

CASO CLÍNICO

Uso de flunarizina en un caso con síndrome de Landau-Kleffner

Use of flunarizine in a case of Landau-Kleffner syndrome

Verónica Campos Guevara, Raúl Morales Villegas, Minerva López García, Karina Denise Torres López,
Antonio Bravo Oro

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Landau-Kleffner se caracteriza por afasia adquirida y anormalidades electroencefalográficas durante la vigilia y el sueño. El tratamiento con anticonvulsivos controla las crisis convulsivas pero en los problemas de lenguaje y comportamiento su eficacia es menor. Algunos reportes señalan mejoría de lenguaje con el uso de corticoesteroides en etapas tempranas y a dosis altas. Otra opción terapéutica es el uso de calcioantagonistas.

Caso clínico. Paciente de 5 años de edad con evolución normal hasta los 2 años hasta que los padres observaron la pérdida espontánea del lenguaje previamente adquirido. En la evaluación neurológica se encontraron abundantes ecolalias e indiferencia a estímulos externos. El electroencefalograma mostró brotes intermitentes de ondas agudas y complejos punta-onda lenta de 3-4 Hz generalizados durante el sueño. Se inició tratamiento con prednisona por un mes y ácido valproico. Se continuó con el ácido valproico y después de 4 meses se añadió flunarizina, con lo que se observó mejoría en el lenguaje.

Conclusiones. Este caso presenta los hallazgos clínicos y electroencefalográficos del síndrome; se observó que la mejor respuesta al tratamiento se obtuvo al agregar flunarizina. Esta evidencia contribuye a apoyar su uso y fundamenta la realización posterior de estudios controlados para concluir certamente sobre su utilidad en el padecimiento.

Palabras clave. síndrome de Landau-Kleffner, afasia adquirida, calcioantagonistas, flunarizina, electroencefalograma, complejos punta-onda lenta.

ABSTRACT

Background. Landau-Kleffner syndrome is characterized by acquired aphasia and electroencephalographic abnormalities during wakefulness and sleep. These abnormalities can be solved with anticonvulsive medications, but speech and behavioral problems cannot be treated using this therapy. Instead, there are reports that indicate that treatment with high-dose corticosteroids during early stages of the disease improves the speech difficulties. Use of calcium antagonists has also been proposed as possible treatment.

Case report. We report the case of a 5-year-old patient with normal development until the age of 2 years. At that time, the parents observed loss of spontaneous acquired speech. During neurological evaluation, the child showed abundant echolalia and indifference to external stimuli. Electroencephalogram showed sharp waves and generalized slow spike-wave complexes of 3-4 Hz during sleep. We began treatment with prednisone and valproic acid for 1 month; flunarizine was added. After 4 months of treatment, the patient showed speech improvement.

Conclusions. Our case has the characteristic clinical and electroencephalographic findings of Landau-Kleffner syndrome. We observed significant symptom improvement when flunarizine was added to the treatment. This evidence offers support for the use of a calcium antagonist as possible therapy, which may help setting the way for future controlled studies in order to finally establish its utility with this illness.

Key words. Landau-Kleffner syndrome, acquired aphasia, calcium-antagonist, flunarizine, electroencephalogram, spike wave complexes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Landau-Kleffner (SLK), también conocido como afasia epiléptica adquirida, fue descrito por

Departamento de Neuropediatría
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto
San Luis Potosí, San Luis Potosí,
México

