

# **Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia y definición de síndromes epilépticos de inicio en la infancia: documento de posición del Grupo de Trabajo de la ILAE sobre Nosología y Definiciones.**

Nicola Specchio<sup>1</sup> | Elaine C. Wirrell<sup>2</sup> | Ingrid E. Scheffer<sup>3</sup> | Rima Nababout<sup>4</sup> | Kate Riney<sup>5,6</sup> | Pauline Samia<sup>7</sup> | Marilisa Guerreiro<sup>8</sup> | Sam Gwer<sup>9</sup> | Sameer M. Zuberi<sup>10</sup> | Jo M. Wilmshurst<sup>11</sup> | Elissa Yozawitz<sup>12</sup> | Ronit Pressler<sup>13</sup> | Edouard Hirsch<sup>14</sup> | Samuel Wiebe<sup>15</sup> | Helen J. Cross<sup>16</sup> | Emilio Perucca<sup>17,18</sup> | Solomon L. Moshé<sup>19</sup> | Paolo Tinuper<sup>20,21</sup> | Stéphane Auvin<sup>22</sup>

1 Unidad de Epilepsias Raras y Complejas, Departamento de Neurociencias, Bambino Gesù Children's Hospital, Instituto Científico para Investigación y Atención en Salud, Miembro Titular de EpiCARE, Roma, Italia.

2 Divisiones de Neurología y Epilepsia de Niños y Adolescentes, Departamento de Neurología, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EE.UU.

3 Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

4 Centro de Referencia de Epilepsias Raras, Departamento de Neurología Pediátrica, Necker-Sick Children Hospital, Red de Hospitales Públicos de París, miembro de EpiCARE, Imagine Institute, Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica, Unidad Mixta de Investigación 1163, Universidad de París, París, Francia.

5 Unidad de Neurociencias, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia.

6 Facultad de Medicina, Universidad de Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia.

7 Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Universidad Aga Khan, Nairobi, Kenia

8 Departamento de Neurología, Universidad de Campinas, Campinas, Brasil

9 Escuela de Medicina, Universidad Kenyatta y Afya Research Africa, Nairobi, Kenia

10 Grupo de Investigación de Neurociencias Pediátricas, Royal Hospital for Children e Instituto de Salud y Bienestar, miembro de EpiCARE, Universidad de Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

11 Departamento de Neurología Pediátrica, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Instituto de Neurociencias, Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica.

12 División de Neurología Infantil Isabelle Rapin del Departamento de Neurología Saul R. Korey, Centro Médico Montefiore, Bronx, Nueva York, EE. UU.

13 Programa de Neurociencias del Desarrollo, Instituto Nacional de Investigación en Salud University College London, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Salud Infantil Great Ormond Street, Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital Infantil Great Ormond Street, Londres, Reino Unido.

14 Unidades de Neurología y Epilepsia “Francis Rohmer”, INSERM 1258, FMTS, Universidad de Estrasburgo, Estrasburgo, Francia

15 Departamento de Neurociencias Clínicas, Universidad de Calgary, Calgary, Alberta, Canadá

16 Programa de Neurociencias del Desarrollo, Instituto Nacional de Investigación en Salud University College London, Centro de Investigación Biomédica, Instituto de Salud Infantil Great Ormond Street, Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital Infantil Great Ormond Street, y Young Epilepsy Lingfield, Londres, Reino Unido.

17 Departamento de Neurociencia, Universidad de Monash, Melbourne, Victoria, Australia

18 Departamento de Medicina, Austin Health, Universidad de Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

19 División de Neurología Infantil Isabelle Rapin, Departamento de Neurología Saul R. Korey y Departamentos de Neurociencias y Pediatría, Facultad de Medicina Albert Einstein y Centro Médico Montefiore, Bronx, Nueva York, EE. UU.

20 Departamento de Ciencias Biomédicas y Neuromotoras, Universidad de Bolonia, Bolonia, Italia

21 Instituto de Ciencias Neurológicas, Instituto Científico para la Investigación y Atención de la Salud, Bolonia, Italia

22 Hospital Robert Debré, Red de Hospitales Públicos de París, NeuroDiderot, Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica, Departamento Medico-Universitaire Innovation Robert-Debré, Neurología Pediátrica, Universidad de París, París, Francia.

Traducido por Juan Carlos Pérez Poveda y revisado por Jaime Carrizosa Moog

### **Correspondencia**

Elaine C. Wirrell, Neurología Infantil y Adolescente

Mayo Clinic, 200 First St.

SW, Rochester, MN 55902, EE.UU.

Correo electrónico: [wirrell.elaine@mayo.edu](mailto:wirrell.elaine@mayo.edu)

## **Resumen**

La clasificación del 2017 de la Liga Internacional contra la Epilepsia ha definido un sistema de clasificación de tres niveles con la identificación del síndrome de epilepsia en el tercer nivel. Aunque un síndrome no se puede determinar en todos los niños con epilepsia, la identificación de un síndrome específico proporciona orientación sobre el manejo y el pronóstico. En este documento, describimos los síndromes de epilepsia de inicio en la niñez, la mayoría de los cuales tienen tipo (s) obligatorios de crisis epilépticas y características electroencefalográficas (EEG) interictales específicas. Basados en la Clasificación de las Crisis Epilépticas y las Epilepsias del 2017, se han actualizado algunos de los nombres de los síndromes usando términos que describen directamente la semiología de las crisis. Los síndromes epilépticos con inicio en la infancia se han dividido en tres categorías: (1) epilepsias focales autolimitadas, abarcando cuatro síndromes: epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales, epilepsia autolimitada con crisis autonómicas, epilepsia visual occipital infantil y epilepsia fotosensible del lóbulo occipital; (2) epilepsias generalizadas, que comprenden tres síndromes: epilepsia de ausencia infantil, epilepsia con ausencias mioclónicas y epilepsia con mioclonía palpebral; y (3) encefalopatías del epilépticas y/o del desarrollo, que comprenden cinco síndromes: epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatía epiléptica y/o del con activación de puntas y ondas durante el sueño, síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía y síndrome epiléptico relacionado con infección febril. Definimos cada uno, destacando la(s) crisis obligatoria(s), las características del EEG, las variaciones fenotípicas, y los hallazgos claves de las investigaciones.

## **PALABRAS CLAVE**

epilepsia occipital benigna, epilepsia infantil con puntas centrotemporales, punta y onda continua en el sueño, mioclonía palpebral, síndrome epiléptico relacionado con infección febril, síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut, ausencias mioclónicas, mioclónico atónico, síndrome de Panayiotopoulos

## **INTRODUCCIÓN**

El objetivo de este artículo es describir los síndromes de epilepsia que comienzan en la niñez (entre los 2 y los 12 años). Los síndromes adicionales que tienen una edad de inicio variable, incluso en la infancia, se describen en el artículo sobre síndromes de epilepsia con inicio a una edad variable.<sup>1</sup> Los síndromes de inicio en la infancia se pueden dividir en términos generales, en tres grupos principales: (1) epilepsias focales autolimitadas (SeLFES); (2) síndromes de epilepsia generalizada, que se cree tienen una base genética; y (3) encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo (EED), que a menudo tienen crisis tanto focales como generalizadas, incluyendo el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), encefalopatía epiléptica del desarrollo con activación de punta y onda en el sueño (EED-SWAS), y encefalopatía epiléptica con activación de puntas y ondas durante el sueño (EE-SWAS), o pueden tener solo crisis generalizadas, como la epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (EMAtS), o crisis focales/multifocales solas, como el síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía (EHH) y el síndrome epiléptico relacionado con una infección febril (FIRES).

### **Puntos clave**

- La ILAE elaboró una clasificación de síndromes epilépticos que se presentan en la infancia.
- Los síndromes con inicio en la infancia se dividen en tres categorías: epilepsias focales autolimitadas, epilepsias generalizadas y epilepsias del desarrollo y/o encefalopatías epilépticas.
- Cada síndrome tiene tipos de crisis obligatorias, características del EEG, edad de inicio y hallazgos de investigaciones clave.
- La identificación precisa de un síndrome epiléptico puede proporcionar información útil sobre el pronóstico y tratamiento.

La infancia es también la edad típica de inicio de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE); este síndrome se aborda en un documento separado sobre los síndromes de epilepsia generalizada idiopática (IGE).<sup>2</sup>

El reconocimiento de estos síndromes infantiles requiere un análisis cuidadoso de la semiología de las crisis epilépticas, su evolución a lo largo del tiempo, y el curso del desarrollo del niño, así como las características electroencefalográficas (EEG) (actividad de fondo, patrones interictales e ictales) y, en algunos casos, la resonancia magnética nuclear

(RMN) de cerebro y los estudios genéticos. A veces, los síndromes infantiles pueden evolucionar de otros síndromes o tipos de epilepsia, como el síndrome epiléptico de espasmos infantiles, que puede evolucionar a SLG, o la epilepsia auto-limitada con puntas centrotemporales (SeLECTS; anteriormente conocida como epilepsia rolándica benigna o epilepsia benigna con puntas centrotemporales) o epilepsia focal estructural evolucionando a EE-SWAS. En otros síndromes, los niños con desarrollo normal previo, se presentan con una encefalopatía aguda severa, seguida de epilepsia farmacorresistente, como se ve típicamente en FIRES, o EHH. Es más, para algunas SeLFEs, puede haber superposición con las IGEs o incluso evolucionar a ellos, reflejando la susceptibilidad subyacente del paciente a las crisis epilépticas.<sup>3,4</sup>

La proporción exacta de los niños con epilepsia que cumplen con los criterios para un síndrome específico no ha sido bien estudiada prospectivamente; sin embargo, los datos retrospectivos sugieren que se identifica un síndrome de epilepsia en al menos un tercio de los casos.<sup>5,6</sup>

Este documento abordará las características clínicas y de laboratorio específicas de los síndromes de epilepsia que comienzan en la niñez y proporciona la justificación para cualquier cambio significativo en la nomenclatura o definición. La Tabla 1 resume los síndromes de epilepsia, con la nomenclatura actualizada y las siglas utilizadas en este artículo.

## **METODOLOGÍA**

La metodología para las definiciones de síndrome se describe en “Metodología para la Clasificación y Definición de Síndromes de Epilepsia con Lista de Síndromes: Informe del Grupo de Trabajo de la ILAE en Nosología y Definiciones.”<sup>7</sup> Se convocó un grupo de trabajo compuesto por miembros del Grupo de trabajo con experiencia en pediatría. Se asignó a un miembro del grupo para redactar una plantilla para cada síndrome propuesto, utilizando datos de una revisión de la literatura hasta julio de 2019, la más reciente edición de “Síndromes epilépticos de la infancia, niñez y adolescencia,”<sup>8</sup> y los criterios actuales listados en [www.epilepsydiagnosis.org](http://www.epilepsydiagnosis.org), la cual se distribuyó a todos los miembros. Cada borrador se discutió en una reunión en línea o presencial de los miembros del grupo de trabajo y se modificó en función de los aportes adicionales y la experiencia clínica de los miembros del grupo, junto con búsquedas bibliográficas adicionales.

Para cada síndrome, se propusieron características obligatorias (deben estar presentes para el diagnóstico) y características excluyentes (deben estar ausentes para el diagnóstico), junto con alertas (características que están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero que rara vez se pueden observar). Las alertas deben generar precaución en el diagnóstico del síndrome y la consideración de otras condiciones. Luego se llevó a cabo un proceso Delphi, encuestando a todos los miembros del Grupo de Trabajo, además de reconocidos expertos externos en epilepsia pediátrica, de todas las regiones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (Europa, Oceanía/Asia, América del Norte, América Latina, África y la región del Mediterráneo Oriental), para llegar a un consenso.

Para cada síndrome, se proporcionan los criterios de diagnóstico básicos, junto con un resumen de otras características. Basado en el proceso Delphi, al final del artículo se proporcionan tablas con los criterios obligatorios y de exclusión, así como las alertas para cada síndrome.

Los síndromes propuestos se subdividen en (1) SeLFEs de la infancia, (2) epilepsias genéticas generalizadas, y (3) encefalopatías epilépticas y/o del desarrollo de la infancia.

### 3 | EPILEPSIAS FOCALES AUTOLIMITADAS DE LA INFANCIA

Las epilepsias focales que comienzan durante la niñez son a menudo autolimitadas y generalmente de causa desconocida.<sup>9,10</sup> Muchas epilepsias focales auto-limitadas de la infancia tienen una presentación electroclínica característica y se enmarcan dentro de uno de los síndromes SeLFE (Figura 1). Estas condiciones han sido referidas en el pasado como "benignas" o "idiopáticas".

