPILEPSIA	19
12. PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS	20
II. HIPOTESIS	22
III. OBJETIVO	23
IV. METODOLOGIA	23
V. RESULTADOS	25
VI. DISCUSION	32
VII. CONCLUSIONES	34
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	36
IX. TABLAS Y GRAFICAS	39

I N T R O D U C C I O N

La epileptología se ha enriquecido en forma considerable en el curso de los últimos 20 años. Se ha mejorado la comprensión de las manifestaciones críticas de la epilepsia. La actividad eléctrica cerebral se ha interpretado de manera más coherente en función de la semiología clínica más que de las concepciones fisiológicas teóricas.

Existen infinidad de síndromes epilépticos y unas pocas enfermedades epilépticas, algunos de ellos ya bien categorizados y otros aún sujetos a reclasificación de acuerdo a conceptos que seguirá revisando la Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (35).

El SINDROME DE LENNOX-GASTAUT (SLG) es la epilepsia generalizada que más se ha investigado y continua su estudio, ya que contiene casi todos los problemas fundamentales propios de las epilepsias. Diferentes términos le han sido dados a este síndrome por distintas escuelas, pero gradualmente un lineamiento general se definió; el nombre: Síndrome de Lennox-Gastaut fue fijado por el Simposium Internacional en Bad Kreuznach en 1987 (18).

El SLG constituye una de las epilepsias más graves y por fortuna poco frecuentes de la infancia, y sus características electroclínicas están completamente definidas. Esto motivó a

realizar una revisión de los casos con este síndrome de la Clínica de Epilepsias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "MVS" (INNN-MVS). La población adulta que se maneja formará, de acuerdo con la evolución natural de este mal, un hallazgo, pues los pacientes han llegado a la adolescencia y edad adulta joven. De acuerdo a los informes de la literatura, en especial las descripciones hechas por Lennox (1945) y Gastaut (1966), nuestro grupo constituye con certeza un bajo porcentaje de los pacientes que llegan a esa etapa de la vida.

I. ANTECEDENTES

El Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se caracteriza por una epilepsia grave con crisis polimorfas y descargas de puntas-ondas lentas difusas que aparecen en el electroencefalograma (EEG) interictal, asociadas casi siempre a un déficit intelectual y/o alteraciones de la personalidad (7,15).

Dentro del grupo de epilepsias refractarias, forma parte de las encefalopatías epilépticas del niño dependientes de la edad: Síndrome de Ohtahara, Síndrome de West y SLG (19).

1. HISTORIA

En 1939 Gibbs y Lennox compararon las descargas punta-onda lenta rítmica, con las descargas punta-onda de ritmo rápido que acompañan a las ausencias "Pequeño Mal" y para denominarlas propusieron el término de "Pequeño Mal Variante", designación que actualmente ha sido proscrita (9).

En 1945 Lennox observó en un grupo de pacientes que en común presentaban estas descargas electroencefalográficas, una sintomatología ictal diferente, su estado mental casi siempre estaba afectado y no respondían al tratamiento clásico de las ausencias del "Pequeño Mal" (15).

Sorel en 1964 propuso el encabezado "Encefalopatía Miociné-tica Severa de la Primera Infancia con Espiga-Onda Lenta" (15).

En base a estos tres criterios, en 1976 Gastaut propuso el término de "Encefalopatía Epileptógena de la Infancia, con Puntas-Ondas Lenta Difusas" ó "Síndrome de Lennox" e hizo una descripción detallada de un total de 100 casos. Ese mismo año, en el XIV Coloquio de Marsella se aceptó por vez primera el término admitido actualmente de Síndrome de Lennox-Gastaut con su triada sintomática característica (9).

En los siguientes años numerosos autores han mostrado interés hacia el SLG, en particular Dravet, Aicardi, Blume, Erba y Lombroso, Markand y Niedermeyer, etc. (15).

2. EPIDEMIOLOGIA

La incidencia del SLG se desconoce. La prevalencia puede variar de 3% a 10.7% en niños con epilepsia. De acuerdo a distintos autores esta diferencia, es muy importante hacer notar, es debida a que algunos autores incluyen todas las formas de epilepsia severa de la infancia secundaria a lesiones cerebrales o etiología desconocida en las cuales el EEG muestra puntas-ondas lentas (15).

Es una epilepsia de la niñez. La mayoría de los chicos comienzan entre los 2 y 6 años. Otras veces tienen un inicio más precoz y en este caso es difícil precisar si el SLG es la continuación de un síndrome de West. La proporción es ligeramente mayor en los niños que en las niñas: 56 contra 67% (15).

Matsumoto en 56 casos de epilepsia infantil severa, encontró que el 8.9% correspondía a SLG, el 48% a Síndrome de West, de los cuales 81% desarrollaron subsecuentemente un SLG (16).

3. ETIOLOGIA

FACTORES HEREDITARIOS.- Lennox y Davis estimaron que la herencia juega un papel en esta epilepsia en el 27.3%. Gastaut encontró en su serie de 100 casos el 14%, lo cual duplica la frecuencia en el grupo de epilépticos en general del 7%. Doose encuentra un 40% de antecedentes familiares en el "Pequeño Mal Mioclono-astático" que se aparta por este carácter del SLG (9,15).

Aksu encontró que las formas idiopáticas del SLG tienen mayor frecuencia de antecedente familiar de epilepsia que las formas secundarias, en las primeras bay un 25% (1).

FACTORES PERINATALES.- Es difícil evaluar la importancia exacta de las lesiones conocidas al nacimiento; en el 20 al 70% de los casos el síndrome aparece en niños por completo normales hasta entonces, son las formas ahora llamadas criptogénicas. En el 76% de los casos para Chevré y Aicardi, el SLG apareció en un cerebro lesionado y constituye la forma secundaria o sintomática. De acuerdo con Bridge esta circunstancia ocurre en el 22% de todos los casos de epilepsia en general (9, 15).

Los factores etiológicos de estas formas secundarias comprenden: anoxias, facomatosis, ictericia nuclear, errores congénitos de metabolismo, etc. (15).

FACTORES POSTNATALES.- Se encuentran en el 18% de los casos y comprenden: episodios infecciosos graves, encefalopatías postanoxicas, traumatismo craneal, alteración metabólica o tóxica, encefalopatía degenerativa, entre otras. La epilepsia en estos casos puede ocurrir tempranamente incluso durante el episodio inicial (15).

4. FISIOPATOGENIA

La importancia de la regresión mental y la frecuencia de atrofia cerebral, sugieren una condición cerebral orgánica en la que pueden verse hallazgos inespecíficos; la afección es más bien, un modo de reacción del cerebro inmaduro a la agresión crónica de cualquier naturaleza (9).

