

## Las alteraciones neuropsicológicas son frecuentes en la epilepsia rolándica y sus evoluciones atípicas

Gabriela Pesántez-Ríos, Antonio Martínez-Bermejo, Galo Pesántez-Cuesta

**Introducción.** La epilepsia rolándica o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales se denomina benigna debido a lo favorables que suelen ser sus crisis y a la espontánea normalización del electroencefalograma al llegar a la pubertad, aunque se ha demostrado el impacto sobre el desarrollo cognitivo con la presencia de déficits cognitivos heterogéneos, relacionados especialmente con las descargas intercríticas persistentes durante el sueño no REM. El objetivo de este trabajo es estudiar las redes epileptógenas involucradas en los trastornos neuropsicológicos de esta patología.

**Desarrollo.** Las evoluciones atípicas tienen en común una actividad epiléptica persistente durante el sueño lento, que desempeña un papel importante en el desarrollo de los déficits neurocognitivos que se asocian a esta patología. Factores como la edad de inicio de la epilepsia, el inicio de la evolución atípica, la localización de las descargas interictales y la actividad epiléptica continua durante el sueño que persista durante más de dos años pueden provocar cambios en el funcionamiento de las redes neurocognitivas, con los consecuentes déficits en las funciones neuropsicológicas, que incluso pueden resultar irreversibles.

**Conclusiones.** Es necesario un seguimiento cercano tanto clínico como electroencefalográfico; además, deben realizarse estudios neuropsicológicos formales desde el inicio de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales y más en los casos que es evidente una evolución atípica para detectar y prevenir los déficits neuropsicológicos antes de que se instauren definitivamente.

**Palabras clave.** Alteraciones neuropsicológicas. Epilepsia rolándica. Evoluciones atípicas. Redes epileptógenas. Trastornos de aprendizaje.

Centro Nacional de Epilepsia; Quito, Ecuador (G. Pesántez-Ríos, G. Pesántez-Cuesta). Servicio de Neurología Infantil; Hospital Universitario La Paz; Madrid, España (A. Martínez-Bermejo).

### Correspondencia:

Dra. Gabriela Pesántez Ríos. Centro Nacional de Epilepsia. José Berrueta. CP 170129. Quito, Ecuador.

### E-mail:

gabriela.pesantez@gmail.com

Acceptado tras revisión externa: 12.01.16.

### Cómo citar este artículo:

Pesántez-Ríos G, Martínez-Bermejo A, Pesántez-Cuesta G. Las alteraciones neuropsicológicas son frecuentes en la epilepsia rolándica y sus evoluciones atípicas. Rev Neurol 2016; 63: 125-9.

© 2016 Revista de Neurología

### Introducción

La epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica se ha considerado un proceso benigno debido a lo favorables que suelen ser sus crisis y al supuesto poco impacto de éstas sobre el desarrollo cognitivo. Sin embargo, durante los últimos años, múltiples estudios neuropsicológicos han comunicado que existe un número significativo de niños que presentan déficits cognitivos heterogéneos, relacionados especialmente con las descargas intercríticas [1-4]. Se ha demostrado que, a pesar de desarrollar una inteligencia normal, los niños con epilepsia rolándica presentan a menudo problemas del aprendizaje provocados por dificultades en varios dominios, como el lenguaje, las habilidades visuales, la memoria y la atención [5].

Existe la tendencia a discriminar entre casos típicos y atípicos dentro de esta enfermedad [6,7]. La epilepsia focal benigna atípica, el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño representan fenotipos variables dentro de un mismo espectro clínico, donde el extremo más benigno y frecuente es la epilepsia ro-

lándica típica [8]. Las evoluciones atípicas tienen en común una actividad epiléptica persistente durante el sueño lento, que desempeña un papel importante en el desarrollo de los déficits neuropsicológicos que se asocian a estas patologías [5,6].

### Evoluciones atípicas de la epilepsia rolándica

Las evoluciones atípicas de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales corresponden a un subgrupo de cuadros clínicos que presentan un agravamiento de las manifestaciones epilépticas, un electroencefalograma (EEG) con estado epiléptico eléctrico durante el sueño lento (ESES), más un significativo deterioro del lenguaje, la cognición y el comportamiento, que incluso podría resultar persistente [1,6,9] (Fig. 1).