Fecha de recepción: 14-05-09
Fecha de aceptación: 12-02-10

primera vez en 1957 por Landau y Kleffner en 6 niños con antecedente de adquisición normal del lenguaje que posteriormente desarrollaron afasia adquirida con desorden convulsivo.¹ El padecimiento se observa con mayor frecuencia en varones que en mujeres, entre los 3 y 5 años de edad, con desarrollo psicomotor y desarrollo del lenguaje, normales.^{2,3} El trastorno de lenguaje es la primera manifestación clínica y, en la mayoría de los casos, el lenguaje receptivo es el primero en mostrar anomalía.⁴ En esta fase del padecimiento es cuando se sospecha que

los pacientes presentan sordera por lo que frecuentemente se les realizan estudios para valorar la audición, mismos que resultan normales en la mayoría de los casos. Posteriormente, se presentan alteraciones también en el lenguaje expresivo, como omisiones y parafasias que progresan hasta terminar en una falta de lenguaje. Es común que se acompañe de trastornos de conducta, como la hiperactividad (que es de los más frecuentes), indiferencia con el entorno y, en muchos casos, conductas autistas.^{5,6}

Las anormalidades electroencefalográficas forman parte del síndrome, aunque sólo en 70-80% de los casos se presentan crisis convulsivas clínicas.^{7,8} En el electroencefalograma (EEG) puede encontrarse una actividad normal, aunque es frecuente observar brotes de puntas, ondas agudas o complejos punta onda lenta en regiones temporales o parieto occipitales uni o bilateralmente. Algunos autores consideran que observar actividad continua de complejo punta-onda lenta de 1.5-5 Hz en al menos 85% del registro en sueño no-REM puede ser característico del SLK.^{3,9-11}

En los últimos años se han descrito los hallazgos de la magnetoencefalografía (MEG) en pacientes con SLK. La MEG sugiere que la actividad epiléptica bilateral se genera en la corteza auditiva y en la corteza perisilviana asociada con el lenguaje en más de 80% de los pacientes.^{12,13} Pateau R. reporta que 20% de los casos tienen actividad unilateral perisilviana que posteriormente se proyecta a regiones contralaterales.¹⁴

El curso clínico del padecimiento es variable. Habitualmente, las crisis convulsivas se controlan y las anormalidades en el EEG tienden a desaparecer con el tiempo; pero la duración de la afasia es impredecible y no depende de la presencia de crisis convulsivas o de la edad de inicio.^{15,16}

En la mayoría de los casos no es posible establecer una causa. Sin embargo, existen teorías causales sobre el padecimiento, entre ellas una de origen autoinmune. Nevsimalova S. y cols. demostraron la producción de anticuerpos contra la mielina periférica y central.¹⁷ Otros casos se han relacionado con cuadros infecciosos, artritis, tumores temporales, cisticercosis, enfermedades desmielinizantes, trastornos de la migración neuronal y un caso asociado a deficiencia del complejo I respiratorio mitocondrial.¹⁸⁻²³

El tratamiento con anticonvulsivos ha mostrado eficacia en el control de las crisis convulsivas, pero en los problemas de lenguaje y comportamiento su éxito es

menor; incluso, fármacos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína pueden empeorar las crisis convulsivas, mientras que ácido valproico (VPA), levetiracetam, lamotrigina, etosuccimida y clobazam han mostrado resultados parciales o transitorios.²⁴⁻²⁷ El tratamiento con mejores resultados ha sido el uso de esteroides, incluyendo la prednisona, la metilprednisolona y la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Su uso ha sido fundamentado por diversos autores que han demostrado su eficacia. Cuando se utiliza en etapas tempranas y con dosis altas, es posible observar mejoría en el lenguaje, normalización en las alteraciones electroencefalográficas y, además, control de las crisis convulsivas.²⁸⁻³⁴ El uso de inmunoglobulina intravenosa en SLK también se incluye dentro de las opciones terapéuticas; sin embargo, la evidencia es insuficiente para considerar esta modalidad terapéutica superior al uso de corticoesteroides y/o anticonvulsivos.^{35,36} Otras modalidades de tratamiento son la dieta cetogénica y el estimulador vagal, pero no se cuenta con suficientes estudios para determinar su eficacia.^{37,38} En general, no hay consenso sobre el tratamiento farmacológico ya que no se han realizado estudios controlados donde se establezcan la dosis y el tiempo de tratamiento de los fármacos o si han de utilizarse en monoterapia o combinados.