Sin embargo, la presencia de atrofia cerebral no es discernible en muchos casos y que la histología de los especímenes de biopsia cerebral examinados sea normal se puede ver que el factor metabólico no juega un factor importante en la patogénesis. Quizá resultados futuros de hallazgos con microscopia electrónica demuestren cambios sinápticos (9).

Renier (26) realizó un análisis morfológico y bioquímico de la biopsia cerebral de un niño con SLG idiopático y encontró

alteración en el metabolismo energético cerebral en la vía del piruvato. Las neuronas de las capas V y VI de la corteza cerebral mostraron pobre arborización y se consideró esto como base de una excesiva excitabilidad. Para el autor estos hallazgos son una consecuencia, más que la causa del síndrome.

La distribución simétrica, sincrónica y bilateral en el EEG y el carácter clínico generalizado de las crisis, puede ser interpretado como indicativo de una disfunción o lesión cerebral difusa que afecta todo el cerebro, especialmente estructuras mesodiencefálicas (9). Sin embargo, la frecuente asimetría de los complejos ictéricos, puede indicar predominancia de lesiones focales o multifocales. Los estudios estereo-EEG de Bancaud (2) en ocasiones revelaron un mecanismo de generalización secundaria que explica las características bilaterales y sincrónicas de las descargas y las crisis generalizadas con que se acompañan.

Mediante electrodos de registro y estimulación implantados, Velasco y col. (33) registraron la actividad epileptiforme de los núcleos centromedianos del tálamo en niños con ataques generalizados incontrolables del tipo SLG. Las actividades epileptiformes ictales del núcleo centromediano se correlacionaron con las actividades dispersas en el EEG cortical de superficie, los síntomas y todos los tipos de ataques generalizados.

5. FORMAS DE INICIO

Es difícil establecer la edad de inicio de los síntomas clínicos y cambios del EEG, pero el periodo entre uno y 6 años es el más importante. El inicio después de los 10 años es excepcional, pero es posible ver algunas personas que debutan entre los 15 y 18 años.

En el 84% de los casos el inicio del SLG se manifiesta por la aparición de crisis. En 16% de los enfermos lo que permite sugerir el diagnóstico, es el hallazgo de punta-onda lenta difusa más o menos bilateral, sincrónica y simétrica en el registro del EEG. Es posible un inicio psíquico que se manifiesta por una progresiva alteración del comportamiento (9, 15).

6. MANIFESTACIONES ICTALES

Las crisis pueden estar presentes en cualquier momento de esta afección. Todos los autores concuerdan con el carácter particular y evocador de los ataques observados, así como en su alta frecuencia. Sin embargo, en el momento de precisar los tipos de crisis es cuando aparecen importantes divergencias. De hecho, lo más frecuente es que estos accesos sean breves pudiendo pasar desapercibidos. Por otra parte, para definirlos de forma precisa es necesario un registro poligráfico. Las crisis son generaliza-

das de tipo convulsivo o no convulsivo y menos frecuentes las crisis parciales (9, 15).

CRISIS TONICAS.- Vistas en el 70% de los casos, son las más frecuentes. Por clínica se pueden diferenciar distintos tipos de estas: axiales o axorizoméricas, unilaterales con o sin automatismos subsecuentes, reducida a una simple desviación convergente de los ojos. Otras veces finalizan en sacudidas clónicas o pérdida del tono.

CRISIS TONICO-CLONICAS.- Su frecuencia real es dudosa, la serie de Gastaut reporta el 15% , se presentan en niños de mayor edad.

CRISIS ATONICAS.- Presentan más o menos una frecuencia del 14% lo cual es poco real, pues fue obtenida en base a entrevistas de las madres de los 100 pacientes estudiados por Gastaut (9).

MIOCLONIAS MASIVAS.- Son también significativas, pero más raras; se evidencian solo con EEG-poligrafía. Las crisis tónicas de corta duración se pueden confundir como mioclonías masivas desde el punto de vista clínico (9).

AUSENCIAS ATIPICAS.- Vistas alrededor del 32%, ocupan el segundo lugar; consisten en una pérdida de la conciencia de no

tan breve duración, la cual no comienza y termina abruptamente como en las ausencias infantiles clásicas, es decir, muestra un inicio y terminación gradual. Como regla, hay una simple obnubilación más que una verdadera pérdida de la conciencia. Van usualmente acompañadas de varios automatismos (caminar, movimientos de las manos, deglución, murmullo, etc.), o fenómenos autonómicos (salivación y cambios vasomotores), o cambios en el tono muscular (caída al suelo) o atonía limitada a un segmento de la cabeza. Producen cierto grado de confusión post-ictal (9).

Las crisis unilaterales son menos frecuentes que las generalizadas y se presentan en un 9%. Las crisis parciales por lo general asumen la característica parcial compleja (9).

En la mayoría de los sujetos se presentan varios tipos de crisis y la combinación más frecuente son las crisis tónicas con ausencias atípicas.

El número y recurrencia de las crisis varía considerablemente de un individuo a otro y de un momento a otro. En el 50% de los pacientes se presentan más de una crisis diaria, frecuentemente vistas en forma de series o salvas, repetidas durante varias horas o varios días y asumen el aspecto de estado epiléptico (9).

El curso de las crisis varía en la evolución de la enfermedad, algunas veces pueden abatirse hasta la desaparición completa mientras que, en otros casos ocurren a intervalos cortos a pesar de los esfuerzos terapéuticos; la mayoría de las veces los periodos de crisis alternan con periodos asintomáticos.

7. MANIFESTACIONES PSIQUIATRICAS

DEFICIENCIA MENTAL.- De severidad variable, pero usualmente pronunciada, es casi siempre encontrada en pacientes que muestran EEG interictal característico. El promedio de CI determinado por Gastaut en 50 casos de pacientes hospitalizados fue el nivel de deficiencia mental profunda por no alcanzar 50 puntos (media de 46). De los niños evaluados, el 80% tuvieron deficiencia mental profunda. En unos cuantos niños el CI fue mayor a 90. Sin embargo, los 50 pacientes no hospitalizados fueron generalmente más inteligentes, pero la evaluación de su estado mental no fue claramente determinada (9).

TRASTORNOS CONDUCTUALES.- A parte de la inestabilidad y agitación presentes en el retraso mental, algunos niños mostraron síntomas psiquiátricos con tendencias obsesivas, histeriformes, cambios de carácter y manifestaciones afectivas (9).

