

Síndrome de Landau-Kleffner, una enfermedad neurológica que provoca pérdida del lenguaje en los niños

Sonia Verónica Durango Rodríguez¹
lrenavelasteguij@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7831-235X>
Universidad del Sinú, Colombia

Sebastián Morales Hoyos
sebastianmoralesmh@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2837-5288>
Universidad del Sinú, Colombia

Óscar David Tejada Díaz
oscardtejada@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4422-0518>
Universidad del Sinú, Colombia.

Andrés Felipe Rivera Ariza
medafra9604@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0000-2013-0687>
Universidad de Cartagena, Colombia.

Gina Marcela Baldovino Hernández
ginabaldovino05@outlook.com
<https://orcid.org/0009-0000-0719-6825>
Corporación Universitaria Rafael Núñez,
Colombia.

Carlos Steven Salas García
csteven.sg88@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9397-4394>
Universidad de Santander, Colombia.

Camila Andrea Pacheco Paredes
Kamil.1996@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-2540-0326>
Universidad de Sucre, Colombia.

Sebastián Ramos Zamora
sebastianramosz0430@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0463-0272>
Corporación Universitaria Rafael Núñez,
Colombia.

RESUMEN

Introducción: Actualmente las enfermedades neurológicas representan la principal causa de discapacidad y la segunda causa de muerte a nivel mundial. Entre estas afecciones neurológicas encontramos el síndrome de Landau-Kleffner, el cual, es un síndrome que se caracteriza por afasia adquirida y alteraciones paroxísticas en el trazado electroencefalográfico, además de manifestar habitualmente, crisis epilépticas y alteraciones de la conducta. **Materiales y métodos:** Se realiza una búsqueda bibliográfica detallada de información publicada más relevante en las bases de datos pubmed, scielo, medline, bibliotecas nacionales e internacionales especializadas utilizando los siguientes descriptores: Síndrome, Landau-Kleffner, Neuropatía, Pediatría, Déficit del lenguaje. **Resultados:** El Síndrome de Landau-Kleffner se caracteriza por alteraciones típicas como agresión, trastornos de atención y concentración, así como resistencia al cambio de comportamiento, ecolalia, ecopraxia e incluso comportamientos psicóticos, en un rango de edad determinado. Las diferencias entre estos pacientes consisten en el tipo de convulsión que pueden manifestar. **Discusión:** Diversos estudios describen la posible relación genética existente entre la mutación del gen GRIN2A en el sitio de unión del glutamato y el desarrollo de este síndrome, además de la posible etiología autoinmune a la mielina, dada principalmente por el gen CNTNAP2, implicado en la reacción autoinmune a esta en niños con Landau Kleffner. **Conclusión:** En la actualidad no se considera una patología con una etiología establecida, sin embargo, existen diversos hallazgos genéticos que plantean la relación de ciertos genes con el desarrollo de la misma, por lo cual es necesario ampliar el estudio de esta patología y su posible origen.

Palabras claves: landau-kleffner; neuropatía; pediatría; déficit del lenguaje.

¹ Autor principal:
Correspondencia: lrenavelasteguij@gmail.com

Landau-kleffner syndrome, a neurological disease causing loss of language in children.abstract

ABSTRACT

Introduction: Neurological diseases currently represent the main cause of disability and the second cause of death worldwide. Among these neurological conditions we find the Landau-Kleffner syndrome, which is a syndrome characterized by acquired aphasia and paroxysmal alterations in the electroencephalographic tracing, in addition to usually manifesting epileptic seizures and behavioral alterations. **Materials and methods:** A detailed bibliographic search of the most relevant published information is carried out in the databases pubmed, scielo, medline, specialized national and international libraries using the following descriptors: Syndrome, Landau-Kleffner, Neuropathy, Pediatrics, Language deficit. **Results:** Landau-Kleffner Syndrome is characterized by typical alterations such as aggression, attention and concentration disorders, as well as resistance to behavior change, echolalia, echopraxia and even psychotic behaviors, in a certain age range. The differences between these patients consists in the type of seizure that they can manifest. **Discussion:** Various studies describe the possible genetic relationship between the mutation of the GRIN2A gene in the glutamate binding site and the development of this syndrome, in addition to the possible autoimmune etiology to myelin, mainly due to the CNTNAP2 gene, involved in the autoimmune reaction to it in children with Landau Kleffner. **Conclusion:** At present, it is not considered a pathology with an established etiology, however, there are several genetic findings that suggest the relationship of certain genes with its development, for which it is necessary to expand the study of this pathology and its possible origin.