El tratamiento quirúrgico mediante múltiples transacciones subpiales en la corteza epileptogénica se ha utilizado en pacientes donde la terapia con corticoesteroides y anticonvulsivos ha fracasado y la actividad epiléptica es unilateral. Los trabajos reportan mejoría considerable en las crisis convulsivas, en los trastornos de conducta y en el lenguaje.^{37,39-41}

A continuación se describen los hallazgos clínicos y la respuesta al tratamiento medicamentoso en una paciente con síndrome de Landau-Kleffner.

Caso clínico

Se trata de un paciente femenino de 5 años producto de segunda gestación con curso normal y periodo neonatal sin complicaciones. Padres jóvenes no consanguíneos, sin antecedentes familiares de epilepsia. Su desarrollo tanto psicomotor como del lenguaje fueron normales hasta los 2 años de edad, cuando sus padres observaron falta de respuesta a órdenes sencillas e indiferencia a estímulos externos. Posteriormente mostró pérdida del lenguaje espontáneo (sólo emitía ecolalias) por lo que a los 3 años de edad inició con terapia del lenguaje durante un año,

sin mejoría. Se descartó pérdida auditiva mediante la realización de potenciales evocados de tallo cerebral, por lo que fue remitida a evaluación neurológica, en la que se descartaron movimientos anormales, conductas ritualistas, estereotipias o pérdida del contacto visual en el interrogatorio. Se encontraron abundantes ecolalias, obediencia de órdenes sencillas de forma ocasional y lenta, contacto visual adecuado pero indiferente al medio y no se apreciaron movimientos estereotipados. Neurológicamente no cumplió con los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de autismo. Se le realizaron EEG en reposo, en vigilia y en sueño no-REM; durante este último se observaron brotes intermitentes de ondas agudas y complejos punta-onda lenta de 3-4 Hz generalizadas durante el sueño (Figura 1A). Durante la vigilia no se observó actividad paroxística (Figura 1B). La tomografía axial computarizada simple y la contrastada, de cráneo, fueron normales.

1. A



1. B



Figura 1. A) EEG en sueño fisiológico con brotes generalizados de complejo punta-onda lenta de 3-4 Hz. **B)** EEG en vigilia con ritmos de base normales para la edad y sin evidencia de actividad paroxística.

Se inició tratamiento con ácido valproico (VPA) a 20 mg/kg/día, prednisona a 1 mg/kg/día y se continuó con la terapia de lenguaje. Un mes después la paciente adquirió nuevamente lenguaje espontáneo emitiendo de 5 a 10 palabras, aunque persistían las ecolalias. También mejoró la capacidad de respuesta a estímulos externos y respondió a preguntas sencillas. La prednisona se administró durante un mes y se suspendió gradualmente. Se continuó con VPA y terapia de lenguaje.

A los cuatro meses de iniciado el tratamiento a la paciente se le realizó un EEG en sueño fisiológico y se observaron ondas agudas frontocentrales bilaterales aisladas con ritmos de sueño normales para la edad (Figura 2). A pesar de que persistían las ecolalias, el aumento de lenguaje espontáneo fue importante, lograba formar frases de 3 a 4 palabras y presentaba una mejoría parcial en el lenguaje receptivo. Se