8. SIGNOS NEUROLOGICOS

Además de las manifestaciones neurológicas resultantes de la encefalopatía preexistente (hemiplejía, distonía, signos

piramidales y extrapiramidales y afección a nervios craneales), el examen neurológico no evidencia signos especiales para esta afección. El 64% de los pacientes estuvieron libres de cambios neurológicos (9).

9. MANIFESTACIONES ELECTROENCEFALOGRAFICAS

EEG INTERICTAL.- Es posible distinguir la actividad de fondo y las características anormales, particularmente la punta-onda lenta (algunas veces se asocia con punta-onda lenta rápida). La actividad de fondo es lenta para el promedio de edad.

El complejo lento punta-onda (o "punta-onda lenta") consiste en un grafoelemento de polaridad negativa de 150 milisegundos de duración como máximo, seguido de una onda lenta de 350 milisegundos que puede ser sinusoidal o irregular(9).

En el tiempo, estos complejos están distribuidos de forma esporádica, pero más frecuentemente lo es en paroxismos que varían de duración, pero que son de mayor amplitud que el paroxismo ictal de la ausencia típica infantil. En algunos casos los complejos son casi continuos, la repetición de estos complejos es usualmente pseudorítmica dando un aspecto irregular. La frecuencia promedio del complejo es de 1.5 a 2.5 c/s, pero varía y pueden haber descargas rápidas de 3 ó 4 c/s (9).

En el espacio, las descargas muestran una variable distribución, en algunos casos son: generalizadas, bilaterales, sincrónicas y simétricas; en otros casos son asimétricas, predominan en un hemisferio o en una región de un hemisferio (usualmente temporal). En otros casos, la predominancia es tal que sugiere un foco temporal con cierto grado de difusión a uno o a ambos hemisferios (9).

Las diferencias cronográficas y topográficas de distribución se observan tanto interindividualmente como intraindividualmente, de un día a otro o de un momento a otro del mismo registro (9).

EEG ICTAL.-En las crisis tónicas se evidencia la usual característica de desincronización del ritmo de fondo o un reclutamiento rítmico de 10 a 20 ciclos por segundo, que es cada vez más amplio. En las ausencias atípicas, a diferencia de las típicas no se acompañan de punta-onda lenta rítmica, en vez de eso, asumen una variedad idéntica a las crisis tónicas o se presentan descargas generalizadas pseudorítmicas sincrónicas más o menos simétricas y bilaterales de punta-onda lenta, idénticas a las descargas interictales.

EEG ACTIVADO.- La estimulación fótica intermitente y la hiperventilación excepcionalmente provocan las descargas. El sueño intensifica considerablemente las descargas durante la fase

I y II, otras veces, también en las fases III y IV. ES raro que esto ocurra también durante la fase de movimientos oculares rápidos. Se altera el aspecto de las descargas, por aumento de la amplitud y el número de puntas, transformándose en polipuntas-ondas lentas y más tarde en paroxismos de ondas de 10 c/s seme- jando el inicio de una descarga tipo " tónico-clónico" (9).

Speciali (31) estudió el EEG durante el sueño y 12 de 15 pacientes con SLG secundario mostraron actividad epiléptica focal durante el sueño inducido.

Horita (11) encontró en 9 niños estudiados mediante regis- tro de polisomnografía, que el periodo de tiempo y la densidad del sueño REM estaban disminuidos en relación a los grupos con- trol. Durante el sueño NREM la frecuencia de descargas epilepti- formes con manifestaciones clínicas o subclínicas variaron en cada individuo. Otros las presentaron al despertar.

10. NEUROIMAGEN

La radiografía simple de cráneo en estos pacientes ha mos- trado calcificaciones, en ocasiones en relación a lesiones anatómicas específicas como en la Enfermedad de Bourneville y otras sin explicación alguna.

La pneumoencefalografía mostró atrofia en el 50% de los casos estudiados por Gastaut: atrofia total, unilateral o focal

(más en áreas del temporal). Estos mismos datos han sido apoyados por la tomografía computada de cráneo (9).

No ha podido establecerse una exacta correlación entre la atrofia y la edad de inicio o la duración de los síntomas, el tipo de crisis y el grado de retraso mental. La única correlación válida que se ha podido establecer es entre los hallazgos neurológicos y la presencia de atrofia cerebral (9).

La arteriografía, según la descripción de Gastaut, fué por lo general normal, o bien demostró desplazamiento de las arterias secundario a cambios en el volumen cerebral en el curso de la atrofia.

Aún no se cuenta con experiencia amplia en la resonancia magnética de pacientes con SLG; sin embargo, Velasco y col. reportaron imágenes hiperintensas a nivel del mesencéfalo (33).

La tomografía por emisión de positrones (PET) reveló en 8 pacientes reportados por distintos autores japoneses, diferencias en el metabolismo cerebral de la glucosa a nivel de la vía del piruvato, predominando estos cambios en regiones temporal y frontal; todo esto comparado con pacientes control, resultados que correlacionaron con focos de actividad epiléptica en el EEG y con anomalías en la TAC (4,12, 17, 32).

11. RELACION CON OTRAS FORMAS DE EPILEPSIA

ENCEFALOPATIA MIOCLONICA INFANTIL CON HIPSARRITMIA (IMEH) O SINDROME DE WEST).- Hay una relación clínica sorprendente entre estas dos condiciones. En un número de casos las dos afecciones ocurren en sucesión. Algunos individuos desarrollan entre los 4 y 6 meses espasmos, retraso mental e hipsarritmia. Entonces los espasmos desaparecen y el EEG mejora, pero pronto los síntomas son reemplazados por crisis tónicas o ausencias atípicas y las descargas clásicas aparecen. En otros, las dos afecciones parecen estar relacionadas desde el inicio y alternan los espasmos infantiles con las crisis tónicas y el EEG muestra hipsarritmia fragmentada y brotes difusos de punta-onda lenta.

EPILEPSIA GENERALIZADA PRIMARIA.- En algunos casos de SLG, las primeras crisis semejan las formas de la epilepsia generalizada idiopática (TCG y/o ausencias) y el EEG muestra polipuntas-ondas lentas generalizadas; esta es vista sólo en niños entre 3 y 6 años de edad.

EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL.- En estos casos los primeros signos del EEG aparecen sobre la región temporal antes de ser generalizados; esto fue observado por Gastaut en 8 de 14 pacientes seguidos entre 7 y 17 años. Se deduce que estas descargas temporales finalmente provocan paroxismos de punta-onda lenta

generalizada resultantes del fenómeno de sincronización bilateral secundaria y en esto se toma en consideración que la semiología de las ausencias atípicas del SLG pueden no ser muy diferentes de las crisis del lóbulo temporal (9).