Estas patologías se consideran síndromes con una susceptibilidad a crisis electroclínicas cuya actividad epileptiforme se potencia durante el sueño no REM y que a menudo se asocian a alteraciones neuropsicológicas. Su evolución se relaciona con la edad, se inician durante los primeros años de la in-

**Figura 1.** Niño de 7 años que presenta crisis focales nocturnas más crisis de caída de cabeza diarias, y durante este último año presenta dificultades en el aprendizaje, especialmente déficits visuomotores, perceptivos, de memoria y de lenguaje, además de comportamiento agresivo e impulsivo. a) Electroencefalograma en vigilia que muestra puntas centrotemporales izquierdas; b) Electroencefalograma en sueño no REM que muestra actividad de punta-onda continua bilateral en más del 85% del registro de este estado del sueño.



fancia y presentan una mejoría espontánea antes de la pubertad. Es frecuente que las anomalías epileptiformes persistan incluso algunos años después de que el paciente no haya presentado nuevas crisis [9,10].

Existe un mecanismo común subyacente para estas patologías, con diferentes grados de expresión en cada una de ellas, el cual ya está determinado genéticamente durante el proceso de maduración cerebral en los primeros años de vida, y da como resultado redes neuronales hiperexcitables que, dependiendo de su localización, presentarían diferentes manifestaciones clínicas [2,9,11]. Probablemente, la aproximación más relevante a este concepto fue hecha por Doose et al, quienes asumieron que se trata de un 'trastorno de susceptibilidad a crisis' relacionado con un 'trastorno funcional hereditario de la maduración cerebral' [12].

Todas estas observaciones han creado el concepto de que una disfunción epileptica focal, localizada

en un pequeña área anatómica circunscrita, es en realidad la alteración de una red funcional más amplia que involucra a cortezas asociativas, y todo esto está supeditado a una base genética que incrementa la excitabilidad cortical [8].

### Epilepsia focal, un problema de redes

Hoy en día las epilepsias focales se consideran una alteración de las redes funcionales y para su estudio se han utilizado combinados el registro EEG y la resonancia magnética funcional (RMf), lo que ha permitido identificar áreas del cerebro que sufren cambios metabólicos y en el flujo de sangre en correlación con las descargas epilepticas registradas en el EEG [13,14]. Esto posibilita conceptualizar el hecho de una red epileptógena anatómica funcional, que genera las crisis y sustenta además los trastornos neuropsicológicos asociados [8,15].

En las epilepsias focales idiopáticas, estudios con EEG-RMf han permitido observar cambios no solamente en las áreas que corresponden a la localización de la punta, sino también en zonas distantes a la actividad epileptica de origen [16], por lo que se entiende que las descargas epilepticas, incluso una punta, pueden inducir señales locales y también remotas, sean positivas o negativas, dependientes del nivel de oxigenación en sangre (BOLD), en términos de activación y desactivación de la función [8].

Las descargas de punta-onda generalizada, al igual que en las sincronías bilaterales secundarias, muestran señales BOLD positivas en la región talámica y señales mixtas difusas en la corteza, principalmente de desactivación, con BOLD negativas [8].

Siniatchkin et al, en una serie de 12 pacientes con epilepsia con punta-onda continua durante el sueño de etiología sintomática y criptogénica en los que analizaron simultáneamente con EEG-RMf los cambios hemodinámicos asociados a la actividad epileptica, demostraron la activación de una red neuronal común que involucró las regiones perisilvianas bilaterales, ínsula y corteza cingulada en todos los pacientes, y solamente en cinco casos la corteza prefrontal y el tálamo. Además, con tomografía por emisión de positrones se ha corroborado un hipermetabolismo en las áreas activadas antes mencionadas [9].

Por otra parte, se comunicó una desactivación de la corteza parietal bilateral, el precúneo y la corteza prefrontal medial en todos los pacientes y en el núcleo caudado en cuatro casos [9,16].

Independientemente de la etiología y de la localización del foco primario de descarga en todos los

síndromes donde subyace el patrón de ESES, se ha encontrado la activación de una red neuronal similar que involucra a la región perisilviana, la ínsula y la circunvolución del cíngulo [16], y la desactivación de la red neuronal por defecto que involucra al precúneo, la corteza parietal inferior, la corteza prefrontal medial y la corteza frontal dorsolateral [16,17]. Este complejo patrón de propagación es consecuente con el concepto de que la actividad epileptiforme impacta sobre la función neurofisiológica del cerebro, por medio de la inducción de interrupciones repetitivas que explicarían el conjunto de déficits neuropsicológicos que acompañan al ESES [1,16,18].