Keywords: *landau-kleffner; neuropathy; pediatrics; language deficit*

*Artículo recibido 18 mayo 2023
Aceptado para publicación: 18 junio 2023*

INTRODUCCIÓN

Un trastorno neurológico que afecta el cerebro, la médula espinal y/o los nervios se denomina enfermedad neurológica (1). En la actualidad, las enfermedades neurológicas representan la principal causa de discapacidad y la segunda causa de muerte a nivel mundial (2). En la población pediátrica, los problemas neuronales presentan una gran dificultad al momento de identificarlos, y generalmente se debe a que, en los niños entre menos edad, mayores son las complicaciones al momento de determinar este tipo de alteraciones, de hecho, datos de la OMS muestran que tales alteraciones mantiene una prevalencia de 15 a 35% de morbilidad neurológica en infantes que se encuentran en la primera etapa (lactante) y Trabajos investigativos realizados en poblaciones de América Latina muestran que al menos el 20% de los lactantes tienen un riesgo neurológico considerable, llegando a convertirse en problema de salud pública; pero, afortunadamente los profesionales en la salud y la psiquiatría están en todas sus capacidades de explorar las posibilidades, razones y síntomas indicativos de cualquier trastorno neurológico en esta población tan vulnerable (3).

Entre los problemas neurológicos más frecuentados en la población infantil encontramos epilepsia (4), Síndrome de Tourette (5) y poco frecuente pero muy relevante el síndrome de Landau-Kleffner, el cual se caracteriza por afasia adquirida y alteraciones paroxísticas en el trazado electroencefalográfico, además de manifestar habitualmente, crisis epilépticas y alteraciones de la conducta (6). El interés logopédico de esta patología radica en la pérdida de lenguaje comprensivo y expresivo entre los 18 meses y 13 años, con su mayor incidencia a los 7 años (7). LKS ocurre en aproximadamente 1 en 350,000 niños (8). En cuanto a su fisiopatología, probablemente sea el resultado de diversas alteraciones de procesos específicos que tienen una estrecha relación con el neurodesarrollo y factores genéticos que involucran mutaciones en el gen GRIN2A. Actualmente, se han manifestado sugerencias de que el deterioro del lenguaje es una consecuencia de anomalías epiléptiformes ubicadas en áreas involucradas en el procesamiento del lenguaje (9) por lo tanto con dicha hipótesis cuando estas anomalías se desarrollan durante una fase de desarrollo neuronal asociadas a una sinaptogénesis cortical efectiva y redes funcionales, dicho efecto provoca que las alteraciones sean expresadas como dificultades en el lenguaje (10).

METODOLOGÍA

Se realiza una búsqueda bibliográfica detallada de información publicada más relevante en las bases de datos pubmed, scielo , medline, bibliotecas nacionales e internacionales especializadas en los temas tratados en el presente artículo de revisión. Se utilizaron los siguientes descriptores: Síndrome, Landau-Kleffner, Neuropatía, Pediatría, Déficit del lenguaje. Los datos obtenidos oscilan entre los 5 y 30 registros tras la utilización de las diferentes palabras claves. La búsqueda de artículos se realizó en español e inglés, se limitó por año de publicación y se utilizaron estudios publicados desde 2015 a la actualidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras aplicar las estrategias de búsqueda en las distintas bases de datos se obtuvieron alrededor de 25 referencias. Una vez leídas encontramos que el síndrome de Landau- Kleffner (LKS) es un síndrome epileptico relacionado con alteraciones del comportamiento que incluyen agresión, trastornos de atención y concentración, así como resistencia al cambio de comportamiento (desconexión, cambio de tareas), ecolalia, ecopraxia e incluso comportamientos psicóticos, que generalmente ocurre entre los 5 y 7 años y se caracteriza por agnosia auditiva adquirida, pérdida del lenguaje y anomalías en el EEG epileptiformes comúnmente durante el sueño de ondas lentas con etiología desconocida, pero probablemente se deba a lesiones temporoparietales (11) (12). Las anormalidades del EEG en LKS son variables pero llamativas: picos temporales o temporoparietales independientes bilaterales, actividad temporal máxima bilateral de onda lenta, descargas generalizadas de onda aguda o lenta y picos multifocales o unilaterales (13). Así como lo reportó un estudio retrospectivo que diagnóstico a 5 pacientes con LKS, los cuales tienen un deterioro cognitivo típico, sin embargo, el tipo de convulsiones varía entre tonicoclónicas focales a bilaterales, convulsiones tónicas generalizadas, mioclónicas positivas, atónicas y ausencias (14). De igual manera, un reporte de caso de un pediatrico de 5 años muestra un encefalograma con características sugestivas de actividad repetitiva de picos y ondas en las regiones parietooccipital como se muestra en la **Figura 1** (15)

Figura 1: Electroencefalografía del sueño que muestra actividad repetitiva de picos y ondas en las regiones parietooccipital.