OTRAS FORMAS.- Hori, reportó 2 gemelos con SLG, uno de los cuales tenía malformación de Dandy-Walker (10). Se han reportado 3 casos de Síndrome de Rett con patrón electroencefalográfico de SLG (20). Clarke reportó 11 niños con epilepsia intratable de inicio en el periodo neonatal que mostraron características clínicas y electroencefalográficas del Síndrome de Ohtahara; con el tiempo ocurrió la transición al Síndrome de West y posteriormente al de Lennox-Gastaut, 8 de estos casos fueron idiopáticos (5).

12. PERSPECTIVAS DE TRATAMIENTO

Dado que se trata de una epilepsia de difícil control, la mayor parte de los casos requiere la utilización de diversos fármacos, de los cuales son de primera línea el VALPROATO y el CLONAZEPAM, que generalmente se prescriben asociados con el resto de anticonvulsivantes tradicionales (fenitoína, carbamacepina, primidona y fenobarbital).

En base a ello, numerosos compuestos, aparte de los antiepilépticos tradicionales, como los "nuevos antiepilépticos" y otras

drogas no anticonvulsivantes siguen bajo estudios de experimentación y ensayos clínicos en un intento de lograr un mejor control de estos pacientes.

Para Renier (27), el tratamiento en los primeros 6 meses del SLG con ACTH y clonazepam fue satisfactorio logrando una reducción de más del 50% de las crisis en la mitad de los pacientes en el primer año.

Una lista de compuestos tales como: anfetaminas, taurina, amantadina, bromide, DN-1417 y tirotrofina; así como, dosis elevadas de vitamina B6, han mostrado sólo mejoría ocasional o breve de las crisis (13, 23, 31, 35, 37).

La dieta cetogénica (triglicéridos de cadena media) asociada al tratamiento con ACTH mostró tener una influencia sobre las crisis específicas, pero esta dieta es difícil de mantener y no está libre de efectos colaterales (3, 29).

Nuevos antiepilépticos como el cinromide y el gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) han mostrado ofrecer mejoría en el control de las crisis como coadyuvantes a los antiepilépticos de base. El clobazam es una benzodiacepina que se ha probado en numerosos estudios de epilepsias refractarias, también se ha recomendado como coadyuvante en pacientes con SLG (14).

En el campo quirúrgico, la lobectomía temporal y la callosotomía parcial anterior, o la total, son los procedimientos que se han realizado en este tipo de pacientes con resultados neurológicos y psicológicos limitados (22, 24, 25).

II. HIPOTESIS

Los pacientes con SLG presentan características electroclínicas, que han sido definidas estadísticamente con cierta variabilidad, de acuerdo a diferentes series. Tales características deberán ser similares a la población de pacientes del INNN-MVS con SLG.

Por otro lado, al alcanzar la edad adulta, estos pacientes podrán mostrar características electroclínicas que les hacen diferir de la descripción clásica de manifestaciones propias de la edad pediátrica.

Algunas formas secundarias de este padecimiento, presentan lesiones estructurales que pueden ser identificadas por tomografía, por lo que, el estudio con resonancia magnética podría definir mejor dichas lesiones y demostrar otras no identificadas, por ser este un estudio con características de mayor definición, diferentes a las imágenes de rayos X.

III. OBJETIVOS

1. Evaluar en forma retrospectiva las características epidemiológicas, clínicas, electrofisiológicas y evolución de los pacientes con SLG del INNN-MVS.

2. Comparar y evaluar los resultados, con lo reportado en la literatura internacional.

3. Identificar prospectivamente las alteraciones estructurales por neuroimagen, mediante la resonancia magnética.

IV. METODOLOGIA

En el diseño del estudio, se efectuó una parte inicial retrospectiva y otra final prospectiva.

1. Se captaron todos los pacientes con diagnóstico de SLG de la Clínica de Epilepsias del INNN-MVS.

2. Se revisaron los expedientes de los pacientes y se analizaron las variables: epidemiológicas, clínicas, electroencefalográficas y de tratamiento hasta el inicio del presente protocolo.

3. Se confirmó la tríada característica de crisis específicas, EEG con complejos punta-onda lenta difusa y retraso mental o alteraciones psiquiátricas. Se excluyeron a los pacientes con información incompleta o dudosos de ser portadores de SLG.

4. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, lateralidad, edad de inicio, tiempo de evolución, antecedentes familiares de epilepsia, antecedentes perinatales y postnatales positivos, desarrollo psicomotor⁷ previo, grado de retraso mental, trastorno mental orgánico, etiología, tipos de crisis, anormalidades en la exploración neurológica y tratamiento.

5. Se convocó a los pacientes para acudir a consulta y revisión y para solicitar la imagen por resonancia magnética (IRM). Se hizo una inspección detallada de los estudios con apoyo de un médico neuroradiólogo (PS).

6. Se analizó y describió cada estudio por separado, se conjuntaron los hallazgos.

V. RESULTADOS

Se identificaron 20 pacientes con SLG, todos presentaron crisis polimorfas, retraso mental y en 19 alteración electroencefalográfica característica.

De los pacientes, 13 correspondieron al sexo masculino (65%) y 7 al sexo femenino (35%). La edad actual al momento de la evaluación abarcó un rango de 15 a 37 años con una media de 21.9 años.

La edad de inicio del problema en la forma más temprana fue a los 2 meses, para aquellos que manifestaron un Síndrome de West. La edad más tardía de aparición fue a los 12 años, con un promedio de edad de inicio de 3.1 años. El tiempo de evolución de la epilepsia varió de 9 a 37 años hasta el momento de la última consulta.

Existió antecedente familiar de epilepsia en 7 de los 20 pacientes, lo que correspondió a un 25%. Hubo antecedente perinatal fuertemente relacionado con la enfermedad en 10 pacientes (50%) y entre ellos se encontraron: hipoxia neonatal, trauma obstétrico, ruptura prematura de membranas y prematuridad. Antecedentes postnatales de importancia se encontraron en 5 pacientes

(25%) y correspondieron a: neuroinfección, encefalitis postvacunal, traumatismo craneal, hemorragia intracraneana "idiopática" y deshidratación severa. El Síndrome de West precedió a la aparición del SLG en 3 pacientes (15%). De estos datos, se determinaron 13 formas secundarias o sintomáticas (65%) y 7 formas criptogénicas (35%).

El desarrollo psicomotor previo a la aparición del síndrome fue normal en 12 pacientes (60%) y anormal en 8 pacientes (40%). Los trastornos de conducta, catalogados como trastorno mental orgánico están presentes en todos los pacientes e incluyen: irritabilidad, agresividad, apatía, depresión y un paciente con alteración en la identificación psicosexual.