Últimamente es común hablar de la influencia de la red neuronal por defecto sobre el funcionamiento cerebral, ya que se ha visto que la interrupción en su actividad está asociada a alteraciones en procesos cognitivos [16,19]. Durante la actividad epileptiforme interictal, ya sea focal o generalizada, se ha observado una disminución en la activación de la red neuronal por defecto, que se ha asociado a una reducción de las demandas metabólicas en estas regiones y a una disminución de la actividad cerebral, lo que posiblemente ocasiona un deterioro en la atención y en la cognición en el paciente epiléptico [17].

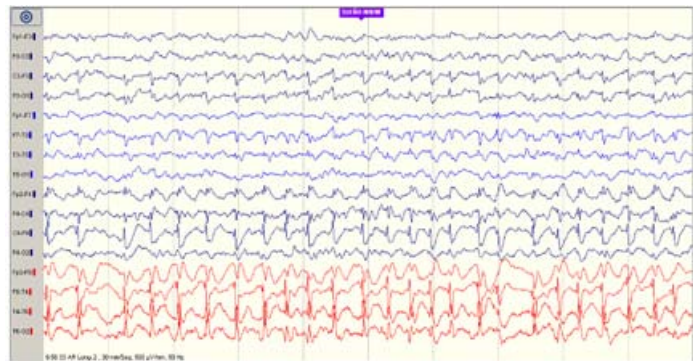
A la luz de estos hallazgos, el concepto de epilepsia focal benigna circunscrita a un área anatómica geoméricamente delimitada no es tan cierto, sino que en realidad abarca una red fisiológica mucho más amplia y compleja [8]. De hecho, los registros interictales en el EEG de superficie representan solamente una fracción de la gran gama de eventos que involucra amplias redes cerebrales y que de manera limitada permiten demostrar un aparente origen focal [8].

Por lo tanto, un grupo anatómico y funcional de neuronas puede constituir una red neuronal capaz de iniciar una actividad epileptógena, gracias a la hiperexcitabilidad eléctrica del cerebro en desarrollo, y es fácil que una red local con sincronías bilaterales secundarias pueda llegar a generalizarse a través del circuito corticotalámico.

### Alteraciones neurocognitivas

El impacto a largo plazo de la actividad epileptiforme sobre el desarrollo neuropsicológico, tanto en los niños con epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales como en las evoluciones atípicas, determina que los pacientes tengan un riesgo del 50% de presentar dificultades neuropsicológicas, aunque las descargas epileptiformes durante el

**Figura 2.** Niño de 7 años con síndrome de Landau-Kleffner. El electroencefalograma de sueño muestra descargas difusas de punta-onda, con mayor amplitud en las áreas centrotemporales derechas.



sueño no REM sean de baja frecuencia, y el lenguaje es especialmente el más afectado, condición que persiste incluso después de la normalización del EEG y del control de las crisis; de otro lado, en los niños con evolución atípica y con un patrón electroencefalográfico de ESES, el riesgo se incrementa al 100%. En un estudio realizado por Filippini et al fue común encontrar problemas del aprendizaje debido a déficits verbales persistentes [5], lo cual sugiere que el incremento en la frecuencia de las descargas epileptiformes durante el sueño lento aumenta la probabilidad de desarrollar y consolidar trastornos neuropsicológicos en estos niños [3,5,20,21] (Fig. 2).

El pronóstico de la epilepsia rolándica y sus evoluciones atípicas en lo que concierne a la normalización del EEG y la desaparición de las crisis podrían ser considerados dentro del contexto de la benignidad [8]; sin embargo, existen algunos factores que tienen gran impacto sobre el desarrollo y el establecimiento de los trastornos neuropsicológicos, como la edad de inicio de la evolución atípica, la localización de la actividad epileptiforme y su duración [4,22-24].