Así mismo, se encontró el caso de un niño de 13 años con espectro autista, el cual era propenso a golpes, conductas repetitivas y enuresis nocturna. Al realizar el monitoreo de EEG hay un aumento de series continuas de descargas generalizadas de 1-1,5 Hz que sugieren LKS potencial que podría explicar sus dificultades del habla (**Figura 2**) (16) Lo cual lo confirma la presentación del caso de Gong y col. de un paciente de 5 años que en el estudio del EEG mostró descargas epileptiformes en áreas centrotemporales localizadas con predominio posterotemporal y logró un estado epiléptico eléctrico durante el sueño (ESES) con un índice de punta-onda (SWI) superior al 85% (17)

Figura 2: Electroencefalograma que muestra estado de vigilia con brotes de actividad epileptiforme generalizada, así como descargas multifocales.

DISCUSIÓN

El síndrome de Landau Kleffner se encuentra clasificado en la actualidad como un trastorno del espectro autista (18), por lo que es importante tener en cuenta la sintomatología que estos pacientes presentan, como afasia, deterioro intelectual, social, etc y el riesgo del padecimiento de dicho síndrome.

La bibliografía actual, define este síndrome como un trastorno de origen desconocido, sin embargo, diversos autores como *Alfonso y otros*, en su presentación de caso de una paciente de 7 años de edad diagnosticada con Síndrome de Landau Kleffner mediante neuroimagen, mencionan hallazgos genéticos consistentes en mutación del GRIN2A (19), el cual se sitúa en el brazo corto del cromosoma 16 (16p13.2) y codifica la proteína GluN2A, que se encuentra en las neuronas en el cerebro y la médula espinal, incluidas las regiones del cerebro implicadas en el habla y el lenguaje, siendo el trastorno de los mismos el principal signo de este síndrome, por lo que se estima que existe una importante relación entre estos.

A su vez, *Batalla y otros*, describen la relación genética existente entre la mutación del gen GRIN2A y el desarrollo de este síndrome, basado en un estudio de cohorte de gemelos monocigóticos discordantes dos pares de gemelos y once casos aislados, en los que se halló la mutación en este, específicamente en el sitio de unión del glutamato, además, se expone la posible etiología autoinmune a la mielina, dada principalmente por el gen CNTNAP2, implicado en la reacción autoinmune a esta en niños con Landau Kleffner. (20)

Finalmente, *Ferreira y otros*, en su reporte de caso, mencionan que en el 20% de los casos de Landau Kleffner se encuentra una mutación del gen GRIN2A, sin embargo, existen genes adicionales relacionados, tales como SRPX2, RELN, BSN, EPHB2, y NID2, además, se estima que existen mutaciones relacionadas con los genes RBFOX1, RBFOX3, y CNKSR2, que son principales dentro del espectro epilepsia - afasia. (21)

Por lo tanto, es importante tener en cuenta la gran posibilidad del origen genético en pacientes con síndrome de Landau Kleffner, por lo cual es imperativo el uso de exámenes neurológicos, genéticos e inmunológicos que determinen la etiología de esta enfermedad, lo cual brindaría un importante referente y por ende, facilita el tratamiento y manejo adecuado del mismo.

CONCLUSIONES

El síndrome de Landau Kleffner, a pesar de ser un trastorno muy poco frecuente en la actualidad, constituye una patología de gran interés debido a la particularidad de su sintomatología, que incluye el deterioro del estado neurológico, cognitivo y social del paciente.

En la actualidad no se considera una patología con una etiología establecida, sin embargo, existen diversos hallazgos genéticos que plantean la relación de ciertos genes con el desarrollo de la misma, por lo cual es necesario ampliar el estudio de esta patología y su posible origen, lo que contribuiría en gran medida al tratamiento y manejo este trastorno, con el fin de mejorar la calidad de vida tanto del paciente como de los familiares, y ampliar el conocimiento científico existente de este síndrome.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Este artículo no fue financiado por ninguna entidad.