El 100% de los pacientes presentaron retraso mental de diverso grado, en 9 de ellos fue evaluado como profundo con un coeficiente intelectual (CI) menor de 50 puntos.

La exploración neurológica, en general reveló torpeza e incoordinación motora. Otros hallazgos fueron: 6 con hiperreflexia generalizada, 3 con hemiparesia en relación a lesión identificada en hemisferio contralateral, reflejos atáxicos en 3 pacientes y un paciente con movimientos coreoatetósicos.

En los tipos de crisis, se tomó en cuenta toda la evolución de cada paciente y se pudo observar que a mayor edad, las crisis

especificas del síndrome iban desapareciendo, para presentarse otro tipo de crisis, principalmente tónico-clónicas generalizadas (TCG).

Sin embargo, para determinar el tipo de crisis, se realizó por una parte entrevista directa a los padres y por otra se interpretó directamente la descripción anotada en los expedientes. Los diferentes tipos de crisis epilépticas se presentaron con la siguiente frecuencia y porcentaje:

TONICAS	8	pacientes	40%
AUSENCIAS ATIPICAS	14	"	70%
ATONICAS	10	"	50%
MIOCLONO-ASTATICAS	6	"	30%
MIOCLONICAS	11	"	55%
TONICOCLONICAS GENERALIZADAS	15	"	75%
PARCIALES MOTORAS	8	"	40%

El EEG convencional interictal mostró en algún momento de la evolución del SLG, paroxismos de complejos punta-onda lenta difusos con frecuencias entre 1.5 y 3 c/s, en 19 de los 20 pacientes; estos hallazgos fueron más fácil de identificar en los primeros años de inicio del padecimiento; en edades tardías se muestran cambios no característicos de puntas u ondas lentas independientes, en forma difusa o con focalización sobre un fondo de base lento y desorganizado.

Con respecto al tratamiento, la mayor parte de los pacientes reciben al momento actual más de un fármaco y corresponden a anticonvulsivantes tradicionales:

VALPROATO	14	pacientes	70%
CLONAZEPAM	7	"	35%
CARBAMAZEPINA	12	"	60%
FENITOINA	8	"	40%
PRIMIDONA	3	"	15%
FENOBARBITAL	1	"	5%
1 FARMACO	2	pacientes	10%
2 FARMACOS	11	"	55%
3 FARMACOS	6	"	30%
4 FARMACOS	1	"	5%

Se efectuó IRM en 14 de los 20 casos. Dado que la realización de la resonancia magnética (IRM) es uno de los principales objetivos de esta tesis, se hace una descripción detallada de los hallazgos:

ESTUDIO 1:

- T1.:** Senos frontales aumentados de tamaño.
Diploe engrosado, mayor del lado derecho.
Asimetría de ventrículos laterales, mayor el derecho.
IV ventrículo aumentado de tamaño.
Cisternas de Silvio amplias y asimétricas.
Folias cerebelosas amplias.
Hipointensidad triangular que ocupa globus pálido y parte del putamen derechos con retracción del ventrículo.
- T2.:** Lesión hiperintensa de misma localización, compatible con evento isquémico antiguo.

ESTUDIO 2:

- T1.:** Espacios subaracnoideos ligeramente prominentes de predominio derecho.
- T2.:** Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 3:

- T1.:** Braquicefalia.
Cisuras de Silvio profundas, surcos frontales parasagitales amplios.
Ventrículos laterales grandes en "asta de toro", de predominio occipital (colpocefalia).
III y IV ventrículos amplios.
Implantación baja del tentorio.
Surcos cerebelosos amplios.
Disgenesia del tercio medio del cuerpo calloso.
- T2.:** Imágenes puntiformes hiperintensas en 2a. circunvolución frontal izquierda.

ESTUDIO 4:

- T1.:** Surcos cerebelosos prominentes.
- T2.:** Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 5:

- T1.:** Microcefalia
Prominencia opérculo insular bilateral.
Cuernos occipitales prominentes de predominio derecho.
III ventrículo ligeramente amplio.
Folias cerebelosas amplias.
Indentación e invaginación irregular de surcos en región occipital derecha.
- T2.:** Sin alteraciones en la señal

ESTUDIO 6:

- T1.: Microcefalia.
Folias cerebelosas muy prominentes.
T2.: Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 7:

- T1.: Microcefalia
Folias cerebelosas prominentes.
Paquigiria y polimicrogria.
T2.: Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 8:

- T1.: Seno frontal aumentado de tamaño.
Espacios subaracnoideos prominentes en forma difusa.
T2.: Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 9:

- T1.: Seno frontal amplio.
Espacios subaracnoideos amplios.
Colpocefalia.
IV ventrículo grande.
Folias cerebelosas aumentadas.
Cuerpo caloso adelgazado.
Polimicrogria de predominio parietal posterior bilateral.
T2.: Hiperintensidad de sustancia blanca de predominio occipital bilateral, sugestivo de dismielinización.

ESTUDIO 10:

- T1.: Braquicefalia.
Seno frontal prominente.
Espacios subaracnoideos y cisuras de Silvio prominentes.
Cuernos temporales ligeramente aumentados.
IV ventrículo prominente.
Folias cerebelosas amplias.
T2.: Espesor de la corteza cerebral irregular.
Hiperintensidad en 3a. circunvolución frontal derecha.

ESTUDIO 11:

- T1.: Microcefalia.
Diploe aumentado del lado derecho.
Asimetría de cisuras de Silvio.
IV ventrículo aumentado.

Folias cerebelosas prominentes.
Cuerpo calloso adelgazado, predominio mitad posterior.
Hipointensidad en 1a. circunvolución frontal izquierda.
T2.: Misma hiperintensa en relación a infarto antiguo.

ESTUDIO 12:

T1.: Surcos prominentes en opérculos silvianos.
Ventriculomegalia.
Paquigiria y polimicrogria global.
T2.: Sin alteraciones en la señal.

ESTUDIO 13:

T1.: Microcefalia.
Seno frontal prominente.
Folias cerebelosas amplias, pérdida de sustancia cerebelosa inferior.
Cuernos temporales dilatados.
III y IV ventrículos amplios.
Surcos prominentes de predominio en opérculos silvianos.

ESTUDIO 14:

T1.: Normal.
T2.: Normal.

VI. DISCUSION

El universo de pacientes con SLG comprendió adolescentes y adultos jóvenes, que ingresaron al Instituto varios años después de la aparición de su epilepsia, sometidos previamente a varios esquemas de tratamiento y muchos de ellos sin respuesta a los anticonvulsivantes de primera línea: Valproato y Clonazepam.