**TABLA 1**  
**Síndromes de epilepsia infantil**

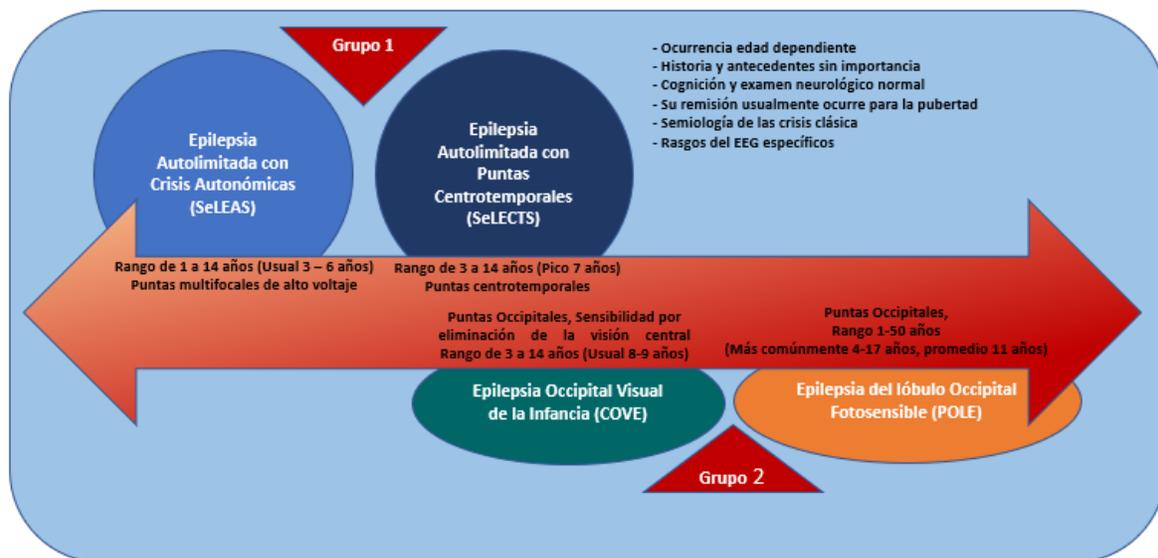
| Epilepsias focales autolimitadas         |                             | Epilepsias genéticas generalizadas                         |                             | Encefalopatías epilepsias y/o del desarrollo |                             |
|--|-----------------------------|--|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Síndromes epilépticos con crisis focales | Anteriormente conocida como | Síndromes epilépticos con crisis epilépticas generalizadas | Anteriormente conocida como | EEDs   | Anteriormente conocida como |

|         |  |                  |                                |   |   |
|---------|--|------------------|--------------------------------|---|---|
| SeLECTS | Epilepsia infantil con puntas centrotemporales, epilepsia rolándica (benigna), epilepsia (benigna) con puntas centrotemporales | CAE <sup>a</sup> | Picnolepsia, pequeño mal       | EMAtS   | Síndrome de Doose   |
| SeLEAS  | Síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia occipital (benigna) de aparición temprana.  | EEM              | Síndrome de Jeavons            | SLG   | Sin cambios   |
| COVE    | Epilepsia occipital (benigna) de inicio tardío o epilepsia occipital infantil idiopática tipo Gastaut.                         | EMA              | Síndrome de Bureau y Tassinari | EED-SWAS<br>EE-SWAS<br>Síndrome de Landau-Kleffner (subtipo de EE-SWAS) | Encefalopatía epiléptica con puntas y ondas continuas durante el sueño, epilepsia parcial atípica (benigna) (síndrome de pseudo Lennox) |
| POLE    | Epilepsia del lóbulo occipital idiopática fotosensible   |                  |                                | FIRES<br>EHH  | AERRPS, DESC<br>Sin cambios   |

**Nota:** Esta tabla incluye síndromes identificados de este grupo de edad y no todos los tipos de epilepsia.

**Abreviaturas:** AERRPS, encefalitis aguda con crisis parciales, repetitivas y refractarias; CAE, epilepsia de ausencias infantiles; COVE, epilepsia visual occipital infantil; EED, encefalopatía del desarrollo y/o epiléptica; EED-S WAS, encefalopatía epiléptica del desarrollo con activación de puntas y ondas durante el sueño; DESC, encefalopatía epiléptica devastadora en niños en edad escolar; EEM, epilepsia con mioclonía palpebral; EE-S WAS, encefalopatía epiléptica con activación de puntas y ondas en el sueño; EMA, epilepsia con ausencia mioclónica; FIRES, síndrome epiléptico relacionado con infección febril; EHH, síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; POLE, epilepsia del lóbulo occipital fotosensible; SeLEAS, epilepsia autolimitada con crisis autonómicas; SeLECTS, epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales.

<sup>a</sup>CAE se aborda en el artículo sobre epilepsias generalizadas idiopáticas.<sup>2</sup>



**FIGURA 1:** Los síndromes de epilepsias focales autolimitadas de la infancia (SeLFE, por sus siglas en inglés) son un grupo de afecciones caracterizadas por una aparición dependiente de la edad en niños por lo demás normales. La cognición y la evaluación neurológica suelen ser normales. La remisión ocurre en casi todos los pacientes en la pubertad. Los presuntos factores genéticos tienen un papel importante. Las características semiológicas y electroencefalográficas (EEG) de las crisis son específicas para cada uno de los síndromes incluidos en este grupo. Dentro de los SeLFES, reconocemos dos niveles de síndromes, basados en el pronóstico a largo plazo. El primer subgrupo (Grupo 1) incluye dos síndromes: los antiguos síndromes de epilepsia infantil con puntas centrotemporales o epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica benigna, ahora rebautizados como epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales; y el síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital benigna de aparición temprana, ahora renombrada como epilepsia autolimitada con crisis autonómicas. El segundo subgrupo (Grupo 2) incluye dos síndromes: los antiguos síndromes de epilepsia occipital benigna de inicio tardío o síndrome de Gastaut o epilepsia occipital infantil idiopática tipo Gastaut, ahora renombrado como epilepsia visual occipital infantil; y la epilepsia del lóbulo occipital idiopática fotosensible, ahora denominada epilepsia del lóbulo occipital fotosensible. En el Grupo 1, se espera remisión en todos los casos. En el Grupo 2, la remisión es muy probable; sin embargo, algunos pacientes pueden persistir con crisis después de la adolescencia. En la figura se representan la edad de inicio y los hallazgos EEG para cada uno de los síndromes.

El término "benigno" ya no se recomienda, puesto que no permite reconocer las comorbilidades presentes en algunos individuos. El término "epilepsia idiopática" ahora se restringe para describir los cuatro síndromes denominados idiopáticos de las epilepsias generalizadas. Dada la evolución típica de estas condiciones, con inicio y remisión dependientes de la edad, se ha propuesto utilizar el término "autolimitado" cuando se hace referencia a estas epilepsias.<sup>11</sup> El Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones de la ILAE propone el término "epilepsias focales autolimitadas de la infancia" para englobar este grupo de síndromes epilépticos.

Los presuntos factores genéticos tienen un rol importante a nivel etiológico, considerando la mayor incidencia de anomalías focales en el EEG dependientes de la edad, con un historia familiar positiva de epilepsia. Sin embargo, no se han identificado variantes genéticas específicas hasta el momento. En raras ocasiones, algunas variantes genéticas pueden estar asociadas con fenotipos más severos de estos síndromes (ejemplo, GRIN2A en SeLECTS evolucionando a EE-SWAS).<sup>12-15</sup>

Los SELFES representan hasta el 25% de todas las epilepsias pediátricas.<sup>16,17</sup> Estos síndromes comparten las siguientes características:

1. Ocurrencia dependiente de la edad, específica para cada síndrome.
2. Ausencia de lesión estructural significativa del cerebro.
3. Los antecedentes del nacimiento, neonatales e historia previa son usualmente normales.
4. La cognición y el examen neurológico son típicamente normales.
5. La remisión generalmente ocurre en la pubertad.
6. Hay respuesta farmacológica si se trata.
7. Predisposición genética para el rasgo EEG.
8. Semiología clásica de las crisis para cada síndrome. Las crisis son focales, motoras o sensoriales, con o sin alteración del estado de consciencia, y pueden evolucionar a crisis tónico-clónicas bilaterales.
9. Características específicas del EEG: anomalías epileptiformes con morfología y ubicación distintivas (según el síndrome de epilepsia), a menudo activadas con el sueño. El EEG tiene un fondo normal.

En la mayoría de los casos, los niños con SeLFES tienen manifestaciones características de un síndrome específico. Sin embargo, algunos tienen un cuadro mixto, o pueden evolucionar a partir de un síndrome a otro durante el tiempo.<sup>18</sup> Además, algunos casos raros también muestran sobreposición con los IGEs.<sup>3,4</sup>

Dentro de los SeLFES, reconocemos dos niveles de síndromes, basados en el pronóstico a largo plazo.

El primer subgrupo incluye dos síndromes:

1. Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales (SeLECTS; anteriormente llamada epilepsia infantil con puntas centrotemporales, epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia Rolándica benigna).
2. Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas (SeLEAS; anteriormente llamado síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital benigna de aparición temprana).

El segundo subgrupo incluye dos síndromes:

1. Epilepsia visual occipital de la infancia (COVE; anteriormente llamada epilepsia occipital benigna de inicio tardío, síndrome de Gastaut o epilepsia occipital idiopática infantil, tipo Gastaut; los casos raros pueden comenzar alrededor de la pubertad/adolescencia).
2. Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible (POLE; anteriormente llamada epilepsia del lóbulo occipital idiopática fotosensible).

En el primer grupo, tanto en SeLECTS como en SeLEAS, la remisión se espera en todos los casos en la adolescencia, y si se inicia el tratamiento, no se debe continuar más allá de esa edad.

En COVE y POLE, la remisión es muy probable; sin embargo, algunos pacientes pueden persistir con crisis después de la adolescencia. A menudo se prescribe un tratamiento crónico con medicamentos anticrisis epilépticas (MAE). En la mayoría de los casos, los MAE se pueden interrumpir con éxito sin recurrencia de las crisis; sin embargo, algunos casos raros pueden requerir una duración más prolongada del tratamiento con MAE.

Todos los cambios de nomenclatura anteriores fueron cuidadosamente evaluados por nuestro grupo de trabajo. El objetivo principal era tener una clasificación y una terminología uniformes para los síndromes de epilepsia focal infantil autolimitados. Nuestro objetivo era mejorar el diagnóstico y el manejo de estos síndromes de epilepsia, tanto con fines de orientación como de tratamiento.

### **3.1 | Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales**

SeLECTS es un síndrome de epilepsia autolimitado, anteriormente conocido como epilepsia rolándica benigna o epilepsia benigna con puntas centrotemporales, que comienza en los

niños en sus primeros años escolares (Tabla 2).<sup>19</sup> Las crisis epilépticas son a menudo breves, y típicamente involucran actividad focal clónica o tónica de la garganta/lengua y un lado de la parte inferior de la cara, que posteriormente puede evolucionar a una crisis focal a bilateral tónico-clónica. Este síndrome de epilepsia ocurre en niños que por lo demás, son neurológica y cognitivamente normales, y los estudios de imágenes, si se realizan, no muestran una lesión causal. El EEG muestra un ritmo de fondo normal con complejos de ondas agudas y lentas de gran amplitud a nivel centrot temporal, que se activan en la somnolencia y el sueño.<sup>20</sup> Las crisis cesan en la pubertad. El hallazgo de antecedentes familiares positivos y anomalías focales en el EEG en los miembros de la familia apoya los factores genéticos subyacentes, contribuyendo a la etiología de SeLECTS.<sup>21, 22</sup>

**Tabla 2: Epilepsia auto-limitada con puntas centrotemporales**

|                                       | Obligatorios   | Alertas   | De exclusión   |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Crisis                                | Crisis focales con disartria, sialorrea, disfasia, y crisis clónicas unilaterales o movimiento tónico-clónico de la boca durante la vigilia o el sueño y/o crisis nocturnas focales a bilaterales tónico-clónicas solo en el sueño. Si las crisis ocurren durante el sueño, se observan 1 hora después de quedarse dormido o 1 a 2 horas antes de despertarse. | Estatus epiléptico convulsivo motor, focal o generalizado > 30 min.<br>Frecuencia de crisis habitual: más de una vez al día<br>Solamente crisis diurnas   | Crisis tónico-clónicas generalizadas durante la vigilia.<br>Ausencias atípicas<br>Crisis con alucinaciones gustativas, miedo y características autonómicas |
| EEG                                   | Anomalías epileptiformes bifásicas centrotemporales, de gran amplitud.   | Enlentecimiento focal sostenido no limitado a la fase postictal<br>Anomalías centrotemporales unilaterales persistentes en EEG seriados<br>Ausencia de activación de anomalías centrotemporales durante el sueño. |  |
| Edad de inicio                        |  | >12 años  | <3 años o >14 años   |
| Desarrollo al momento de instauración |  | Discapacidad intelectual moderada a profunda  | Regresión neurocognitiva con un patrón continuo de picos y ondas durante el sueño (sugiere EE-SWAS)  |
| Examen neurológico                    |  | Hemiparesia o hallazgos neurológicos focales, distintos de la parálisis de Todd   |  |

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Imágenes  |  |  | Lesión causal en la IRM de cerebro.  |
| Curso de la enfermedad  | Remisión a mediados o finales de la adolescencia<br>Sin regresión del desarrollo |  | La regresión neurocognitiva con un patrón continuo de puntas y ondas durante el sueño sugiere una evolución a EE-SWAS. |
| No se requiere una resonancia magnética para el diagnóstico, pero se debe considerar fuertemente en casos con alertas.<br>No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.  |  |  |  |
| Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, los SeLECT se pueden diagnosticar sin EEG ni resonancia magnética en niños sin alertas que cumplan con todos los demás criterios obligatorios y de exclusión. |  |  |  |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y la consideración de otras condiciones. Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; EE-SWAS, encefalopatía epiléptica con activación de puntas y ondas en el sueño; IRM, imágenes por resonancia magnética; SeLECTs, epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales.

### 3.1.1 | Epidemiología

SeLECTS es el SeLFE más frecuente y representa aproximadamente del 6% al 7% de todas las epilepsias infantiles.<sup>5,23</sup> Su incidencia es de aproximadamente 6,1 por 100.000 niños <16 años por año.<sup>24,25</sup>

### 3.1.2 | Contexto clínico

La edad de inicio suele ser entre los 4 y los 10 años (rango = 3 -14 años) en el 90% de los pacientes, con un pico aproximadamente a los 7 años.<sup>26</sup> Ambos sexos se ven afectados, con una ligera predominancia masculina (60%).<sup>25,27,28.</sup>

Los antecedentes perinatales y neonatales suelen ser normales. Existen antecedentes de crisis febriles en el 5% a 15% de los casos. En raras ocasiones, puede haber antecedentes de SeLEAS.<sup>29</sup> El desarrollo, cognición, examen neurológico y perímetro cefálico antes del inicio de la crisis son típicamente normales. SeLECTS puede verse en niños con antecedentes de lesión neurológica previa o discapacidad intelectual, pero estas características se consideran coincidenciales y no causales. Antes del inicio de la epilepsia pueden verse trastornos por déficit de atención e hiperactividad y déficits específicos de funciones cognitivas, principalmente relacionados con el lenguaje y la función ejecutiva.<sup>30</sup>

### 3.1.3 | Curso de la enfermedad

Las crisis generalmente se resuelven en la pubertad, pero pueden continuar hasta los 18 años de edad.<sup>31</sup> Mientras la epilepsia está activa, los déficits conductuales y

neuropsicológicos rara vez pueden surgir o empeorar, particularmente en el lenguaje y funciones ejecutivas.<sup>32,33</sup> Estos déficits frecuentemente mejoran o resuelven con la edad.<sup>34</sup> El desenlace en adultos a nivel social es muy bueno.<sup>35</sup> Las crisis típicamente responden adecuadamente a los MAE. El pronóstico para la remisión de las crisis es excelente, incluso en quienes las crisis son inicialmente difíciles de controlar.<sup>36</sup>

### **3.1.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis focales con rasgos operculares frontoparietales característicos y/o crisis tónico-clónicas bilaterales nocturnas son obligatorias para el diagnóstico. Las crisis son breves, por lo general de menos de 2 a 3 minutos, generalmente pocas (la mayoría de los niños tienen menos de 10 crisis en su vida), y pueden ocurrir esporádicamente, con crisis frecuentes que se observan durante unos pocos días o semanas y luego pudiendo pasar varios meses antes de la próxima crisis.