LISTA DE REFERENCIAS

Soto Insuga, Víctor, Beatriz Moreno Vinués, Rebeca Losada del Pozo, María Rodrigo Moreno, Marta Martínez González, Raquel Cutillas Ruiz, y Carmen Mateos Carmen. «¿Caminan de manera diferente los niños con trastorno por déficit de atención hiperactividad (TDAH)? Relación entre marcha de puntillas idiopática y TDAH». *Anales de Pediatría*. (2018). 88(4):191-95. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.01.010.

- Alejos, M., et al. "¿Existe mayor riesgo de suicidio en pacientes diagnosticados de una enfermedad neurológica?." *Neurologia* (2020).
- Tomalá Ochoa, Eder Marcelino, and Kimberly Dayanna Carrasco Merchán. Factores que influyen al desarrollo de trastornos Neurológicos en niños Lactantes menores de 2 años de edad. BS thesis. 2021.
- Fine, A, Wirrell, E. Seizures in Children. *Pediatr Rev.* 2020;41(7): 321-347.
- Hallett, M. Tourette Syndrome: Update. *Brain Dev.* 2015;37(7): 651-655.
- Guevara, J. y González, L. Landau Kleffner Syndrome: Neuroradiology Aspect. En P. Bright (Ed.), *Neuroimaging – Clinical Applications.* (2012). (p. 97-108). InTech 7. Blanco Antón, Virginia.
- "Síndrome de Landau-Kleffner (SLK): revisión sistemática." (2021).
- Clark, M, Holmes, H, Ngoh, A, Siyani, V, Wilson, G. Descripción general del síndrome de Landau Kleffner: el tratamiento temprano, la educación personalizada y la terapia mejoran el resultado. *Pediatría y salud infantil.* 2021; 31 (5) : 207-219.
- Stefanatos G. Perspectivas cambiantes sobre el síndrome de Landau-Kleffner. *Clin Neuropsychol.* 2011 agosto; 25 (6):963-88
- Muzio, M; Cascella, M; Al Khalili, Y. Síndrome de Landau-Kleffner. *StatPearls [Internet]* , 2021.
- Zafari, Ali, et al. "Landau Kleffner syndrome and misdiagnosis of autism spectrum disorder: A mini-review." *International Clinical Neuroscience Journal* 5.1 (2018): 3.
- Pullens P, Pullens W, Blau V, Sorger B, Jansma BM, Goebel R. Evidence for normal letter-sound integration, but altered language pathways in a case of recovered Landau-Kleffner Syndrome. *Brain Cogn.* 2015Oct; 99:32-45. doi: 10.1016/j.bandc.2015.07.003. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26232266.
- Woll, Bencie, and Jechil Sieratzki. "LANDAU-KLEFFNER SYNDROME."
- Li, Xiao et al. "Clinical Forms and GRIN2A Genotype of Severe End of Epileptic-Aphasia Spectrum Disorder." *Frontiers in pediatrics* vol. 8 574803. 6 Nov.2020, doi:10.3389/fped.2020.574803

- Sarkar, Shatanik, Chaitali Patra, and Malay Kumar Dasgupta. "An aphasic child with behavioral abnormality: Landau–Kleffner syndrome." *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research (KLEU)* 11.1 (2018): 86.
- Murugesan, Bhavani G et al. "Differential Diagnosis of Landau-Kleffner Syndrome Versus Post Encephalitis Syndrome in a 13-year-old Boy With Autism Spectrum Disorder." *Cureus* vol. 12,7 e9385. 25 Jul. 2020, doi:10.7759/cureus.9385.
- Gong, Pan, Xianru Jiao, and Zhixian Yang. "A case of Landau-Kleffner syndrome with SLC26A4-related hearing impairment." *Acta Epileptologica* 4.1 (2022): 1-5.
- Ruggieri, V. Arberas, C. Regresión autista: aspectos clínicos y etiológicos. *Rev Neurol* 2018; 66 (Supl 1): S17-S23
- Alfonso, S. Nogueira, M. Ferreira, J. Serrao, A. Afasia e Alteração de Comportamento: Desafio Diagnóstico. *GAZETA MÉDICA* Nº2 · VOL. 5 · ABRIL/JUNHO 2018
- Batalla, K. David, P. Mena, A. Síndrome de Landau Kleffner. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2015
- Ferreira, J. Lopes, S. Carmona, J. Ferreira, C. Magalhães, C. LANGUAGE REGRESSION AS A MANIFESTATION OF EPILEPSY. *Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal* 2021;30(2): 99-104.