Esto no ayudó a identificar con precisión los tipos de crisis específicas de esta forma de epilepsia. Por tanto, los resultados de frecuencia de crisis son relativos debido a que, en algunas ocasiones es necesaria la observación directa por el médico para definir con más precisión las características clínicas de las crisis y más aún, otras veces es preciso la correlación poligráfica-EEG, como en el caso de las crisis tónicas, que suelen ser nocturnas y por ende identificarlas a partir de un mero interrogatorio puede ser muy inexacto; y esto explica porque la diferencia de frecuencia de crisis que refieren diversos autores (36). Por otra parte, actualmente las crisis se han intercambiado a la forma TCG en un alto porcentaje de pacientes.

En forma similar se deben considerar los resultados de los electroencefalogramas efectuados en la última consulta: lo que permitió completar la tríada sintomática fueron los hallazgos típicos de los EEG realizados en los primeros años de su ingreso.

Este cambio es también característico en la evolución de esta afección.

Hubo resultados epidemiológicos acordes a las series reportadas e incluyeron: edad de inicio (excepto un paciente que comenzó a los 12 años, los que empezaron antes del año de edad constituyeron pacientes con Síndrome de West que evolucionaron a SLG, sexo (predominó en los hombres), antecedentes familiares de epilepsia, así como, la relación de formas criptogénicas y secundarias.

El examen neurológico no mostró hallazgos específicos para este síndrome y cuando estuvieron presentes hubo relación con las alteraciones encontradas en los estudios de electrofisiología y neuroimagen así como en los antecedentes de afección neurológica.

Se pudo observar que aquellos pacientes con crisis parciales unilaterales, correspondiendo a un Síndrome de Hemicrisis-Hemiatrofia-Epilepsia de Gastaut (HHE), se les pudo clasificar por evolución de las características electroclínicas como un SLG; lo cual permite demostrar la imbricación y transferencia que algunos síndromes y epilepsias pueden presentar según hace referencia la Clasificación de la ILAE (9,10).

No en todos los pacientes fue posible realizar la Resonancia Magnética, algunos no acudieron a la convocatoria; uno falleció

durante el periodo de elaboración del protocolo; y en los restantes, dada su condición clínica, se requirió de anestesia general para lograr la cooperación completa, y aún así no siempre se pudieron completar las secuencias de IRM.

Tanto en los casos que ya contaban con tomografía axial computada como en las resonancias magnéticas estudiadas se evidenció atrofia cerebral global en el 95% de los pacientes, predominando en las regiones temporo-insulares; asociada igualmente a ventriculomegalia del tipo "ex-vacuo", la cual también era asimétrica. La IRM fue sensible para identificar lesiones que constituyeron hallazgos importantes: disgenesia del cuerpo calloso, trastornos en la migración neuronal, atrofia cerebelosa, dismielinización de la sustancia blanca, lesiones por infartos antiguos y desproporción cráneo-cara.

VII. CONCLUSIONES

1. En los pacientes con SLG que llegan a la segunda y tercera década de la vida, el tipo de crisis epilépticas específicas modifican y predominan las tónico-clónicas generalizadas y en menor grado las parciales con o sin generalización secundaria.

2. El 75% de los pacientes fueron formas sintomáticas, de estos el 50% de causa perinatal y el 25% restante postnatal.

3. El promedio de edad de inicio de la epilepsia fue de 3.1 años.

4. La evolución natural en los pacientes de esta serie hasta el momento de la evaluación abarcó de 9 a 37 años de edad.

5. Los signos focales de la exploración neurológica estuvieron en relación con los hallazgos de neuroimagen.

6. En el EEG intercrítico el complejo punta-onda fue poco persistente en estas etapas tardías, pero se detectaron en edades tempranas, lo cual es lo usual.

7. El 90% de los pacientes reciben tratamiento farmacológico combinado, esto estuvo en relación a cambios frecuentes en los esquemas de tratamiento por descontrol recurrente de la epilepsia en estos pacientes.

8. La IRM (en especial las secuencias en T1) mostró sensibilidad para evidenciar lesiones de predominio estructural.

9. Los hallazgos más frecuentes en estos pacientes son: microcefalia, atrofia y ventriculomegalia difusa asimétrica, atrofia cerebelosa, trastornos en la migración neuronal.

Proponemos realizar la IRM en los pacientes con SLG para contar con una serie más grande que defina las anormalidades de señal debidas alteraciones estructurales anatómicas cerebrales y de cambios en la composición fisico-química de sus tejidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Asku, F., Relation of familial epilepsy predisposition in the etiology of secondary generalized epilepsies in childhood; *Fortschr-Neurol-psychiatr.* 1989; 57(7); 299-302.
2. Bancaud, J.; Talairach, J.; *La Stereoecephalographie dans l'Epilepsie*; Masson Cie.; Paris; 1965.
3. Chi, CS., Improvement of modern treatment and outcome in childhood epilepsy in Asia; *Klin-Wochenschr*; 1989; 67(19); 967-70.
4. Chugani, HT., Mazziotta, JC., The Lennox-Gastaut syndrome: metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2 (18F)-fluoro-D-glucose positron emission tomography; *Ann Neurol*; 1987; 2(1); 4-13.
5. Clarke, M., Gill, J.: A polysomnographic study of Lennox-Gastaut syndrome with respect to the polygraphic manifestations of recruiting rhythms; *Seishin-Shinkeigaku-Zasshi*; 1987; 89(5): 323-36.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy; Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures; *Epilepsia*; 1981; 22; 489-501.
7. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy; Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes; *Epilepsia*; 1987 30(4); 389-399.
8. Fisher, RS.; Niedermeyer, E.; Depth EEG studies in the Lennox-Gastaut syndrome; *Clin-electroencephalogr*; 1987; 18 (4); 191-200.
9. Gastaut, H.; Roger, J. Childhood Epileptic Encephalopathy with Diffuse Slow Spike-Waves (otherwise known as "Petit Mal Variant") or Lennox Syndrome; *Epilepsia*; 1966; 7; 139-179.
10. Hori, A; Kazukawa, S.; Lennox-Gastaut syndrome with and without Dandy-Walker malformation.; *Epilepsy-Res*; 1987; 1(14); 258-61.
11. Horita, H.; Kumagai, K; Overnight polygraphic study of Lennox-Gastaut syndrome; *Brain-Dev*; 1987; 9(6); 627-35.