La semiología característica de las crisis focales incluye (1) síntomas somatosensoriales, con entumecimiento o parestesia unilateral de la lengua, labios, encías y cara interna de la mejilla<sup>27</sup>; (ii) signos motores orofaciales, específicamente contracciones tónicas o clónicas de un lado de la cara, boca y lengua, que luego involucra un lado de la cara; (iii) arresto del habla: los niños tienen dificultad o no pueden hablar (disartria o anartria) pero pueden entender el lenguaje; y (iv) sialorrea, un síntoma ictal característico; no está claro si se debe a un aumento de la salivación, a un trastorno de la deglución, o a ambos. En algunos casos, las crisis focales durante el sueño evolucionan rápidamente a una actividad tónico-clónica del miembro superior ipsilateral, a una crisis hemiclónica ipsilateral o a una crisis tónico-clónica focal a bilateral. La parálisis de Todd puede ocurrir postictalmente. En las crisis nocturnas, a menudo no se observa el componente focal inicial.

Las crisis ocurren durante el sueño en 80% a 90% de los pacientes y solo en vigilia en <20% de los niños.<sup>37</sup> En las crisis epilépticas asociadas con SeLECTS, no se observan características cognitivas (p. ej., alucinaciones gustativas), emocionales (ej: miedo), y/o autonómicas. Además, el estatus epiléptico focal motor o focal a bilateral tónico-clónico, definido como crisis que persiste > 30 min, es raro<sup>37</sup> y, si está presente, debe conducir a la revisión del diagnóstico. La aparición de crisis de ausencia atípicas, crisis atónicas focales y crisis focales motoras con mioclonus negativo con pérdida del equilibrio y caídas, debe

sugerir evolución a EE-SWAS, y se debe buscar evidencia de deterioro cognitivo o regresión.

Las crisis tónico-clónicas generalizadas, a diferencia de las crisis focales a bilaterales tónico-clónicas, durante la vigilia son excluyentes, pero pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente.

### **3.1.5 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo suele ser normal, con la presencia de la arquitectura normal del sueño. Si se registra una lentificación focal sostenida sin puntas centrotemporales o una lentificación difusa, debe considerarse otro síndrome de epilepsia o una lesión estructural y se recomienda realizar una imagen cerebral.

Los complejos de punta y onda lenta centrotemporales de gran amplitud ( $>200 \mu\text{V}$ , pico a valle),<sup>38</sup> son obligatorios para el diagnóstico. Son ondas agudas trifásicas de alto voltaje ( $100\text{--}300 \mu\text{V}$ ) (con positividad inicial de amplitud baja, luego negatividad de alta amplitud, seguido nuevamente de positividad de baja amplitud), con un dipolo transversal (positividad frontal, negatividad temporoparietal), frecuentemente seguido de ondas lentas de alto voltaje.<sup>37,39</sup>

Las anormalidades pueden ser aisladas u ocurrir en trenes de dobletes y tripletes, y ocasionalmente se observa una actividad focal, rítmica y lenta en la misma región que las puntas. Las anormalidades pueden ser unilaterales o bilaterales e independientes (Figura 2A). Pueden verse alteraciones fuera de la región centrotemporal (línea media, parietal, frontal, occipital). Si un patrón continuo de puntas y ondas está presente en el sueño, el niño debe ser evaluado para documentar el deterioro progresivo del lenguaje o deterioro cognitivo o regresión. Este patrón EEG solo debe conducir a un diagnóstico de EE-SWAS si hay estancamiento o regresión del desarrollo.<sup>21,40</sup>

Un aumento marcado en la frecuencia de actividad epileptiforme en la somnolencia y el sueño es típica. El patrón EEG también puede cambiar de tal manera que los complejos de punta y onda agudas tengan un campo más amplio y se vuelvan bilateralmente sincrónicas (Figura 2B). En 10%-20% de los niños, las ondas agudas centrotemporales o complejos de

punta y onda pueden activarse mediante la estimulación sensorial de los dedos de las manos o de los pies.<sup>41</sup>

Las crisis son típicamente infrecuentes; es raro obtener un registro ictal, y existen pocos informes publicados en el literatura.<sup>42</sup> Las crisis pueden ir acompañadas de un breve aumento en la amplitud de fondo del EEG, seguido de alteraciones de onda aguda difusas de amplitud creciente, predominantemente en una región centrottemporal,<sup>42</sup> seguido por desaceleración de alta amplitud y luego un retorno al registro EEG interictal usual (Figura 2C). Con crisis focales a bilaterales tónico-clónicas, los ritmos ictales pueden volverse ondas agudas bilateralmente sincrónicas (a diferencia de las generalizadas) o actividad de puntas y ondas.<sup>43-45</sup>

### **3.1.6 | Imágenes**

La neuroimagen es normal o puede mostrar hallazgos inespecíficos. Si se realiza el diagnóstico electroclínico de SeLECTS y no hay características atípicas, no se requiere neuroimagen. Si hay características clínicas, del desarrollo, del EEG o de la evolución inconsistentes con este diagnóstico, debe considerarse la neuroimagen. Los hallazgos inespecíficos en la IRM, como asimetría del hipocampo, alteraciones en sustancia blanca, y agrandamiento de los ventrículos laterales, no excluyen el diagnóstico de SeLECTS.<sup>46</sup> Los pacientes con epilepsia focal debido a anomalías estructurales, como displasia cortical focal, heterotopía o tumores cerebrales de bajo grado, pueden simular SeLECTS, pero por lo general muestran características atípicas, como alteraciones unilaterales en el EEG o fármaco-resistencia.

### **3.1.7 | Genética**

Los factores genéticos juegan un papel etiológico importante, evidenciado en la mayor incidencia de antecedentes familiares positivos para epilepsia o crisis febriles, y alteraciones focales en el EEG dependientes de la edad en familiares de pacientes con SeLECTS. Los hermanos pueden mostrar el rasgo EEG de las anomalías centrottemporales dependientes de la edad, de forma autosómica dominante sin crisis clínicas.<sup>22</sup> Sin embargo, el síndrome clínico de la epilepsia es complejo en términos del patrón de herencia, ya que los pedigrís de múltiples individuos con SeLECTS son muy raros.<sup>42</sup> Hasta el momento, no existen variantes genéticas patógenas identificadas en la mayoría de los niños con SeLECTS. Se pueden encontrar variantes heterocigotas patógenas en GRIN2A

en individuos con SeLECTS, quienes pueden mostrar evolución a EE-SWAS, con deterioro del lenguaje y cognitivo asociado.<sup>13-15</sup> Además, se han detectado variantes del número de copias en raras ocasiones.<sup>47</sup> Otras etiologías genéticas como el síndrome de X frágil (FraX) deben ser consideradas.

### 3.1.8 | Diagnóstico diferencial

Otras epilepsias:

- EED- SWAS o EE- SWAS: los pacientes con EED- SWAS se pueden presentar con crisis similares, pero se pueden distinguir por la regresión cognitiva y del lenguaje. Los niños con SeLECTS rara vez pueden evolucionar a este síndrome.
- Crisis focales debidas a alteraciones estructurales del cerebro.
- Otros SeLFEs: la morfología de las alteraciones del EEG en los diversos SeLFEs puede superponerse y la ubicación de las crisis puede cambiar con la edad. Si los pacientes presentan crisis focales no motoras prolongadas con características autonómicas prominentes, especialmente vómitos ictales, SeLEAS debe ser considerado.
- FraX debe excluirse en hombres con discapacidad intelectual, ya que los cambios de EEG en FraX pueden imitar aquellos observados en SeLECTS.<sup>48,49</sup> En FraX, las crisis son más comúnmente focales con alteración del estado de consciencia, y probablemente menos motoras focales sin alteración del estado de consciencia o crisis focales a bilaterales tónico-clónicas.

### 3.2 | Epilepsia Autolimitada con Crisis Autonómicas

La EALCA, anteriormente conocida como síndrome de Panayiotopoulos o epilepsia occipital benigna de inicio temprano se caracteriza por la aparición de crisis focales autonómicas de inicio durante la infancia temprana que frecuentemente son prolongadas. El EEG muestra puntas focales de gran amplitud (>200uV)<sup>38</sup> que típicamente se activan durante el sueño. Las crisis son infrecuentes en la mayoría de los pacientes, el 25% de ellos solo tienen una sola crisis. Esta epilepsia es autolimitada, con una remisión que típicamente ocurre unos pocos años después de su inicio.<sup>50</sup> La duración media de la enfermedad es de aproximadamente 3 años (Tabla 3)<sup>51</sup>.

### **3.2.1 | Epidemiología**

La prevalencia de la EALCA depende del rango etáreo estudiado. Es aproximadamente el 5% de las epilepsias de la niñez entre los 1 a 14 años<sup>51</sup> y el 13% de las epilepsias de la niñez entre los 3 y 6 años.<sup>52</sup> La EALCA es la causa más común de estatus epiléptico no convulsivo afebril en la niñez.<sup>53</sup>

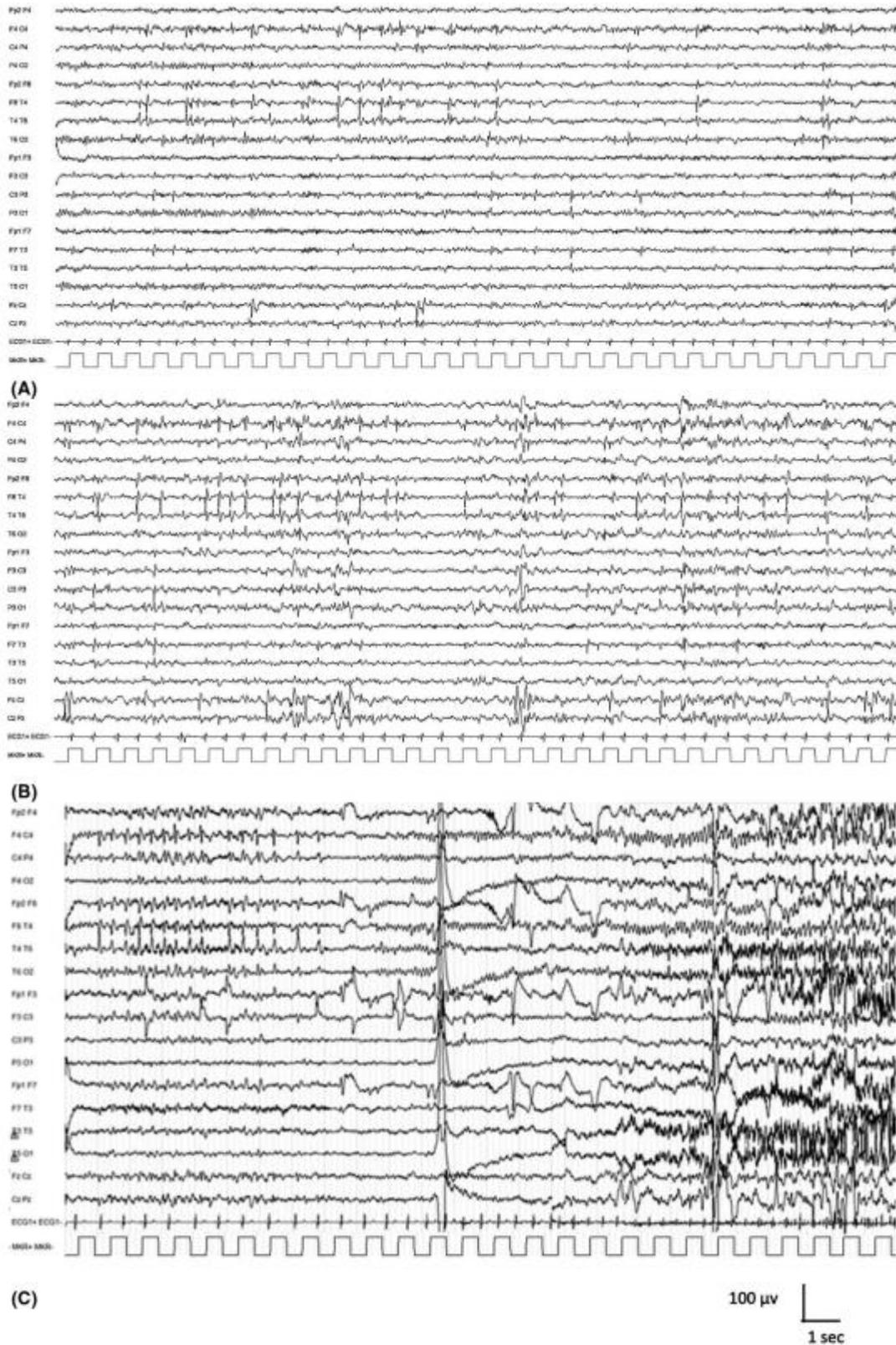
### **3.2.2 | Contexto Clínico**

La edad usual al inicio es entre los 3 y 6 años (70% de los casos) pero está en un rango entre los 1 y 14 años.<sup>54</sup> Ambos sexos son afectados similarmente. Los antecedentes perinatales son normales. El antecedente de historia de nacimiento es normal. Se observa una historia de crisis febriles en 5% a 17% de los pacientes. El perímetro cefálico y el examen neurológico son normales. El desarrollo y la cognición son normales.<sup>51,55,56</sup>

### **3.2.3. | Curso de la Enfermedad**

La frecuencia de las crisis es típicamente bajo, con aproximadamente 25% de los niños que solo tienen una crisis únicamente, y la mayoría tienen menos de cinco crisis en total.<sup>57</sup> Las crisis típicamente remiten dentro de 1 a 2 años, con un neurodesarrollo normal, aunque aproximadamente el 20% de los pacientes pueden evolucionar a otro tipo de EAL, más comúnmente EALPCT.<sup>57</sup> Raramente, EALCA puede evolucionar a EE-POCDS.