2. A



2. B

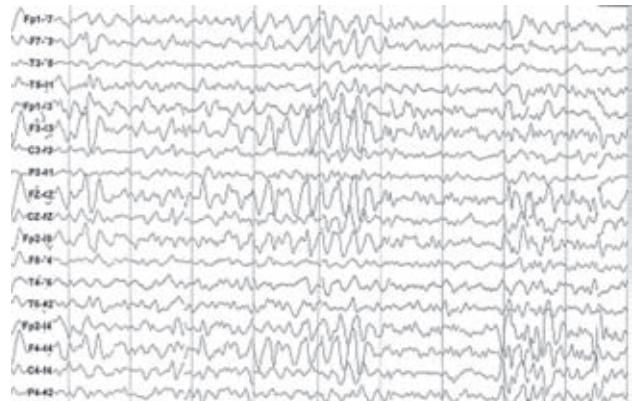


Figura 2. A) EEG a los 4 meses de iniciar el tratamiento farmacológico, en sueño fisiológico, donde se observan ondas agudas del vertex, husos del sueño y complejos K, característicos de las fases II-III del sueño no-REM. **B)** Mismo trazo donde se observan, de forma aislada, ondas agudas en las regiones frontocentrales bilaterales.

continuó con VPA a 25 mg/kg/día y se decidió iniciar con flunarizina (FNR) en dosis de 2.5 mg/día. Después del inicio de la FNR se observó mejoría en el lenguaje (en la cantidad de vocabulario, la pronunciación de más de 100 palabras y la capacidad de iniciar una conversación espontánea); las ecolalias persistieron pero en menor cantidad. Los padres mencionaron que inició con conducta agresiva por lo que se suspendió la FNR. En la siguiente consulta se mencionó una disminución considerable en el lenguaje espontáneo en opinión de los padres y del terapeuta, por lo que se reinstaló el medicamento con una dosis de 1.5 mg/día.

A los 20 meses de tratamiento se realizó EEG de control en sueño inducido con hidrato de cloral en el que no se observó actividad paroxística (Figura 3). En 24 meses de tratamiento con VPA, FNR y terapia de lenguaje, no se refirieron cambios conductuales ni otros eventos adversos; se incrementó considerablemente la cantidad de lenguaje espontáneo y, hasta su más reciente evaluación, no ha presentado crisis convulsivas.

Se le realizó una evaluación neuropsicológica a los 24 meses con tratamiento farmacológico. Se reportó un coeficiente intelectual verbal de 70, no verbal de 88, déficit leve en memoria visual, memoria verbal, habilidades espaciales, visomotoras y construccionales. Déficit leve en lenguaje expresivo y severo en el receptivo.

DISCUSIÓN

La pérdida de lenguaje previamente adquirido resulta un reto diagnóstico en el que se deben descartar diferentes

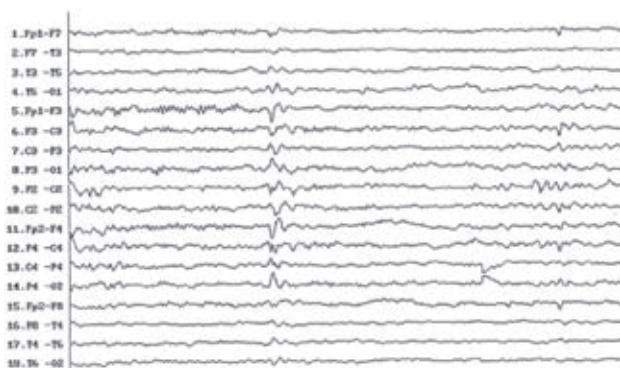


Figura 3. EEG en sueño inducido a los 20 meses de iniciado el tratamiento; se observa actividad rápida generalizada secundaria a hidrato de cloral, ondas agudas del vertex y husos del sueño de 12 Hz, característicos de las fases II-III del sueño no-REM. No se observa actividad paroxística.

entidades, como los trastornos del espectro autista, los trastornos de ansiedad y las enfermedades neurodegenerativas. La evaluación debe ser muy cuidadosa; debe realizarse una historia clínica completa con énfasis en el neurodesarrollo y, posteriormente, evaluar el tipo de elementos diagnóstico a los cuales se someterá a cada caso en forma individualizada. El interrogatorio y el examen físico intencionados deben enfocarse en seleccionar los casos que se beneficiarán con la realización de estudios como la resonancia magnética de cráneo, el EEG y/o el tamizaje metabólico ampliado, dado que hasta este momento no hay un algoritmo diagnóstico descrito para el padecimiento. La realización del EEG aporta información valiosa aún en los casos sin sintomatología neurológica y resulta particularmente útil para distinguir entre las enfermedades afásicas que afectan el desarrollo lingüístico.