12. Iinuma, K; Ynail, K; Cerebral glucose metabolism in five patients with Lennox-Gastaut syndrome; *Pediatr-Neurol*; 1987; 3(1); 12-18.
13. Inanaga, K.; Kumashiro, H.; Clinical study or oral administration of DN-1417, a TRH analog, in patients with intractable epilepsy; *Epilepsia*; 1989; 30 (4); 438-45.
14. Livingston, J.H.; Beaumont, D.; Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children; *BR-J-ClinPharmacol*; 1989; 27 suppl. 1; 1098-1128.
15. Loiseau, P.; Jallon, P.; *Las Epilepsias: El Síndrome de Lennox-Gastaut*; 1985; Masson, S.A.; 92-100.
16. Matsumoto, A.; Epilepsy in severely handicapped children.; *No-To-Hattatsu*; 1990; 22(2); 149-53.
17. Miyauchi, T.; Nomura, Y.; Positron emission tomography in three cases of Lennox-Gastaut syndrome; *Jpn-J-Psychiatry-Neurol*; 1988; 43(4); 795-804.
18. Ohtsuka, Y.; Amano, R.; Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome; *Jpn-J-Psychiatry-Neurol*; 1990; 44(2) 257-64.
19. Ohthara, S.; Lennox-Gastaut syndrome. Considerations in its concept and categorization.; *Jpn-J-Psychiatry-Neurol*; 1988; 42(3); 535-42.
20. Oka, E.; Yamtogi, Y.; Clinical course and prognosis of childhood epilepsy. *Acta-Paediatr-Jpn-Overseas-Ed*; 1989; 31(3); 259-66.
21. Olmos García de Alba, G.; Rett's syndrome with Lennox-Gastaut syndrome. *Clin-Electroencephalogr*; 1987; 18(4); 187-90.
22. Papo, I.; Quattrini, A.; Callosotomy for the management of intractable non-focal epilepsy: a preliminary personal assessment; *Acta-Neurochir-(wein)*; 1989; 96(1-2); 46-53.
23. Pisani, F.; Oteri, G.; Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic aspects; *Riv-Neurol*; 1989; 59(6); 217-9.
24. Provinciali, L; Quatrini, A.; Neuropsychological changes after callosotomy in drug-resistant epilepsy: a study the short-term evolution. *Acta-Neurochir-(wein)*; 1988; 94(1-2); 15-22.
25. Purves, S.J.; Wada, J.A.; Results of anterior corpus callosum section in 24 patients with medically intractable seizures; *Neurology*; 1988; 38(8); 1194-201.

26. Renier, W.O.; Gabreels, F.J.; Morphological and biochemical analysis of a brain biopsy in a case of idiopathic Lennox-Gastaut syndrome *Epilepsia*; 1988; 29(5); 644-9.

27. Renier, W.O.; Le Coultré, R.; Selected data from childhood epilepsies. ACTH treatment and ketogenic diet: a critical evaluation: *Tijdschr-Kin-dergeneesk*; 1989; 57(3) 81-6.

28. Roger, J.; Remy, C.; Lennox-Gastaut syndrome in the adult; *Rev-Neurol*-(Paris); 1987; 143(5); 401-5.

29. Roger, J.; Bureau, M.; Dravet, C.; *Epilepsies Generalisées Secondaires*; *Encycl. Med. Chir.*; Paris; *Neurologie*; 17044; 16p; M10;11-1984.

30. Ros Pérez, P.; Zamarrón Cuesta, I.; Evaluation of the effectiveness of the ketogenic diet with medium-chain triglycerides, in the treatment of refractory epilepsy in children. Apropos of a series of cases; *An-Esp-Pediath*; 1989; 30(3); 155-8.

31. Slapal, R.; Zouhar, a.; Therapeutic effect of dopaminergic substances in drug-resistant Lennox-Gastaut syndrome; *Cesk-Neurol-Neurochir*; 1989; 52(1); 32-5.

32. Speciali, J.G.; Resende, L.A.; Focal epileptic activity during induced sleep in secondary Lennox-Gastaut syndrome; *Arg-Neuropsiquatr*; 1989; 47(1); 28-30.

33. Theodore, W.H.; Rose, D.; Cerebral glucose metabolism in the Lennox-Gastaut syndrome; *Ann- Neurol*; 1987; 21(1); 14-21.

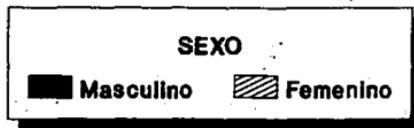
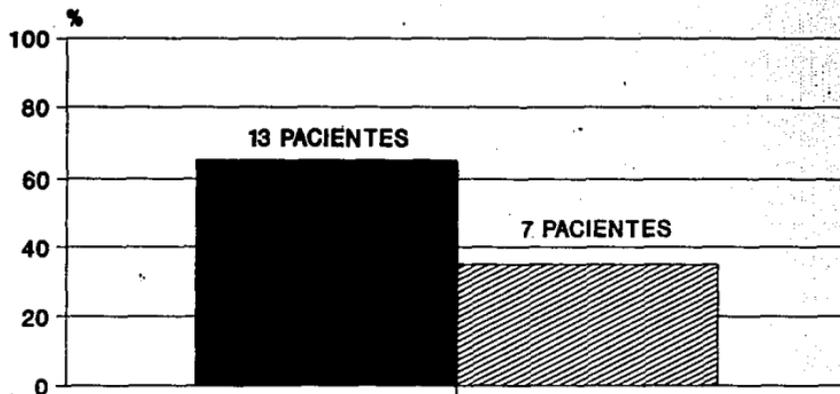
34. Velasco, M.; Alcalá, H.; Epileptiform EEG activity of the Centromedian Thalamic Nuclei in Children with Intractable Generalized Seizures of the Lennox-Gastaut syndrome; *Epilepsia*;1991; 32(3); 310-21.

35. Woody, R.; Bromide Therapy for pediatric seizure disorder intractable to other antiepileptic drugs; *J-Child-Neurol*; 1990; 5(1); 65-7.