---



**FIGURA 2.** Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales. Se muestran los patrones electroencefalográficos (EEG) interictales y peri-ictales vistos en un niño de 9 años. (A) El EEG en vigilia muestra

punta y onda anormales de gran amplitud sobre los electrodos C4 y T4, en la región centrottemporal derecha. Las anomalías son aisladas u ocurren en secuencias breves. Las puntas son sincrónicas o asincrónicas estereotipadas se pueden ver también sobre la región central izquierda o sobre el vertex anterior. (B). El EEG en sueño demuestra un incremento en las anomalías epileptiformes interictales y una mayor amplitud. (C) EEG Peri-ictal. Son evidentes anomalías con punta y onda repetitivas sobre la región central y temporal derechas. Esta actividad súbitamente desaparece, y sobre la región central y temporal derecha se observa una actividad rápida de bajo voltaje que incrementa en amplitud y decrece en frecuencia

**TABLA 3. Epilepsia autolimitada con rasgos autonómicos**

|                             | <b>Mandatorios</b>   | <b>Alertas</b>   | <b>Exclusión</b>  |
|-----------------------------|--|--|---|
| <b>Crisis</b>               | Crisis focales autonómicas, con o sin alteración de la consciencia<br>Síntomas autonómicos que involucran frecuentemente arcadas y vómitos prominentes, pero pueden también incluir malestar, palidez, rubicundez, dolor abdominal, cambios pupilares y cardiorrespiratorios | Crisis con una frecuencia mayor a una al mes   |   |
| <b>EEG</b>                  | Anomalías epileptiformes focales o multifocales de gran amplitud que incrementan en somnolencia y sueño  | Lentificación focal sostenido no limitado a la fase posictal<br>Anomalías focales unilaterales en un área focal consistente a lo largo de EEG seriados |   |
| <b>Edad de inicio</b>       |  | < 3 años o >8 años   | < 1 año o > 14 años   |
| <b>Desarrollo al inicio</b> |  | Discapacidad intelectual moderada o profunda   | Regresión neurocognitiva con un patrón de punta y onda continua durante el sueño (Sugestiva de EE-POCS) |
| <b>Examen neurológico</b>   |  | Hemiparesia o hallazgos neurológicos focales,  |   |

|   |   |                                |   |
|---|---|--------------------------------|---|
|   |   | diferentes a parálisis de Todd |   |
| <b>Imágenes</b>   |   |                                | Lesión causal en la RMN cerebral  |
| <b>Curso de la enfermedad</b>   | Remisión hacia la media o temprana adolescencia<br>Sin regresión del desarrollo |                                | Regresión neurocognitiva con un patrón de punta y onda continua durante el sueño (Sugestiva de EE-POCS) |
| Una RMN no es mandatoria para su diagnóstico pero debe realizarse en la presencia de alguna alerta.<br>No se requiere de un EEG ictal para el diagnóstico |   |                                |   |
| Síndrome sin confirmación de laboratorio: En regiones con recursos limitados, como mínimo, se requiere un EEG interictal para confirmar el diagnóstico.   |   |                                |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y la consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; EE-SWAS, encefalopatía epiléptica con activación de puntas y ondas en el sueño; IMR, imágenes de resonancia magnética.

### 3.2.4 | Crisis epilépticas

Las crisis focales autonómicas, con o sin alteración de la consciencia, son mandatorias para el diagnóstico. Los rasgos autonómicos al inicio pueden variar, pero con mayor frecuencia incluyen arcadas, palidez, rubicundez, náuseas, malestar o dolor abdominal. El vómito es la manifestación autonómica más frecuente, ocurriendo en aproximadamente el 75% de los niños y lleva a un diagnóstico erróneo de gastroenteritis o migraña. Otros rasgos autonómicos adicionales incluyen manifestaciones pupilares (midriasis), cambios en la temperatura o cardiorrespiratorios (respiración, cianosis o frecuencia cardíaca). Rara vez ocurre un síncope. Las crisis frecuentemente evolucionan con desviación ocular o cefálica, hipotonía generalizada y crisis clónicas focales (hemiclónicas) o focales con evolución bilateral tónico-clónica. La consciencia se preserva usualmente al inicio de las crisis y puede fluctuar en su grado de deterioro a medida de que la crisis progresa. Más del 79% de las crisis ocurren durante el sueño. Las crisis son frecuentemente prolongadas y pueden durar más de 30 minutos.<sup>17</sup>

### 3.2.5 | Electroencefalograma

La actividad de fondo es normal. Si se presenta una lentificación focal persistente, debe buscarse una anomalía cerebral estructural como etiología alternativa. La lentificación difusa no se observa excepto en el período postictal.

Típicamente se observan ondas agudas multifocales de alto voltaje o complejos de punta y onda, frecuentemente sobre las regiones posteriores al inicio de la enfermedad.

Las anomalías pueden mostrar marcada variabilidad en términos de localización en EEG secuenciales, y el predominio de anomalías podría moverse a cualquier región centrotemporal o a la región frontopolar. También se pueden observar anomalías generalizadas.<sup>29</sup> Las anomalías del EEG son activadas tanto por la privación del sueño como por el sueño, cuando las anomalías a menudo tienen un campo más amplio y pueden ser bilateralmente sincrónicas (Figura S1A,B). El cierre ocular (eliminación de la visión central y la sensibilidad de fijación-off) típicamente activa las anomalías posteriores, pero este hallazgo no es patognomónico de este síndrome.

Si se registran las crisis epilépticas, el inicio ictal varía, pero la mayoría tienen inicio posterior. El patrón ictal muestra una actividad rítmica lenta entremezclada con pequeños puntas y/o actividad rápida (Figura S1C).<sup>58</sup>

### **3.2.6 | Imágenes**

La neuroimagen, si se realiza, no muestra lesión causal. Se debe considerar la resonancia magnética en aquellos casos con crisis recurrentes o presentaciones atípicas. Los hallazgos de IRM inespecíficos no deben excluir un diagnóstico de SeLEAS.

### **3.2.7 | Genética**

SeLEAS probablemente esté determinado genéticamente; sin embargo, hasta el momento no se han detectado variantes genéticas causales. Existe una mayor prevalencia de crisis febriles en familiares de primer grado y reportes de casos de hermanos con otras SELFES.<sup>18,51</sup> No existe una indicación clara para realizar pruebas genéticas en la mayoría de los pacientes; sin embargo, se han informado casos raros con variantes patogénicas SCN1A.<sup>59-61</sup>

### **3.2.8 | Diagnóstico diferencial**

Otras epilepsias:

- Crisis focales debidas a anomalías cerebrales estructurales. La epilepsia del lóbulo temporal en la primera infancia y las epilepsias occipitales estructurales que pueden presentarse con vómitos ictales.
- SELECTS debe diagnosticarse si las crisis tienen características frontoparietales-operculares prominentes.
- COVE se distingue por síntomas visuales prominentes, a diferencia de las características autonómicas.
- Epilepsia focal familiar con focos variables. Se producen diferentes epilepsias focales en otros miembros de la familia, pero generalmente no se observa SeLEAS.

Otras condiciones:

- Trastornos asociados a la migraña como el vértigo paroxístico benigno.
- Síncope.
- Otros trastornos médicos asociados con vómitos intermitentes.

### **3.3 | Epilepsia occipital visual de la infancia**

Síndrome de COVE, anteriormente conocido como epilepsia occipital benigna de inicio tardío, síndrome de Gastaut o epilepsia occipital idiopática de la infancia tipo Gastaut, comienza en la niñez tardía y es autolimitado en la mayoría de los pacientes. Este síndrome ocurre en niños con un desarrollo normal, con frecuentes crisis breves durante la vigilia, con fenómenos visuales sin alteración de la consciencia, que a menudo son seguidos por cefalea de características migrañosas. Las crisis pueden controlarse y la remisión de las crisis a menudo, pero no invariablemente, ocurre dentro de los 2 a 7 años desde el inicio (Tabla 4) <sup>62</sup>.

#### **3.3.1 | Epidemiología**

COVE tiene una prevalencia de 0.3% de los niños con crisis afebriles de diagnóstico reciente.

### 3.3.2| Contexto clínico

La edad de inicio es típicamente de 8 a 9 años, con un rango de un año a 19 años de edad.<sup>63</sup> Ambos sexos se ven igualmente afectados. El antecedente y la historia de nacimiento son normales. Los pacientes tienen un desarrollo y una cognición normales, aunque se han descritos trastornos cognitivos leves. El tamaño de la cabeza y el examen neurológico son normales.<sup>64</sup>

### 3.3.3 | Curso de la enfermedad

La remisión ocurre en el 50% a 80% de los pacientes durante la pubertad, con o sin la administración de MAE.<sup>65,66</sup> Las crisis frecuentemente responden a los MAE. La remisión es más segura en el 90% de los pacientes que solo presentan crisis focales.<sup>64</sup> La ocurrencia de las crisis tónico-clónicas bilaterales se asocia con una menor tasa de remisión. El desarrollo usualmente permanece normal.

**Tabla 4. Epilepsia visual de inicio en la infancia**

|                       | <b>Mandatorios</b>   | <b>Alertas</b>   | <b>Exclusión</b>  |
|-----------------------|--|--|---|
| <b>Crisis</b>         | Crisis focales sensoriales visuales con fenómenos visuales elementales (círculos multicolores), con o sin alteración de la consciencia, y con o sin signos motores (desviación ocular o versión cefálica)<br>Las crisis ocurren predominante o exclusivamente en vigilia | Crisis prolongadas que duran > 15 minutos<br>Crisis tónico clónicas generalizadas en vigilia | Crisis de caídas (tónicas o atónicas)<br>Ausencias atípicas<br>Mioclonus progresivo |
| <b>EEG</b>            | Puntas o puntas y ondas occipitales (en vigilia o sueño)   | Lentificación focal sostenida no limitada a la fase posictal                                 |   |
| <b>Edad de inicio</b> |  | <6 años > 14 años  | < 1 año o > 19 años   |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
| <b>Desarrollo al inicio</b>   |  | Discapacidad intelectual                                  |   |
| <b>Examen neurológico</b>   |  | Cualquier anomalía significativa en el examen neurológico | Déficit campimétrico persistente  |
| <b>Imágenes</b>   |  |   | Lesión causal en la resonancia magnética cerebral<br>Calcificaciones en el lóbulo occipital |
| <b>Curso de la enfermedad</b>   |  |   | Regresión neurocognitiva<br>Desarrollo de crisis mioclónicas, ataxia o espasticidad         |
| Se requiere de una resonancia magnética para excluir el diagnóstico de una lesión causal  |  |   |   |
| No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico   |  |   |   |
| Síndrome sin confirmación por laboratorio: en las regiones con recursos limitados, como mínimo se requieren un EEG interictal y una resonancia magnética para diagnosticar confiablemente este síndrome |  |   |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero se observan rara vez. Su presencia debería resultar en precaución en el diagnóstico del síndrome y en la consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; GTCS, crisis tónico-clónicas generalizadas; IRM, imágenes por resonancia magnética.

### 3.3.4 | Crisis epilépticas

La presencia de crisis focales sensitivas visuales durante la vigilia es obligatorio para el diagnóstico. Tienen un inicio brusco, son breves (típicamente segundos, la mayoría duran <3 min, rara vez hasta 20 min), y frecuentes sin tratamiento. Típicamente, ocurren fenómenos visuales elementales, descritos como pequeños círculos multicolores vistos en la visión periférica, cada vez involucrando más del campo visual y moviéndose horizontalmente al otro lado. Esto puede ser seguido por una desviación ocular o un giro de la cabeza (hacia el lado homolateral a el hemisferio de inicio de la crisis).<sup>67</sup>

Otras características consistentes con el inicio del lóbulo occipital pueden ocurrir, incluyendo ceguera ictal, alucinaciones visuales complejas o ilusiones (tales como palinopsia, micropsia, metamorfopsia), dolor orbitario, aleteo del párpado, o cierre repetido de ojos. La crisis puede extenderse fuera del lóbulo occipital, lo que resulta en hemiparestesia, deterioro de la consciencia (14%), y hemiclonías (43%) o crisis focal con evolución a tónico-clónica bilateral (13%).<sup>68,69</sup> Pueden ocurrir crisis de ausencia típicas rara vez en algunos pacientes después del inicio de las crisis sensoriales.<sup>70</sup>

Puede haber cefalea ictal o posictal, náuseas, o vómitos. La cefalea posictal con rasgos “migraña like” es común (En 50% de los pacientes) y puede asociarse con náuseas y vómitos.

### **3.3.4 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo es normal. Se observan típicamente ondas agudas o complejos de puntas y ondas occipitales interictales, pero solo pueden ocurrir durante el sueño. Las anomalías centrotemporales, frontales o generalizadas también están presentes en el 20 % de los casos.<sup>71</sup>

La sensibilidad por la “fijación-off” (la facilitación de anormalidades epileptiformes con la eliminación de la visión central) se ha observado en 20%-90% de los pacientes, pero no es patognomónico de este síndrome.<sup>63,66,72</sup> Las anomalías del EEG se resaltan con la privación del sueño y el sueño (Figura S2A,B). La COVE raramente puede evolucionar a EE-SWAS; por lo tanto, si ocurre una regresión cognitiva, se debe realizar un EEG del sueño.

Al inicio ictal, hay una disminución en la actividad de fondo occipital habitual y de complejos de puntas y ondas con la aparición súbita de ritmos rápidos occipitales unilaterales con puntas de baja amplitud. Puede haber anormalidades de punta y onda más lentas durante las crisis oculoclónicas o ceguera ictal (Figura S2C)<sup>68,69</sup>

### **3.3.6 | Imágenes**

Las neuroimágenes son normales. La IRM se requiere para excluir una anomalía cerebral estructural.<sup>73</sup>

### **3.3.7 | Genética**

No se requieren pruebas genéticas, ya que no hay genes identificados para este síndrome de epilepsia. Se supone que la etiología es genética y probablemente compleja/poligénica en su herencia.<sup>18</sup>

Hay historia familiar de crisis febriles o epilepsia ocurre hasta en un tercio de los casos, y una historia familiar de la migraña se informa en 9 % al 16 % de los casos.<sup>63,66</sup>

### **3.3.8 | Diagnóstico diferencial**

Otras epilepsias:

- Crisis focales debidas a una anomalía cerebral estructural.
- Enfermedad celíaca, epilepsia y síndrome de calcificación cerebral: se distingue por la presencia de calcificación en el lóbulo occipital, que se observa mejor en una tomografía computarizada del cerebro.
- Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidentes cerebrovasculares (MELAS).
- La enfermedad de Lafora que se distingue por la presencia de regresión, mioclonus prominente, ataxia progresiva y espasticidad.

Otras condiciones:

- La migraña con aura visual puede distinguirse por el desarrollo más gradual y mayor duración del aura, y las características de los fenómenos visuales (lineal, zig-zag, o fenómenos espectrales de fortificación como opuestos a los círculos de colores o destellos de luz que cambian de tamaño o se mueven horizontalmente).
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible que se presenta con crisis sintomáticas agudas, que se resuelven con control de la hipertensión.