El SLK es una enfermedad rara cuyo diagnóstico se realiza principalmente con los datos clínicos. Se caracteriza por afasia adquirida y anormalidades electroencefalográficas en vigilia y durante el sueño, con o sin crisis convulsivas clínicas.

En este caso, las anormalidades electroencefalográficas en el sueño, consistentes en complejos punta onda-lenta de 3-4 Hz, fueron clave para establecer el diagnóstico. Esta anormalidad es considerada por diversos autores como una característica mayor del síndrome, que debe observarse en 85% del registro en el sueño no-REM.^{3,9-11} Aunque no fue posible realizar un estudio polisomnográfico y la paciente permaneció en vigilia la mayor parte durante el EEG inicial, las manifestaciones clínicas y las anormalidades electroencefalográficas fueron suficientes para fundamentar el diagnóstico.

Es importante diferenciar el SLK del cuadro de epilepsia con punta-onda lenta continua durante el sueño (EPOCS), que es un síndrome epiléptico que se caracteriza por la asociación de varios tipos de crisis parciales y/o generalizadas durante el sueño y ausencias atípicas en vigilia.^{42,43} En esta entidad se observan, además, alteraciones neuropsicológicas como trastornos de conducta, descenso del coeficiente intelectual y trastornos del lenguaje,⁴⁴ trastornos motores transitorios como ataxia, disgraxia o distonía^{45,46} y anormalidades electroencefalográficas características con actividad continua punta-onda lenta durante el sueño no-REM en más de 85% del registro. Para algunos autores ambos padecimientos pudieran considerarse diferentes espectros clínicos de una misma entidad deter-

minados por la localización de la región epiléptica;¹⁰ sin embargo, otros autores sustentan que las manifestaciones neuropsicológicas y los hallazgos electroencefalográficos son diferentes en cada entidad.⁴⁷

En esta paciente la respuesta al tratamiento convencional con esteroides y anticonvulsivos fue parcial para el trastorno de lenguaje, por lo que se decidió agregar FNR. Este medicamento se utiliza con frecuencia como profiláctico de los brotes de migraña en niños; también se ha probado su utilidad en la epilepsia refractaria como tratamiento concomitante al uso de antiepilepticos. Sin embargo, hasta donde sabemos, no hay un precedente sobre su utilidad en pacientes con SLK.⁴⁸⁻⁵¹ En estudios previos Pascual-Castroviejo y cols. informaron la mejoría en el lenguaje, en la conducta y en las alteraciones del EEG en 7 pacientes con SLK tratados con otro calcioantagonista, la nicardipina, a dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante períodos que variaron de 2 meses hasta 9 años. En estos casos el uso del medicamento se fundamentó en el hallazgo de arteritis cerebral por medio de angiografía.^{52,53}

El pronóstico del síndrome es benigno desde el punto de vista del cuadro epiléptico, aunque no puede afirmarse lo mismo sobre la recuperación de lenguaje y la mejoría en la conducta, que en la mayoría de los casos son incompletas. En nuestro caso, la mejoría en el lenguaje expresivo y receptivo fue considerable según la evaluación de los diferentes especialistas involucrados y de los padres. Eslava-Cobos reportó que, además de las alteraciones en el lenguaje, en el SLK existen alteraciones en la conducta y en otras funciones cognitivas superiores.⁵⁴ Es evidente que nuestra paciente presentó problemas de lenguaje y en otras áreas cognitivas.

Para concluir definitivamente sobre la utilidad clínica de la FNR en el síndrome se deberán realizar estudios con un diseño metodológico que permita establecer su eficiencia, eficacia, dosificación, duración del tratamiento y medidas de éxito basadas en valoraciones neuropsicológicas antes y durante el tratamiento.