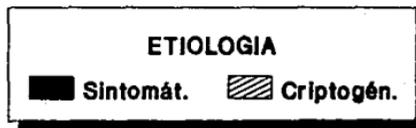
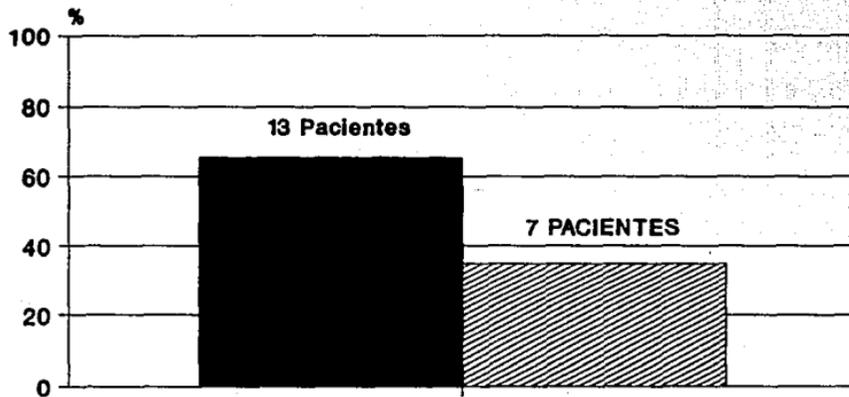
36. Yanai, K; Iinuma, K.; Cerebral Glucose utilization in pediatric neurological disorders determined by positron emission tomography; *Eur-J-Nucl-Med*; 1987; 13(6); 292-6.

37. Zouhar, A.; Slapal, R.; Administration of high doses of B6 in age-related epileptic encephalopathies; *Cesk-Neurol-Neurochir*; 1989; 52(1); 28-31.

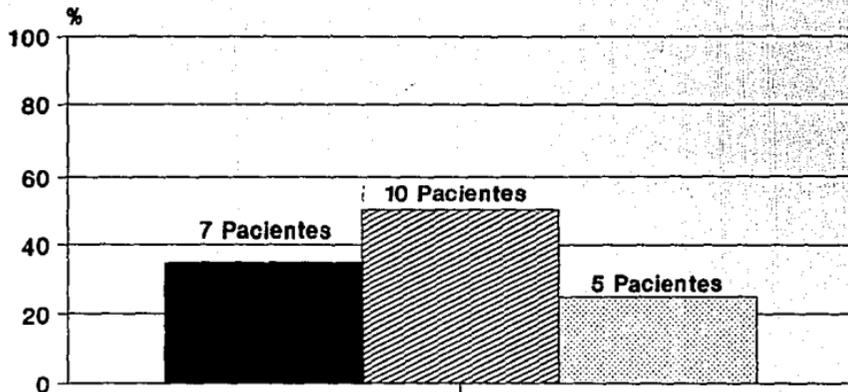
SINDROME DE LENNOX-GASTAUT SEXO



SINDROME DE LENNOX-GASTAUT ETIOLOGIA



SINDROME DE LENNOX-GASTAUT ANTECEDENTES



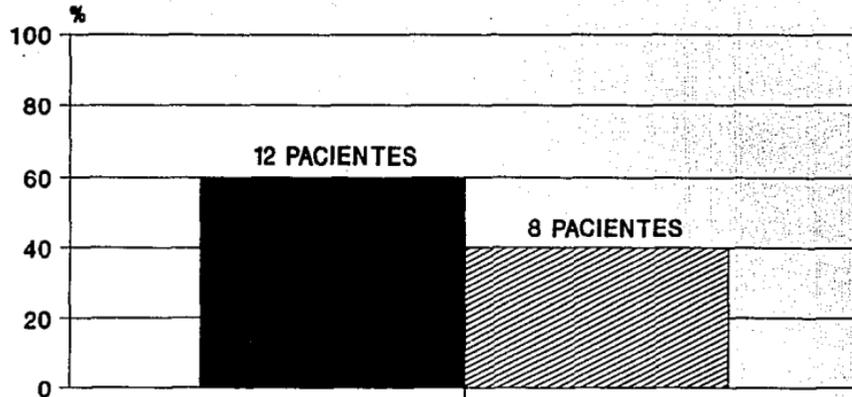
ANTECEDENTES

■ Fam. Epi.

▨ Perinat.

▤ Postnat.

SINDROME DE LENNOX-GASTAUT DESARROLLO PSICOMOTOR



DESARROLLO PSICOMOT.

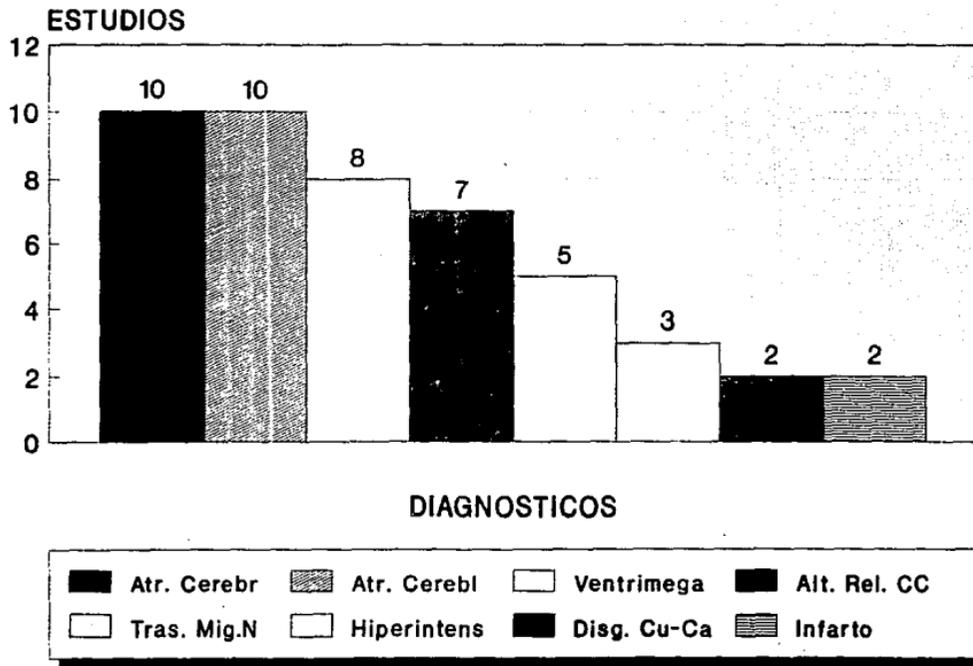
Normal

Anormal

SINDROME LENNOX-GASTAUT

TIPO CRISIS	No. PAC.	%
TONICAS	8	40
AUSENCIAS ATIPICAS	14	70
ATONICAS	10	50
MIOCLON-ASTAT	6	30
MIOCLONICAS	11	55
PARCIALES MOTORAS	8	40

SINDROME DE LENNOX-GASTAUT IRM (n = 14)



SINDROME LENNOX-GASTAUT

FARMACO	No. PAC.	%
VALPROATO	14	70
CLONAZEPAM	7	35
CARBAMAZEPINA	12	60
FENILHIDANTOINA	8	40
PRIMIDONA	3	15
FENOBARBITAL	1	5