### **3.4 | Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible**

POLE es un síndrome de epilepsia raro que tiene inicio en la infancia y adolescencia y se caracteriza por la presencia de crisis focales inducidas por estímulos fóticos que involucran el lóbulo occipital en individuos con desarrollo, examen neurológico e intelecto normal (Tabla 5). Al inicio de las crisis, el paciente experimenta un aura visual con versión cefálica involuntaria sin alteración de la consciencia. El pronóstico es variable.

#### **3.4.1 | Epidemiología**

La prevalencia de POLE es baja. Los datos epidemiológicos son limitados, pero las estimaciones sugieren que POLE representa un 0.7% de las epilepsias infantiles.<sup>74</sup>

#### **3.4.2 | Contexto clínico**

La edad de inicio ocurre entre uno y 50 años, pero es más común entre los 4 y 17 años (media = 11 años) de edad, aunque también se informan casos raros con inicio en adultos. Existe un fuerte predominio femenino.<sup>75 y 74</sup> Los antecedentes y la historia del nacimiento no es destacable, y el desarrollo es normal. El tamaño de la cabeza y el examen neurológico son normales.

#### **3.4.3 | Curso de enfermedad**

El pronóstico varía; algunos pacientes tendrán solo unas pocas crisis, otros tendrán una remisión de las crisis epilépticas con el tiempo y otros continuar teniendo crisis inducidas por estímulos fóticos.<sup>76</sup>

#### **3.4.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis focales sensoriales visuales inducidas por estímulos fóticos (inducidas, por ejemplo, por el parpadeo de la luz del sol) son obligatorias para el diagnóstico y el principal tipo de crisis. Para los niños pequeños es difícil describir el aura, pero a veces pueden dibujar una imagen de lo que ven. Los síntomas incluyen luces, manchas coloreadas, formas visuales, alucinaciones o pérdida/borrosidad visual que se mueve a través del campo visual. Hay una versión asociada de la cabeza y del ojo en el que el paciente siente que está siguiendo la guía del fenómeno visual. Las crisis pueden ser inducidas por los videojuegos u otros estímulos fóticos, y en el pasado a menudo eran inducidos por televisores analógicos más antiguos con una frecuencia de salida más lenta.<sup>77</sup>

Las crisis son típicamente breves (<3 min), aunque pueden ocurrir crisis prolongadas. Las crisis pueden progresar a una sensación cefálica (incluyendo dolor de cabeza), sensación epigástrica autónoma o vómitos, y deterioro de la consciencia asociada a una crisis focal con evolución a bilateral tónica-clónica.

Con poca frecuencia, las crisis pueden surgir del sueño sin inducción fótica.<sup>74,78</sup> Algunos pacientes también tienen crisis focales sensoriales visuales occipitales sin inducción visual.

**Tabla 5 Epilepsia del lóbulo occipital fotosensible**

|               | <b>Mandatorios</b>   | <b>Alertas</b>   | <b>Exclusión</b>                               |
|---------------|--|--|--|
| <b>Crisis</b> | Crisis focales sensoriales visuales (ver texto), que evolucionan a crisis tónico-clónicas bilaterales<br>Crisis que son desencadenadas por estímulo fótico, como es la luz solar parpadeante | Crisis prolongadas que duran > 15 min                          | Mioclónias palpebrales<br>Mioclonus progresivo |
| <b>EEG</b>    | Anomalías epileptiformes occipitales facilitadas por   | Lentificación focal sostenida y no limitada a la fase posictal |  |

|   |  |   |   |
|---|--|---|---|
|   | el cierre palpebral y por estimulación fótica intermitente | Respuesta fotoparoxística a baja frecuencia fótica (1-2Hz; sugiere enfermedad CLN2) |   |
| <b>Edad de inicio</b>   |  | < 4 años o > 17 años  | < 1 año o > 50 años                               |
| <b>Desarrollo al inicio</b>   |  | Discapacidad intelectual moderada a profunda  | Regresión neurocognitiva                          |
| <b>Examen neurológico</b>   |  | Cualquier anormalidad significativa en el examen neurológico                        | Déficit campimétrico persistente                  |
| <b>Imágenes</b>   |  |   | Lesión causal en la resonancia magnética cerebral |
| Se requiere de una resonancia magnética para excluir el diagnóstico de una lesión causal  |  |   |   |
| No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico   |  |   |   |
| Síndrome sin confirmación por laboratorio: en las regiones con recursos limitados, como mínimo se requieren un EEG interictal y una resonancia magnética para diagnosticar confiablemente este síndrome |  |   |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero se observan rara vez. Su presencia debería resultar en precaución en el diagnóstico del síndrome y en la consideración de otras condiciones.

Abreviaciones: CLN2, lipofuscinosis ceroides neuronal tipo 2, EEG, electroencefalograma, IPS, Fotoestimulación intermitente; IMR, imagen de resonancia magnética.

La superposición entre este síndrome y el IGEs está bien descrita,<sup>74</sup> y por lo tanto se pueden observar crisis mioclónicas, crisis de ausencia y tónicas-clónicas generalizadas. La frecuencia de las crisis es variable.<sup>79-81</sup>

### 3.4.5 | Electroencefalograma

La actividad de fondo en el EEG es normal. Es posible que se registren puntas o puntas y ondas interictales occipitales. Los complejos de punta y onda generalizados o puntas centrotemporales pueden coexistir. Punta y onda occipital o los complejos de polipuntas y

ondas son facilitados a simple vista, así como por el cierre ocular y la estimulación fótica intermitente (Figura S3).

Los complejos de punta y onda generalizada o polipunta y onda (con predominio posterior) también pueden ocurrir con la estimulación fótica. La actividad epileptiforme se provocada por privación del sueño y por el sueño.

El inicio ictal es en el lóbulo occipital contralateral al campo visual que contiene los fenómenos sensoriales visuales, y a la dirección de la desviación de la cabeza y de los ojos.<sup>74</sup> Los patrones ictales pueden extenderse al lóbulo temporal homolateral o el lóbulo occipital contralateral.<sup>74,76</sup>

#### **3.4.6 | Imágenes**

Las neuroimágenes son normales.

#### **3.4.7 | Genética**

Se han reportado pocas familias con miembros afectados en múltiples generaciones. Una historia familiar es reportada en un tercio de los pacientes.<sup>74</sup> Hay una considerable sobreposición con las EGIs y con SeLECTS.<sup>79,82,83</sup> No hay genes implicados conocidos.<sup>80,84</sup>

#### **3.4.8 | Diagnóstico diferencial**

Otras epilepsias:

- Epilepsia con mioclonias palpebrales (EEM) es diferenciada por las mioclonias palpebrales prominentes y por la ausencia de alucinaciones visuales y de la versión oculocefalica.
- SeLEAS es diferenciada por las arcadas y los vómitos así como por otros rasgos autonómicos que se observan al inicio de las crisis.

COVE se distingue por crisis focales sensoriales frecuentes con síntomas visuales que no son desencadenados por estímulos fóticos.

- Crisis focales debidas a una anomalía cerebral estructural: si presente, crisis focales sensoriales con síntomas visuales no desencadenados por estímulos fóticos.
- La enfermedad de Lipofuscinosis Ceroides Neuronal tipo 2 (CLN2) se presenta en niños más pequeños (<5 años de edad), y el EEG demuestra característicamente una respuesta fotoparoxística a baja frecuencias (1–3 Hz). Los niños tienen regresión cognitiva progresiva, ataxia y pérdida visual.
- La enfermedad de Lafora se presenta con crisis focales sensoriales visuales, pero se asocia con una epilepsia mioclónica progresiva con mioclonías incapacitantes, deterioro cognitivo y ataxia.

Otras condiciones:

- La migraña con aura visual tiene fenómenos visuales que son de mayor duración y cualitativamente diferentes (lineales, en zig-zag, o fenómenos espectrales de fortificación en oposición con círculos de colores o destellos de luz que cambian de tamaño o se mueven horizontalmente).

#### **4 | SINDROMES DE EPILEPSIA GENERALIZADA GENETICA DE LA INFANCIA**

Esencialmente todos los síndromes de epilepsia generalizada que tienen inicio en la infancia tienen una etiología genética. Se considera que siguen una herencia compleja, lo que significa que tienen una base poligénica, con o sin contribución de factores ambientales. Entre las epilepsias generalizadas genéticas de inicio en la infancia, la más común y mejor delineada es el síndrome IGE de CAE, que se analiza en el documento IGE.<sup>2</sup> Estudios recientes han destacado que algunos síndromes IGE también pueden ser debidos

a trastornos monogénicos como el síndrome de déficit de transportador de glucosa 1 (GLUT1).<sup>85</sup> Etiologías genéticas como el síndrome de Angelman o la inversión-delección 15q son causas importantes de las EED más severas, y típicamente surgen de novó en el paciente.

Otros síndromes de epilepsia generalizada genética infantil incluyen dos síndromes distintos, epilepsia con ausencia mioclónica (EMA) y epilepsia con mioclonía palpebral (EEM). Estos síndromes tienen un pronóstico más variable que el CAE, con una mayor proporción de casos que tienen crisis farmacorresistentes y comorbilidades cognitivas más frecuentes. Aunque a menudo hay antecedentes familiares positivos de epilepsia, el tipo de epilepsia en los miembros de la familia puede incluir síndromes de IGE, así como epilepsia genética con crisis febriles plus. Epilepsia con crisis mioclónico-atónico (EMAtS) que también es un síndrome de epilepsia generalizada que se clasifica bajo los EED, los niños típicamente muestran estancamiento o regresión del desarrollo durante el período de crisis frecuentes. Consulte la figura 3.

#### **4.1 | Epilepsia con mioclonía palpebral**

##### **4.1.1 | Visión general**

Este síndrome (anteriormente conocido como síndrome de Jeavons) se caracteriza por la tríada de frecuentes mioclonías palpebrales, con o sin ausencias, inducidas por el cierre del ojo y por estimulación fótica. La mioclonía palpebral suele ser más prominente al despertar (Tabla 6).

Un subgrupo de pacientes con EEM tiene prominente inducción fótica de las mioclonías palpebrales (con o sin ausencia) y ausencia o crisis mioclónicas.<sup>86</sup> Este subgrupo se ha denominado anteriormente como "síndrome del girasol", debido al comportamiento de

búsqueda del sol, ya que pueden volverse sus rostros hacia el sol como fuente de luz al inicio de la crisis.<sup>87</sup>

Este subgrupo se puede denominar "EEM con inducción fótica prominente".

#### **4.1.2 | Epidemiología**

Este síndrome es raro, y no existen estudios de incidencia basados en la población. Varios estudios en centros de epilepsia han demostrado que representa del 1,2% al 2,7% de todos los casos de epilepsia vistos.<sup>88,89</sup>

#### **4.1.3 | Contexto clínico**

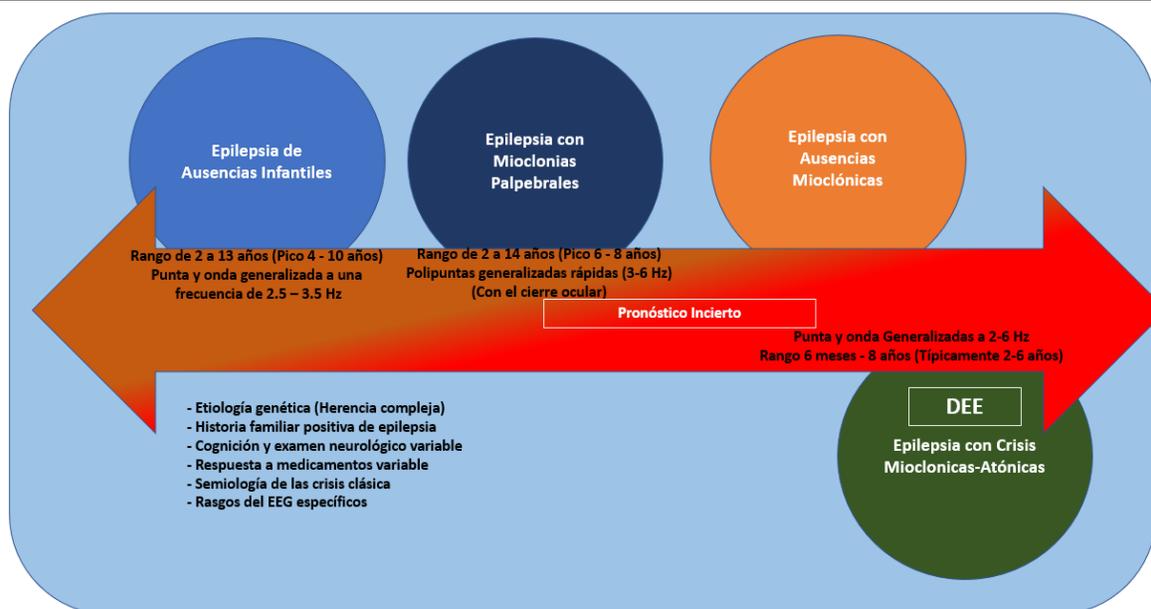
La edad promedio de inicio es de 6 a 8 años, con un rango de 2–14 años.<sup>89–91</sup> Hay predominio femenino: masculino 2:1.<sup>89–91</sup> Los antecedentes e historia del nacimiento son normales. El desarrollo y la cognición son a menudo normales, aunque se observan personas con funcionamiento intelectual limítrofe y discapacidad intelectual. En el subgrupo con inducción fótica prominente, aproximadamente la mitad tiene discapacidad intelectual o problemas atencionales, que pueden volverse más evidentes con la edad.<sup>87</sup> El examen neurológico es normal.