Autor de correspondencia: Dr. Antonio Bravo Oro
Correo electrónico: antoniobravooro@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in childhood. *Neurology* 1957;7:523-530.
2. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1985. pp. 181-191.
3. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey; 1992. pp. 231-244.
4. Rapin I. Acquired aphasia in children. *J Child Neurol* 1995;10:267-270.
5. Deonna T. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). *J Clin Neurophysiol* 1991;8:288-298.
6. 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.
7. Hirsch E, Marescaux C, Maquet P, Metz-Lutz MN, Kiesmann M, Salmon E, et al. Landau-Kleffner syndrome: a clinical and EEG study of five cases. *Epilepsia* 1990;31:756-767.
8. Deonna T, Beaumanoir A, Gaillard F, Assal G. Acquired aphasia in childhood with seizure disorder: a heterogeneous syndrome. *Neuropediatría* 1977;8:263-273.
9. Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA, eds. *Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep. Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London: John Libbey; 1995. pp. 37-45.
10. De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997;19:447-451.
11. Smith MC. Landau-Kleffner syndrome and continuous spikes and waves during slow sleep. En: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven; 1998. pp. 2367-2377.
12. Sobel DF, Aung M, Otsubo H, Smith C. Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia. *Am J Neuroradiol* 2000;21:301-307.
13. Kamimura T, Kanazawa O, Tohyama J, Akasaka N, Uchiyama M. Serial MEG change in a boy with Landau-Kleffner syndrome. *No To Hattatsu* 2004;36:395-400.
14. Paetau R. Magnetoencephalography in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):51-54.
15. Gordon N. Acquired aphasia in childhood: the Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:267-274.
16. Duran MH, Guimaraes CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau Kleffner syndrome: long-term follow-up. *Brain Dev* 2009;31:58-63.
17. Nevsimalova S, Tauberova A, Doutlik S, Kucera V, Dlouhá O. A role of autoimmunity in the etiopathogenesis of Landau-Kleffner syndrome? *Brain Dev* 1992;14:342-345.
18. Pascual-Castroviejo I, López Martín V, Martínez Bermejo A, Pérez Higueras A. Is cerebral arteritis the cause of the Landau-Kleffner syndrome? Four cases in childhood with angiographic study. *Can J Neurol Sci* 1992;19:46-52.
19. Nass R, Heier L, Walker R. Landau-Kleffner syndrome: temporal lobe tumor resection results in good outcome. *Pediatr Neurol* 1993;9:303-305.
20. Otero E, Cordova S, Diaz F, Garcia-Teruel I, Del Brutto OH. Acquired epileptic aphasia (the Landau-Kleffner syndrome) due to neurocysticercosis. *Epilepsia* 1989;30:569-572.