Algunos autores están de acuerdo en que, mientras más temprano es el inicio de la epilepsia, más globales y profundas son las consecuencias cognitivas, mientras que un inicio más tardío está asociado a alteraciones neuropsicológicas más concretas. Por ejemplo, el inicio del ESES en la edad escolar, época crítica para el desarrollo del aprendizaje, podría afectar al proceso de consolidación de sinapsis. Pueden establecerse redes neuronales aberrantes que provocan trastornos en la continua especialización del cerebro y que afectan al establecimiento de habilidades básicas y a la integración de las funcio-

nes superiores. Consecuentemente, la inteligencia es normal en estos niños, pero se podrían presentar dificultades en el lenguaje, las funciones ejecutivas y la memoria, y trastornos específicos del aprendizaje (lectura, escritura, aritmética) [22].

La localización del foco interictal también influye en el grado de disfunción cognitiva. Se ha visto que la localización de un foco temporal se asocia con un mayor deterioro del lenguaje y un foco frontal provoca alteraciones cognitivas-conductuales más importantes [23,24]. Además, durante el trascurso de las evoluciones atípicas es frecuente observar cambios en el EEG; así, un foco temporal podría difundir hacia la región frontal, y si su persistencia es mayor a 10 meses, podría asociarse a un peor pronóstico [14,20].

Por tanto, es común encontrar que el deterioro cognitivo está acompañado o precedido de cambios comportamentales, como hiperactividad, agresividad, desinhibición o pérdida del sentido del peligro, hasta características similares al autismo [22].

Tovia et al, en un estudio sobre los problemas neuropsicológicos y comportamentales más frecuentes asociados a estas patologías, encontraron que existe un aumento de los problemas del aprendizaje (21,8%) y del trastorno de déficit de atención/hiperactividad (31%); también se encontraron alteraciones afectivas y relacionales, principalmente agresividad, ansiedad y depresión (11,7%). La prevalencia de estas alteraciones está aumentada con respecto a la población pediátrica general, pero son menos graves comparadas con las que se encuentran en otras epilepsias [25].

Por lo general, se ha visto que durante la evolución del cuadro podrían existir mejorías en el comportamiento y recuperación de las alteraciones neuropsicológicas, aunque en algunos casos puede evidenciarse cierta persistencia del deterioro cognitivo y conductual [20], y esto es más frecuente cuando se asocia una duración del ESES mayor a dos años [1,8,11,26].

## Conclusiones

En los pacientes con epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o en las evoluciones atípicas que presentan descargas intercríticas persistentes existe un patrón complejo de activación de las áreas perisilvianas, prefrontales, cingulada y el tálamo, y una desactivación de la red neuronal por defecto [8,16,18]. La afectación de estas redes sería la causa del deterioro neuropsicológico en estos pacientes; además, si se considera que el

proceso de consolidación de la memoria ocurre durante el sueño e involucra a estructuras similares, la punta-onda que difunde y se generaliza no sólo podría interferir en este proceso, sino además reestructurar estas redes neuronales en etapas sensibles del desarrollo [16].

En las evoluciones atípicas de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales se ha encontrado que durante las fases activas del ESES, las principales áreas neurocognitivas afectadas son el lenguaje y la memoria de trabajo [5], componentes importantes para el desarrollo y la consolidación del aprendizaje.

Por tal motivo creemos indispensable que, además de un seguimiento cercano clínico y electroencefalográfico tanto en la vigilia como en el sueño, deben realizarse estudios neuropsicológicos formales desde el inicio de la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales, y especialmente en los casos en los que es evidente una evolución atípica, para establecer un minucioso control que permita detectar y establecer los problemas cognitivos y conductuales que podrían afectar al niño en etapas críticas del desarrollo con el fin de establecer programas terapéuticos de apoyo para cada caso.

## Bibliografía

1. Fejerman N, Caraballo R, Dalla Bernardina B. Evoluciones atípicas de las epilepsias focales benignas de la niñez. In Fejerman N, Caraballo R, eds. *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. Buenos Aires: Panamericana; 2008. p. 175-208.
2. Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Evoluciones atípicas de la epilepsia parcial benigna de la infancia con espigas centrotemporales. *Rev Neurol* 2000; 31: 389-96.
3. Van Bogaert P, Urbain C, Galer S, Ligot N, Peigneux P, De Tiège X. Impact of focal interictal epileptiform discharges on behaviour and cognition in children. *Neurophysiol Clin* 2011; 42: 53-8.
4. Pesántez-Ríos G, Martínez-Bermejo A, Arcas J, Merino-Andreu M, Ugalde-Canitrot A. Las evoluciones atípicas de la epilepsia rolándica son complicaciones predecibles. *Rev Neurol* 2015; 61: 106-13.
5. Filippini M, Boni A, Giannotta M, Gobbi G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 504-11.
6. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): S62-6.
7. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7): S9-12.
8. Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat* 2013; 2013: 425697.
9. Sánchez-Fernández I, Loddenkemper T, Peters JM, Kothare SV. Electrical status epilepticus in sleep: clinical presentation and pathophysiology. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 390-410.
10. Caraballo RH, Aldao MDR, Cachia P. Benign childhood seizure susceptibility syndrome: three case reports. *Epileptic Disord* 2011; 13: 133-9.