#### **4.1.4 | Curso de la enfermedad**

La EEM es a menudo, pero no invariablemente, resistente a los medicamentos.<sup>92–94</sup> Las crisis tónico-clónicas generalizadas a menudo se controlan con MAE, mientras que las mioclonías palpebrales no se controlan completamente. En la vida adulta, la mioclonía palpebral por sí sola puede no asociarse a cambios en el EEG y, por lo tanto, representa un trastorno del movimiento.<sup>95</sup> La EEM suele ser una afección de por vida.<sup>93,94</sup>

FIGURA 3\*

En el subgrupo con inducción fótica prominente, el manejo del comportamiento puede ser importante para evitar el exceso de medicación, pero es muy desafiante, particularmente en aquellos con discapacidad intelectual. Las medidas ambientales para reducir la exposición a la luz son importantes en estos pacientes, lo que incluye el uso de sombreros de ala ancha y gafas de sol. Los lentes azules específicos (Z1) pueden atenuar la respuesta fotosensible en algunos pacientes.<sup>96</sup>



**FIGURA 3** Las epilepsias generalizadas genéticas de la niñez son un grupo de condiciones caracterizadas por etiología genética con modo de herencia compleja, con base poligénica. Es frecuente una historia familiar de epilepsia. La cognición, el examen neurológico y la respuesta a medicamentos es variable. La semiología de las crisis y los hallazgos electroencefalográficos (EEG) son específicos para cada uno de los síndromes incluidos en este grupo. Las epilepsias generalizadas genéticas de la niñez incluyen la epilepsia de ausencias infantiles, que es discutida en el artículo acerca de los síndromes de epilepsia generalizada idiopática,<sup>2</sup> epilepsia con mioclonias palpebrales, epilepsia con ausencias mioclónicas y epilepsia con crisis mioclónico-atónicas. Las epilepsias con ausencias mioclónicas y con mioclonias palpebrales tienen un pronóstico variable. La epilepsia con crisis mioclónico-atónica es clasificada dentro de las encefalopatías epilépticas y/o del

desarrollo (EEDS), con niños que típicamente muestran estancamiento o regresión en el desarrollo. En la figura están representadas la edad de inicio y los hallazgos del EEG para cada uno de los síndromes.

#### **4.1.5 | Crisis epilépticas**

Las mioclonías palpebrales consisten en breves, repetitivas sacudidas mioclónicas rítmicas de 3 a 6 Hz de los párpados y, a menudo, con superversión o desviación simultánea de los globos oculares y la extensión de la cabeza que son obligatorias para el diagnóstico. Estas crisis son muy breves (típicamente <1 a 3 s, siempre <6 s) y pueden ocurrir varias veces al día, incluso muchas veces por hora. Por lo general se inducen por el cierre lento de los ojos involuntario o voluntario, o por la exposición a luz brillante o luz solar.<sup>97</sup> Durante la mioclonía del párpado, la consciencia puede permanecer intacta o suceder un leve deterioro; el deterioro de la consciencia puede ser sutil y no ser reconocido por el paciente.

Hasta el 20% de los pacientes desarrollan un estatus epiléptico mioclónico palpebral, con mioclonías palpebrales repetitivas y recurrentes asociada con un deterioro leve de la consciencia y de la capacidad de respuesta. La mioclonía palpebral también puede estar asociada con crisis de ausencia, con ligera alteración de la consciencia. Además, algunos pacientes tienen crisis de ausencias típicas sin mioclonía palpebral.

Las crisis tónico-clónicas generalizadas ocurren en la mayoría de los casos, pero suelen ser poco frecuentes. Pueden ser provocadas por privación del sueño, consumo de alcohol o estimulación fótica.

En los pacientes con inducción fótica prominente, las mioclonías palpebrales (con o sin ausencia), las ausencias o las crisis mioclónicas se asocian típicamente con comportamientos como colocarse en frente a una fuente de luz y agitar la mano frente a los ojos, frotarse la frente, acercarse a un televisor análogo o usar otros medios para crear un

efecto de luz parpadeante.<sup>86,87,98</sup> La activación sostenida puede provocar una crisis tónico-clónica generalizada.

Las crisis febriles ocurren en 3% a 13% de los pacientes.<sup>92,99</sup> Los pacientes también pueden tener crisis de ausencias mioclónicas y típicas incluso, aunque con una frecuencia relativamente menor que las mioclonías palpebrales. La presencia de mioclonías frecuentes en las extremidades debe sugerir un diagnóstico de un síndrome alternativo. Las crisis focales son excluyentes.

**Tabla 6. Epilepsia con mioclonias palpebrales**

|                           | <b>Mandatorios</b>  | <b>Alertas</b>  | <b>Exclusión</b>   |
|---------------------------|---|---|--|
| <b>Crisis</b>             | Mioclonias palpebrales  | Incapacidad de inducir mioclonias palpebrales en el consultorio por cierre ocular lento durante la exposición a luz brillante en un paciente sin tratamiento<br><br>Sacudidas mioclónicas que afectan las extremidades-<br>Considerar fuertemente JME | Alguno de los siguientes tipos de crisis: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Crisis de ausencias mioclónicas</li> <li>• Crisis focales</li> </ul>  |
| <b>EEG</b>                | El cierre ocular y la estimulación fótica intermitente desencadena complejos de polipuntas o polipuntas y ondas generalizadas (3-6Hz) |   | Lentificación focal<br><br>Puntas focales consistentemente unilaterales<br><br>Patrón de complejos de punta y onda lenta generalizada a <2.5Hz (A menos que termine por un brote de mayor frecuencia).<br><br>Lentificación difusa de la actividad de fondo no limitado al periodo posictal.<br><br>Falta de correlación del EEG con un evento clínico típico. |
| <b>Edad de inicio</b>     |   |   | < 2 años o > 14 años   |
| <b>Examen neurológico</b> |   | Hallazgos neurológicos focales  |  |

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| <b>Imágenes</b>   |  | Anomalías en neuroimágenes potencialmente relevantes, excluyendo los hallazgos incidentales. | Lesión causal en la resonancia magnética cerebral               |
| <b>Curso de la enfermedad</b>   |  |  | Deterioro cognitivo progresivo durante el curso de la epilepsia |
| <p>No se requiere de imágenes de resonancia magnética para el diagnóstico</p> <p>No se requiere de un EEG ictal para el diagnóstico, siempre que el proveedor de diagnóstico haya observado clínicamente mioclonías palpebrales y el estudio interictal demuestre polipuntas generalizadas rápidas (3 a 6 Hz) o complejos de polipuntas y ondas inducidas por el cierre ocular o estimulación fótica intermitentes.</p> <p>Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no tratados habrá registro de una respuesta fotoparoxística con mioclonía palpebral en una consulta de rutina.</p> <p>EEG realizado durante la estimulación con luz intermitente.</p> <p>.</p> |  |  |   |
| <p>Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, la epilepsia con mioclonía palpebral se puede diagnosticar en personas que cumplan con todos los demás criterios clínicos obligatorios y de exclusión si la mioclonía palpebral fue presenciada por el examinador o capturada en video casero</p>  |  |  |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y a la consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; JME, epilepsia mioclónica juvenil; IRM, resonancia magnética

#### 4.1.6 | Electroencefalograma

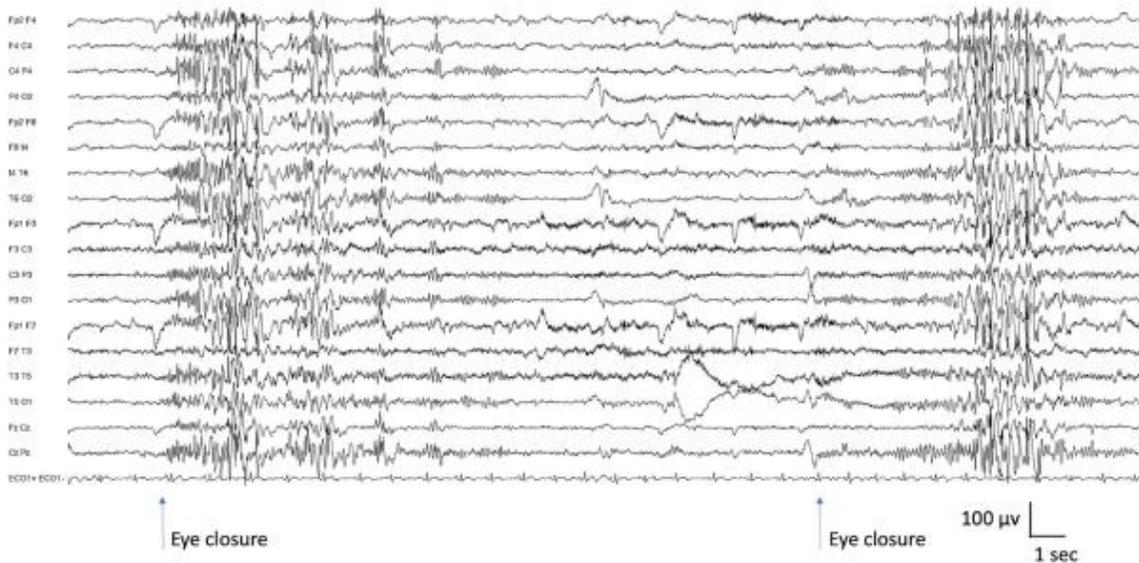
La actividad de fondo es normal; una lentificación significativa de la actividad de fondo en el EEG debe sugerir un diagnóstico alternativo. Interictalmente, se observan frecuentes breves ráfagas de complejos de polipuntas y ondas generalizadas irregulares y rápidos (3 a 6 Hz).

La eliminación de la fijación visual, que puede ser inducida por el cierre palpebral y la estimulación fótica intermitente que activan las anomalías epileptiformes y frecuentemente inducen mioclonias palpebrales con o sin crisis de ausencias (Figura 4).<sup>100,101</sup> Los pacientes jóvenes suelen mostrar fotosensibilidad, que se vuelve menos evidente con la edad y el tratamiento con MAE. Del mismo modo, la sensibilidad al cierre de los ojos puede reducirse con la edad. La actividad epileptiforme también es provocada por la hiperventilación.

En el subgrupo con inducción fótica, las anomalías de punta y onda generalizada también son provocadas por inducción fótica. En esos pacientes, la estimulación fótica intermitente puede desencadenar breves mioclonias palpebrales, ausencias típicas o crisis mioclónicas.

Los brotes de actividad generalizada de puntas y ondas a menudo se vuelven más breves y fragmentados durante el sueño. Los complejos de punta y onda generalizados fragmentados pueden aparecer como focales o como complejos multifocales de puntas y ondas, pero no se localizan uniformemente en un área específica. La morfología de la focalidad de los complejos de puntas y ondas se parece al patrón generalizado de punta y onda.

Los registros iciales de las mioclonias palpebrales muestran complejos de polipunta o polipunta y onda generalizados irregulares de gran amplitud, que pueden ser seguidos por puntas rítmicas o complejos de polipuntas y ondas en una frecuencia de 3 a 6 Hz. La mioclonía palpebral con/sin ausencia se termina con la eliminación completa de la luz. La mioclonía del párpado puede o no estar asociada con la pérdida de consciencia.



**FIGURA 4.** Electroencefalograma ictal de un paciente de 14 años con epilepsia con mioclonias palpebrales. La actividad de fondo es normal. Cada vez que el paciente cierra los ojos (se observa artificio por cierre palpebral), hay una descarga de polipunta y onda generalizada de dura entre 6 y 8 segundos, clínicamente asociado con la mioclonía palpebral. Durante el segundo evento, pronto después del cierre ocular, hay una descarga con actividad rápida que se incrementa.

#### 4.1.7 | Imágenes

No se requiere una resonancia magnética con una presentación clínica típica, pero si se realiza, esta no muestra ninguna anomalía causal.

#### 4.1.8 | Genética

Es probable que este síndrome haya compartido etiologías genéticas con otras epilepsias generalizadas idiopáticas. La historia familiar de crisis epilépticas o epilepsia está presente en 25% a 83% de los casos, casi todos los familiares afectados tienen crisis generalizadas.<sup>92,99</sup> En aproximadamente el 20% de los casos, hay antecedentes familiares de una EGI-CAE, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil o crisis tónico-clónicas generalizadas solamente, y casi la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares compatibles con epilepsia genética con crisis febriles plus.<sup>99</sup>

No se identifica una única variante genética patógena en la mayoría de los pacientes. En pacientes con este síndrome en la configuración de una EED, varios genes de enfermedades monogénicas han sido implicados, incluyendo CHD2<sup>102</sup>, SYNGAP1<sup>103</sup> y NEXMIF<sup>104</sup> (anteriormente conocido como KIAA2022); algunos pacientes con variantes patogénicas en estos genes tienen este síndrome sin EED.

#### 4.1.9 | Diagnóstico diferencial

Otras epilepsias:

- Síndromes IGE con crisis de ausencia (CAE, epilepsia de ausencia juvenil y epilepsia mioclónica juvenil) pueden tener fotosensibilidad en el EEG; sin embargo, no se observa mioclonía palpebral prominente.
- POLE se presenta con crisis inducidas visualmente, pero sin mioclonía palpebral.
- Otras epilepsias de aparición temprana con mioclonías y fotosensibilidad,<sup>97</sup> incluidas epilepsias monogénicas raras como como lipofuscinosis ceroides neuronal.

Otras condiciones:

- Tics faciales.
- Parpadeo compulsivo.

#### 4.2 | Epilepsia con ausencias mioclónicas

EMA es un síndrome de epilepsia infantil muy raro que se presenta con crisis de ausencias mioclónicas diarias (Tabla 7).

**Tabla 7. Epilepsia con ausencias mioclónicas**

|        | <b>Mandatorios</b>   | <b>Alertas</b> | <b>Excluyentes</b>  |
|--------|--|----------------|---|
| Crisis | Las ausencias mioclónicas son el tipo predominante de crisis |                | Crisis focales<br>Crisis atónicas, mioclónico-atónicas o crisis tónicas |

|   |  |   |  |
|---|--|---|--|
| EEG   | Patrón de complejos de punta y onda lenta generalizada a 3 Hz relacionado con las sacudidas mioclónicas. |   | Lentificación focal<br>Puntas focales consistentemente unilaterales<br>Patrón de punta y onda lenta generalizada < 2Hz (a menos que sea al final de un brote de alta frecuencia) |
| Edad de inicio  |  |   | <1 años o > 12 años  |
| Examen neurológico  |  | Discapacidad intelectual moderada o mayor<br>Hallazgos neurológicos focales |  |
| Imágenes  |  |   | Lesión causal en la resonancia magnética cerebral  |
| Curso de la enfermedad  |  |   | Deterioro cognitivo progresivo durante el curso de la epilepsia  |
| <p>Debe considerarse realizar imágenes de resonancia magnética para excluir otras causas.</p> <p>No se requiere de un EEG ictal para el diagnóstico, siempre que el proveedor de diagnóstico haya observado clínicamente ausencias mioclónicas y el estudio interictal demuestre complejos de puntas y ondas generalizados a 3Hz. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sin tratamiento podrían tener ausencias mioclónicas registradas en el EEG de rutina.</p> |  |   |  |
| <p>Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, la epilepsia con ausencias mioclónicas se puede diagnosticar en personas que cumplan con todos los demás criterios clínicos obligatorios y de exclusión si ellos presentan ausencias mioclónicas observadas por el examinador o capturadas en video casero</p>   |  |   |  |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y a la consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; IRM, resonancia magnética.