21. Huppke P, Kallenberg K, Gartner J. Perisylvian polymicrogyria in Landau-Kleffner syndrome. *Neurology* 2005;64:1660.
22. Perniola T, Margari L, Buttiglione M, Andreula C, Simone IL, Santostasi R. A case of Landau-Kleffner syndrome secondary to inflammatory demyelinating disease. *Epilepsia* 1993;34:551-556.
23. Kang HC, Kim HD, Lee YM, Han SH. Landau-Kleffner syndrome with mitochondrial respiratory chain-complex I deficiency. *Pediatr Neurol* 2006;35:158-161.
24. Marescaux C, Hirsch E, Finck S, Maquet P, Schlumberger E, Sellal F, et al. Landau-Kleffner syndrome: a pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 1990;31:768-777.
25. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs* 2005;7:377-389.
26. Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003;4:571-575.
27. Wang SB, Weng WC, Fan PC, Lee WT. Levetiracetam in continuous spike waves during slow-wave sleep syndrome. *Pediatr Neurol* 2008;39:85-90.
28. Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S. Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1991;33:257-260.
29. Aykut-Bingol C, Arman A, Tokol O, Afsar N, Aktan S. Pulse methylprednisolone therapy in Landau-Kleffner syndrome. *J Epilepsy* 1996;9:189-191.
30. Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, Momoi MY. Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2000;22:145-147.
31. Okuyaz C, Aydin K, Güçüyener K, Serdaroglu A. Treatment of electrical status epilepticus during slow-wave sleep with high-dose corticosteroid. *Pediatr Neurol* 2005;32:64-67.
32. Sinclair DB, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300-306.
33. Gallagher S, Weiss S, Oram Cardy J, Humphries T, Harman KE, Menascu S. Efficacy of very high dose steroid treatment in a case of Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:766-769.
34. You SJ, Jung DE, Kim HD, Lee HS, Kang HC. Efficacy and prognosis of a short course of prednisolone therapy for pediatric epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008;12:314-320.
35. Mikati MA, Saab R, Fayad MN, Choueiri RN. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;26:298-300.
36. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2009;50(suppl 7):55-58.
37. Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, Sahlholdt L. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep. *Epilepsia* 2009;50:1127-1131.
38. Park YD. The effects of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism. *Epilepsy Behav* 2003;4:286-290.
39. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, et al. Clinical outcome in Landau-Kleffner syndrome treated by multiple subpial transection. *Epilepsia* 1992;33(suppl 3):100.
40. Morrell F, Whisler WW, Smith MC, Hoeppner TJ, de Toledo-Morrell L, Pierre-Louise S, et al. Landau-Kleffner syndrome. Treatment with subpial intracortical transection. *Brain* 1995;118:1529-1546.
41. Irwin K, Birch V, Lees J, Polkey C, Alarcon G, Binnie C, et al. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:248-252.
42. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Eastleigh: John Libbey; 2002. pp. 265-283.
43. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. pp. 295-314.
44. Jayakar PB, Seshia S. Electrical status epilepticus during slow-wave sleep: a review. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:299-311.
45. Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, Colamaria V, Capovilla G, Tassinari CA. Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spike-waves during slow sleep. En: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, eds. *Advances in Epileptology*. 17th Epilepsy International Symposium. New York: Raven Press; 1989. pp. 195-302.
46. Neville BG, Burch V, Cass H, Lees J. Motor disorders in Landau-Kleffner syndrome. *Epilepsia* 1998;39(suppl 6):123.
47. Debiais S, Tuller L, Barthez MA, Monjauze C, Khomsi A, Praline J, et al. Epilepsy and language development: the continuous spike-waves during slow sleep syndrome. *Epilepsia* 2007;48:1104-1110.
48. Overweg J, Binne CD, Meijer JW, Meinardi H, Nijtten ST, Schmaltz S, et al. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:217-222.
49. Curatolo P, Cusmai R, Bruni O, Pruna D, Brindesi I. Flunarizine in therapy-resistant infantile epilepsies. *Funct Neurol* 1986;1:555-557.
50. Keene D, Whiting S, Humphreys P, Jacob P. Flunarizine as a supplementary medication in refractory childhood epilepsy: a double-blind crossover study. *Can J Neurol Sci* 1989;16:191-193.
51. Battaglia A, Ferrari AR, Guerrini R. Double-blind placebo-controlled trial of flunarizine as add-on therapy in refractory childhood epilepsy. *Brain Dev* 1991;13:217-222.
52. Pascual-Castroviejo I. Tratamiento de la epilepsia rebelde con nicardipina. *Drugs Today* 1988;24(suppl 3):191-201.
53. Pascual-Castroviejo I, Viaño J, Pascual-Pascual SI, Lopez Martin V, Martinez Bermejo A. Efectividad de la nicardipina en el tratamiento de las epilepsias refractarias. *Acta Neuropediatr (Miami)* 1995;1:264-271.
54. Eslava-Cobos J, Mejía L. Landau-Kleffner syndrome: much more than aphasia and epilepsy. *Brain Lang* 1997;57:215-224.