11. Caraballo RH, Pasteris C, Fortini S, Flesler S, Caramuta L, Portuondo E. Encephalopathy with status epilepticus during sleep: unusual EEG patterns. *Seizure* 2014; 25: 117-25.
12. Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disord* 2000; 2 (Suppl 1): S45-9.
13. Gotman J. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. *Epilepsia* 2008; 49 (Suppl 3): S42-51.
14. Brazzo D, Pera MC, Fasce M, Papalia G, Balottin U, Veggiotti P. Epileptic encephalopathies with status epilepticus during sleep: new techniques for understanding pathophysiology and therapeutic options. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 642725.
15. Centeno M, Carmichael DW. Network connectivity in epilepsy: resting state fMRI and EEG-fMRI contributions. *Front Neurol* 2014; 5: 93.
16. Siniatchkin M, Groening K, Moehring J, Moeller F, Boor R, Brodbeck V, et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010; 133: 2798-813.
17. Fahoum F, Zelmann R, Tyvaert L, Dubeau F, Gotman J. Epileptic discharges affect the default mode network –fMRI and intracerebral EEG evidence. *PLoS One* 2013; 8: e68038.
18. Halász P. The concept of epileptic networks. Part 2. *Ideggyogy Sz* 2010; 63: 377-84.
19. Fahoum F, Lopes R, Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study. *Epilepsia* 2012; 53: 1618-27.
20. Kanemura H, Sano F, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Do sequential EEG changes predict atypical clinical features in rolandic epilepsy? *Dev Med Child Neurol* 2012; 54: 912-7.
21. Avanzini G, Depaulis A, Tassinari A, De Curtis M. Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 8): 14-21.
22. Filippini M, Arzimanoglou A, Gobbi G. Neuropsychological approaches to epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013; 54 (Suppl 8): S38-44.
23. Galanopoulou S, Bojko A, Lado F, Moshé SL. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain Dev* 2000; 22: 279-95.
24. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 2): S40-3.
25. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, Heyman E, Waternberg N, Fattal-Valevski A, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011; 52: 1483-8.
26. Caraballo RH, Veggiotti P, Kaltenmeier MC, Piazza E, Gamboni B, Lopez-Avaria MF, et al. Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Res* 2013; 105: 164-73.

### Neuropsychological alterations are frequent in rolandic epilepsy and its atypical developments

**Introduction.** Rolandic epilepsy or benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes is called benign because its seizures are usually favourable and due to the spontaneous normalisation of the electroencephalogram on reaching puberty. Nevertheless, evidence has been found of the impact on cognitive development with the presence of heterogeneous cognitive deficits, especially related to persistent intercritical discharges during non-REM sleep. The aim of this study is to examine the epileptogenic networks involved in the neuropsychological disorders of this pathology.

**Development.** A common feature of the atypical developments is persistent epileptic activity during slow sleep, which plays an important role in the development of the neurocognitive deficits that are associated to this pathology. Factors such as the age at onset of the epilepsy, the onset of the atypical development, the location of the interictal discharges and the continuous epileptic activity during sleep that persists for more than two years can trigger changes in the functioning of the neurocognitive networks. This may result in deficits in the neuropsychological functions, which may even be irreversible.

**Conclusions.** A close clinical and electroencephalographic follow-up is necessary. Moreover, formal neuropsychological studies must be conducted as of the onset of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. This is even more necessary in cases in which there is an obvious atypical development in order to detect and prevent the neuropsychological deficits before they establish themselves on a definitive basis.

**Key words.** Atypical developments. Epileptogenic networks. Learning disorders. Neuropsychological alterations. Rolandic epilepsy.