#### 4.2.1 | Epidemiología

Se desconoce la incidencia exacta. Este síndrome representó del 0,5% al 1% de todas las epilepsias observadas en una clínica especializada en epilepsia, Saint Paul Center en Marsella.<sup>105</sup>

#### 4.2.2 | Contexto clínico

La edad promedio de inicio es de aproximadamente 7 años, con un rango de 1 a 12 años, y los hombres se ven más comúnmente afectados (70%).<sup>105,106</sup> Los antecedentes y la historia del nacimiento no son importantes; sin embargo, al momento de la presentación aproximadamente la mitad de los pacientes tienen deterioro del desarrollo intelectual. La discapacidad puede hacerse evidente con la edad y, en última instancia, es visto en el 70% de los casos.<sup>105-107</sup> El examen neurológico es típicamente normal.

#### **4.2.3 | Curso de la enfermedad**

La evolución de la EMA es variable.<sup>105,106</sup> Se produce remisión en aproximadamente el 40% de los pacientes. En el resto persisten ausencias mioclónicas o la epilepsia puede evolucionar con el desarrollo de otros tipos de crisis generalizadas. El pronóstico es más favorable si las crisis de ausencia mioclónica son el único tipo de crisis y se controlan con medicación.<sup>105</sup>

#### **4.2.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis de ausencia mioclónica son obligatorias para el diagnóstico.<sup>105</sup> Las crisis de ausencia se asocian con crisis rítmicas a 3 Hz consistentes en sacudidas de las extremidades superiores, superpuestas a la abducción tónica de los brazos durante la crisis (dando una apariencia de un trinquete). Las crisis tienen un inicio y un final abruptos. El paciente, si está de pie, generalmente se inclina hacia adelante durante la crisis, pero las caídas son poco comunes. Las sacudidas mioclónicas son típicamente bilaterales y simétricas, pero pueden ser unilaterales o asimétricas. Pueden ocurrir mioclonías periorales y sacudidas rítmicas de la cabeza y las piernas. Las crisis duran de 10 a 60 segundos y ocurren varias veces al día.<sup>107</sup> El estado de alerta varía desde la pérdida total de la consciencia hasta la consciencia preservada.

Ocasionalmente, se dan manifestaciones autonómicas, como cambios en la respiración o incontinencia urinaria<sup>105</sup> o pueden observarse automatismos gestuales complejos,<sup>108</sup>. Las ausencias mioclónicas son el único tipo de crisis que se observa en un tercio de los pacientes.

El estado epiléptico de ausencia mioclónica es raro, también pueden ocurrir crisis tónico-clónicas generalizadas (observadas en el 45%), clónicas, atónicas o de ausencia típicas; múltiples tipos de crisis puede indicar un pronóstico más desfavorable. Sólo el 4% de los pacientes también tienen crisis de ausencia típicas sin sacudidas mioclónicas. Las crisis focales son excluyentes.

#### **4.2.5 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo es normal. Típicamente no se observa actividad delta rítmica intermitente occipital.<sup>105</sup> Pueden darse anormalidades interictales generalizadas de punta y onda o polipunta y onda de 3 Hz (aproximadamente un tercio de los casos). Las anomalías focales que surgen consistentemente de una región deben plantear la consideración de un diagnóstico alternativo de etiología estructural.

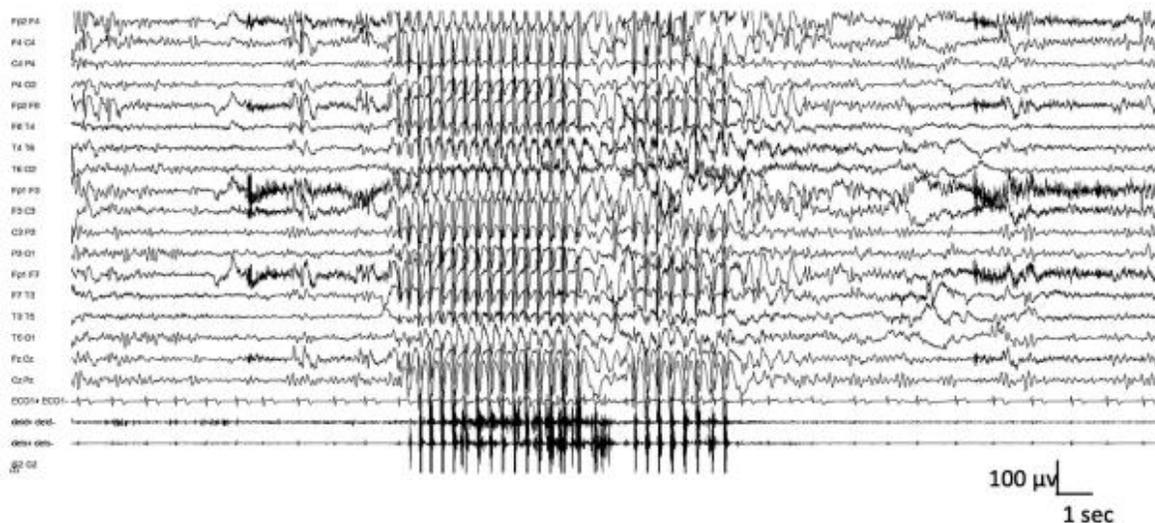
Las descargas generalizadas de puntas y ondas pueden ser provocadas por hiperventilación, que también puede desencadenar la crisis de ausencia mioclónica. La estimulación fótica intermitente desencadena anomalías generalizadas de puntas y ondas en una minoría de pacientes (14%). Los complejos de punta y onda generalizada también se activan por la privación del sueño, la somnolencia y el sueño. Al igual que en otras epilepsias generalizadas, los complejos de puntas y ondas generalizados a menudo se fragmentan con la privación del sueño o el sueño. El patrón puede aparecer como complejos de punta y onda focales o multifocales, pero no se ve consistentemente en una sola área.

La morfología de las anomalías focales parece similar a la actividad generalizada de puntas y ondas.

Los complejos de punta y onda generalizados regulares de 3 Hz acompañan a las crisis de ausencia mioclónica. La descarga de 3 Hz está relacionada en el tiempo con las sacudidas mioclónicas (Figura 5). El registro electromiográfico (EMG) demuestra que las sacudidas mioclónicas preceden a la marcada contracción tónica de ambos deltoides.<sup>105</sup>

#### 4.2.6 | Imágenes

Se debe considerar una resonancia magnética para excluir otras causas, pero si se hace, debe ser normal o puede mostrar leve atrofia difusa.



**FIGURA 5.** Registro electroencefalográfico poligráfico ictal en un niño de 8 años con epilepsia con ausencias mioclónicas, demostrando una descarga paroxística de punta y onda generalizada. Los canales electromiográficos (Deltoides derecho e izquierdo) demuestran sacudidas mioclónicas sincrónicas con anomalías epileptiformes y entre las sacudidas hay un incremento sostenido en el tono muscular.

#### 4.2.7 | Genética

Hay antecedentes familiares (generalmente de crisis generalizadas) en el 20% de los casos. En raras ocasiones, hay antecedentes familiares de crisis febriles. Aunque la EMA se

considera genética, solo hay informes de casos aislados de variantes genéticas patogénicas específicas, <sup>109,110</sup> siendo probable que la mayoría de los casos sean poligénicos. Se presume que este síndrome tiene características etiológicas genéticas compartidas con las IGE.<sup>111</sup>

#### **4.2.8 | Diagnóstico diferencial**

Otras epilepsias:

- CAE: aunque se pueden observar sacudidas mioclónicas sutiles con las ausencias en CAE, estas son de baja amplitud, no tienen la ritmicidad sostenida, y no están asociadas con la abducción tónica escalonada (trinquete) de los brazos.
- SLG a menudo tiene ausencias atípicas con sacudidas rítmicas o pérdida del tono; sin embargo, la presencia de punta y onda lenta ( $\leq 2,5$  Hz), actividad rápida paroxística generalizada y las crisis tónicas deben sugerir el diagnóstico.
- Las crisis de ausencia mioclónica rara vez se pueden ver en otro EED, pero no son el tipo de crisis predominante.

### **5 | EED O ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS DE INICIO EN LA NIÑEZ**

Las “encefalopatías epilépticas” se definen como enfermedades en las que la propia actividad epiléptica contribuye a graves deficiencias cognitivas y conductuales más allá de lo que se esperaba de la etiología subyacente solamente. Estos desordenes se caracterizan por una actividad epileptiforme frecuente asociada con un desarrollo más lento y, a menudo, una regresión. Pueden ocurrir sobre un fondo normal o un desarrollo anormal.

En la Clasificación de las Epilepsias de 2017, la terminología introdujo a la palabra "desarrollo" agregada para denotar a aquellos niños que tenían un desarrollo anormal secundario a la causa subyacente además de una encefalopatía epiléptica.<sup>112</sup> Este término se introdujo porque muchas variantes genéticas patogénicas causan deterioro del

desarrollo por derecho propio, con la encefalopatía epiléptica superpuesta al deterioro preexistente, lo que afecta aún más el resultado del desarrollo.<sup>113</sup>

Por el contrario, una "encefalopatía del desarrollo" se refiere al deterioro del desarrollo sin actividad epileptiforme frecuente, como en un niño o adulto con discapacidad intelectual.<sup>112</sup>

Además, el grupo de trabajo revisó el uso del término "encefalopatía del desarrollo" en personas que habían completado su desarrollo totalmente y acordó establecer un término más amplio "síndromes de epilepsia con deterioro neurológico progresivo" además de encefalopatía del desarrollo. Esto puede ser aplicable en personas mayores con FIRES o síndrome de Rasmussen.

En esta sección, describiremos EMAtS, SLG y EEDSWAS. También incluimos dos síndromes caracterizados por encefalopatía aguda, seguida de una encefalopatía epiléptica y del desarrollo, a saber, FIRES y EHH.

## **5.1 | Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas**

EMAtS, anteriormente conocido como síndrome de Doose, comienza en primera infancia, en el marco del desarrollo normal en dos tercios de los casos.<sup>114</sup> El complemento completo de la clínica y las características de EEG pueden estar ausentes al principio del curso y tardan en aparecer. Estos niños suelen mostrar un estancamiento del desarrollo o incluso una regresión durante la etapa activa, fase de crisis (tormentosa), que mejora una vez que las crisis son controladas. Consulte la Tabla 8.

### **5.1.1 | Epidemiología**

EMAtS tiene una incidencia de aproximadamente 1 en 10000 niños y representa aproximadamente el 2% de las epilepsias en la niñez.<sup>115</sup>

### **5.1.2 | Contexto clínico**

EMAtS típicamente comienza entre los 2 y los 6 años (rango = 6 meses a 8 años). Los niños son los más comúnmente afectados.<sup>116</sup> Aproximadamente una cuarta parte de los niños tienen antecedentes de crisis febril,<sup>117-120</sup> y dicha historia se asocia con un resultado más favorable a largo plazo.<sup>120</sup> El desarrollo previo al inicio de las crisis es normal en dos tercios de los pacientes, y el examen neurológico suele ser normal al inicio. Un retraso en el desarrollo de moderado a grave que precede al inicio de las crisis debe ser considerado como una alerta para el diagnóstico.<sup>121</sup>

### 5.1.3 | Curso de la enfermedad

El inicio de EMAtS es a menudo abrupto, con un inicio explosivo “tormentoso” de muchas crisis y tipos de crisis a menudo tónico-clónico generalizado y mioclónico. En otros casos, la evolución es más lenta, lo que requiere un seguimiento cuidadoso a lo largo del primer año para distinguirlo de SLG. Las crisis a menudo son resistentes a los medicamentos, particularmente durante la fase de alta frecuencia de crisis (explosiva o tormentosa) y episodios recurrentes de estado epiléptico no convulsivo y una mayor frecuencia de otros tipos de crisis generalizadas es observada. Durante esta fase, ocurre un estancamiento del desarrollo o incluso regresión, predominantemente en el comportamiento y las funciones ejecutivas, y la ataxia son frecuentemente evidentes.

Los trastornos del comportamiento, como la hiperactividad y la agresión, y los trastornos del sueño son también comunes durante la fase activa y generalmente mejora o remiten después de que se logra el control de las crisis.

**TABLA 8. Epilepsia con crisis mioclónico-atónicas.**

|  | Mandatorios | Alertas | Exclusiones |
|--|-------------|---------|-------------|
|--|-------------|---------|-------------|

|   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| Crisis  | Crisis mioclónico-atónicas                                | Crisis tónicas dentro de los 12 meses del inicio de la epilepsia   | EspMAEos epilépticos o IESS antes del diagnóstico<br>Crisis focales |
| EEG   | Anormalidades de punta y onda o polipunta y onda a 2-6Hz. | Actividad rápida paroxística generalizada durante el sueño<br>Complejos de punta y onda lenta generalizada de < 2Hz<br>Respuesta fotoparoxística a bajas frecuencias (sugiere enfermedad CLN2) | Anomalías focales persistentes<br>Hipsarritmia                      |
| Edad de inicio  |   |  | < 6 meses o > 8 años  |
| Desarrollo al inicio  |   | Retardo del desarrollo moderado a severo que precede el inicio de las crisis   |   |
| Examen neurológico  |   | Hallazgos neurológicos focales   |   |
| Imágenes  |   |  | Lesión causal en la IMR   |
| <p>No se requiere una resonancia magnética para el diagnóstico, pero se realiza típicamente para excluir otras causas</p> <p>No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico. Sin embargo, en un niño con alertas o con rasgos clínicos que pueden sugerir síndrome de Lennox Gastaut o espasmos epilépticos infantiles, es esencial al menos un video o idealmente debe registrarse un EEG ictal.</p> <p>Síndrome en evolución: la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas debe sospecharse en el caso del inicio explosivo de múltiples tipos de crisis generalizadas en un niño en la edad apropiada sin otras alertas o rasgos excluyentes.</p> <p>Síndrome sin confirmación diagnóstica: en regiones con recursos limitados, la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas puede ser presumiblemente diagnosticada sin EEG si el clínico ha presenciado personalmente las crisis mioclónico-atónicas, ya sea por la observación directa del paciente o en un video entregado por los familiares. Sin embargo, se recomienda fuertemente un EEG.</p> |   |  |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y la consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: CLN2, lipofuscinosis ceroides neuronal tipo 2; EEG, electroencefalograma; IESS, síndrome de espasmos epilépticos infantiles; IRM, resonancia magnética.

A pesar de que inicialmente las crisis son resistentes a los medicamentos, dos tercios de los niños alcanzan la remisión, generalmente dentro de los 3 años del inicio, y puede retirarse gradualmente de las terapias anticrisis epilépticas.<sup>120,122</sup> En el tercio restante, a menudo se observan crisis persistentes, deterioro cognitivo, agresión e hiperactividad. Una vez que las crisis son controladas y el EEG mejora, así como hay progreso del desarrollo. El desarrollo puede volver a los niveles de función premórbidos, o el niño puede quedar con un grado variable de discapacidad intelectual. Los factores que predicen un peor resultado incluyen: crisis tónicas, estado epiléptico recurrente no convulsivo, y un EEG que muestra puntas y ondas generalizadas irregulares muy frecuentes o casi continuas, puntas y ondas lentas, o actividad rápida paroxística generalizada.<sup>120,122-125</sup>

#### **5.1.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis mioclónicas-atónicas son obligatorias para el diagnóstico y se caracterizan por una breve sacudida mioclónica, que afecta a los músculos proximales, a menudo asociado con una ligera vocalización, seguida de un brevísimo componente atónico, que puede ser sutil, con un movimiento de cabeza, o más prominente, con una caída abrupta (Video S1). En cambio, las crisis atónicas puras, que también se observan con frecuencia, carecen del componente mioclónico al inicio y conducen a una pérdida abrupta pero breve del tono axial, con movimientos de cabeza o una caída repentina.

Otras crisis que se observan con frecuencia incluyen mioclónicas (que son breves [ $<100$  ms] y también pueden provocar caídas),<sup>126</sup> ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas. Estas últimas pueden ocurrir con o sin fiebre y son la crisis de presentación tipo en aproximadamente dos tercios de los casos.<sup>117,119,122</sup>

Las crisis tónicas aparecen en algunos pacientes más adelante en el curso y se asocian con un peor resultado a largo plazo.<sup>120</sup>

El estado epiléptico no convulsivo también es frecuente y puede ser inaugural. Se manifiesta como alteración de la consciencia, de horas a días, con ausencias atípicas, mioclonias, y rasgos atónicos, asociados a somnolencia, inestabilidad, babeo, trastornos del habla y mioclonías erráticas de predominio en cara y miembros superiores. El estado epiléptico no convulsivo recurrente se asocia con un menor resultado favorable.<sup>120,124</sup> Los espasmos epilépticos y las crisis focales son excluyentes.

### **5.1.5 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo es normal, apropiada para la edad, con un ritmo dominante posterior al inicio. Los ritmos theta monomórficos biparietales son característicos de EMAtS, pero no se observan en todos los pacientes. Con el aumento de la frecuencia de las crisis, puede observarse una desaceleración y una mayor amplitud en la actividad de fondo. Las anomalías interictales se conforman por complejos de punta y onda o polipunta y onda de 2-6 Hz que a menudo ocurren en ráfagas que duran de 2 a 6 segundos (Figura 6A). Secuencias largas de descargas de puntas y ondas irregulares generalizadas debe plantear la cuestión de estado epiléptico no convulsivo. Las descargas generalizadas pueden fragmentarse y no se ve un foco consistente de las puntas. Las anomalías generalizadas de punta y onda se activan con el sueño. Actividad rápida paroxística generalizada, que consiste en brotes de actividad rápida difusa o bilateral (10 Hz o más) rara vez se observan polipuntas durante el sueño, y pueden sugerir SLG. La hiperventilación puede provocar descargas generalizadas de puntas y ondas y crisis de ausencia. La fotosensibilidad es rara.

Los registros ictales de crisis mioclónicas-atónicas muestran descargas generalizadas de polipuntas o puntas concomitantes con el mioclonus, seguidas de una onda lenta de alto voltaje que acompaña al componente atónico (Figura 6B, C). Se recomienda el registro simultáneo de EMG con EEG para los registros ictales; las polipuntas se correlacionan con breves mioclonías en los músculos del cuello, mientras que la onda lenta se correlaciona con la pérdida de la actividad muscular en los músculos proximales de las extremidades. Las crisis de ausencia se relacionan con complejos de punta y onda generalizados de 2 a 6 Hz.

Durante el estado epiléptico no convulsivo, el EEG muestra trenes de actividad generalizada de punta y onda irregulares y de alta amplitud, irregulares de 2 a 3 Hz, asociado con lentificación de la actividad de fondo.

#### **5.1.6 | Imágenes**

La resonancia magnética es normal.

#### **5.1.7 | Genética**

Se encuentran antecedentes familiares de epilepsia o crisis febriles en aproximadamente un tercio de los casos <sup>117,119,122,123,127</sup> y esto se asocia con un resultado más favorable a largo plazo.<sup>120</sup>

El síndrome de epilepsia familiar de epilepsia genética con crisis febriles plus se observa en familias de probandos con EMAtS.<sup>128,129</sup> En la mayoría de los niños, EMAtS tiene una herencia compleja con un patrón poligénico. En algunos casos, se han observado variantes patogénicas en genes que incluyen SCN1A,<sup>130</sup> SCN1B,<sup>131</sup> SCN2A,<sup>132</sup> STX1B,<sup>133</sup> SLC6A1,<sup>134</sup> CC2,<sup>102</sup> SYNGAP1,<sup>103</sup> NEXMIF,<sup>104</sup> KIAA2022.<sup>135</sup> Aproximadamente el 5% de los pacientes con EMAtS tienen deficiencia de GLUT1 asociada con variantes patogénicas en SLC2A1.<sup>85</sup>

#### **5.1.8 | Diagnóstico diferencial**

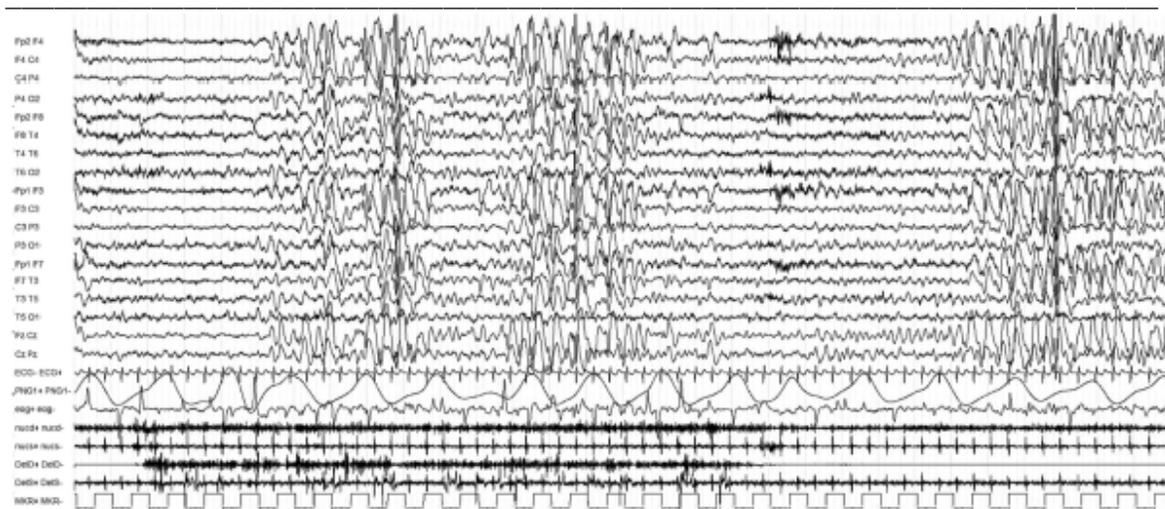
Otras epilepsias:

- SLG se puede distinguir por la presencia de crisis tónicas al principio de la enfermedad y el EEG, que muestra complejos de punta y onda lenta <2,5 Hz y actividad rápida paroxística generalizada durante el sueño. Además, los niños con SLG más comúnmente presentan retardo en el desarrollo antes del inicio de las crisis y puede tener antecedentes de síndrome de espasmos epilépticos infantiles.
- La epilepsia mioclónica de la infancia se distingue por la falta de crisis de ausencias mioclónicas-atónicas y atípicas, y normalmente se presenta antes que EMAtS.
- El síndrome de Dravet se distingue por crisis hemiclónicas desencadenadas por fiebre/enfermedad en el primer año de vida y ausencia de crisis mioclónico-atónicas
- EED-SWAS o EE-SWAS está asociado con la regresión y marcada activación de anomalías epileptiformes durante el sueño, con complejos difusos de puntas y ondas casi continuos; no se observan crisis mioclónicas-atónicas.
- La panencefalitis esclerosante subaguda es una condición rara asociada con progresión fulminante/rápida de crisis mioclónicas y episodios de caídas. El patrón EEG es diagnóstico.
- La enfermedad CLN2 generalmente comienza en niños con retardo en el desarrollo o retardo aislado del habla. Los niños pueden presentar un fenotipo de EMAtS; sin embargo, hay deterioro motor y cognitivo progresivo, además de ataxia. El EEG demuestra respuesta fotoparoxística 1-3 Hz, por lo que es importante la evaluación a baja frecuencia.

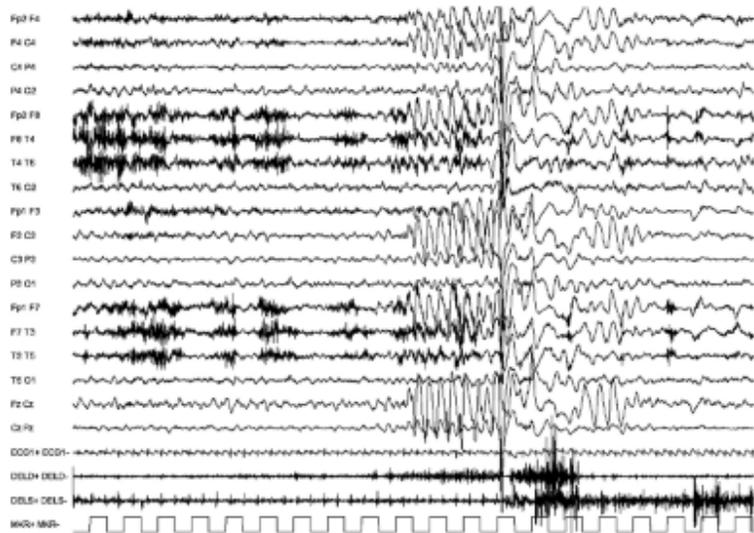
## 5.2 | Síndrome de Lennox-Gastaut

El SLG es una EED asociada con una amplia gama de etiologías. Es el resultado de una actividad sincronizada de alta frecuencia en redes cerebrales distribuidas bilateralmente que se desarrolla en un período de edad susceptible en la niñez.<sup>136</sup> Este síndrome se

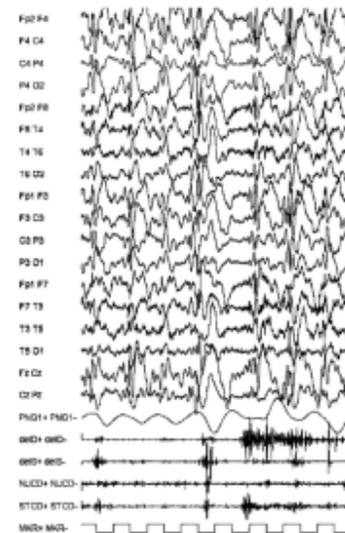
caracteriza por la presencia de (1) múltiples tipos de crisis farmacorresistentes con inicio antes de los 18 años (una de las cuales debe incluir crisis tónicas); (2) Alteraciones cognitivas y a menudo del comportamiento, que pueden no estar presentes al inicio de las crisis; y (3) complejos de punta y onda lenta difusa y actividad rápida paroxística generalizada en el EEG (Tabla 9).



(A)



(B)



(C)

100  $\mu$ v |  
1 sec

**FIGURA 6** Registros electroencefalográficos (EEG) poligráficos interictales e ictales en un niño de 3 años con epilepsia con crisis mioclónico atónicas. (A) El EEG interictal muestra ondas lentas posteriores bilaterales (4 a 6 Hz). Hay anomalías generalizadas caracterizadas por puntas de gran amplitud y anomalías de picos y ondas entremezclados con ondas delta de gran amplitud sin ningún cambio clínico. (B, C) Ejemplos de crisis atónicas mioclónicas asociadas a una descarga generalizada de puntas y ondas de breve duración.

Los canales electromiográficos muestran pérdida de tono en los deltoides (B) y en los músculos nuchal y esternocleidomastoideo (C). Clínicamente, el niño experimenta caídas bruscas con ambos eventos

---

Muchos médicos usan el término "SLG" para describir cualquier epilepsia grave de aparición temprana con crisis intratables, que dan lugar a caídas. Este enfoque es incorrecto, ya que falla en el reconocimiento de las características específicas del SLG y distinguirlo de EMAtS, que a menudo tiene un resultado notablemente mejor, y muchas otras epilepsias graves que comienzan en la niñez. El complemento completo de las características clínicas y en el EEG a menudo están ausentes al principio del curso y toman tiempo en aparecer. Los niños pequeños que presentan los tipos de crisis característicos pero que carecen de todas las características necesarias, requieren seguimiento estrecho de la evolución a SLG. En particular, un número de síndromes de epilepsia infantil grave, como el síndrome de espasmos epilépticos infantiles, la EED infantil temprana y la epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias a menudo evolucionan a SLG. La evaluación repetitiva para detectar los criterios de SLG puede ser útil para acceder a MAE con licencia para SLG.

**Tabla 9. Síndrome de Lennox Gastaut**

|        | <b>Mandatorios</b>         | <b>Alertas</b> | <b>Exclusiones</b> |
|--------|----------------------------|----------------|--------------------|
| Crisis | Crisis tónicas (Ver texto) |                |                    |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | Además de las crisis tónicas, al debe menos presentarse un tipo adicional de crisis, que puede incluir una de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencias atípicas</li> <li>• Atónicas</li> <li>• Mioclónicas</li> <li>• Focales con alteración de la consciencia</li> <li>• Tónico clónico generalizada</li> <li>• Status epiléptico no convulsivo</li> <li>• EspMAEos epilépticos</li> </ul> |  |  |
| EEG  | Complejos de punta y onda lenta generalizados de < 2.5 Hz (o historia de este hallazgo en un EEG previo)<br>Actividad paroxística rápida generalizada en sueño (o historia de este hallazgo en un EEG previo)   | Respuesta fotoparoxística a bajas frecuencias (Considerar enfermedad CLN2) | Anomalías focales persistentes sin patrón de punta y onda generalizada |
| Edad de inicio   | < 18 años   | > 8 años   |  |
| Resultado a largo plazo  | Epilepsia farmacorresistente<br>Discapacidad intelectual leve a profunda  |  |  |
| <p>No se requiere una resonancia magnética para el diagnóstico, pero se realiza típicamente para excluir otras causas</p> <p>No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico. Sin embargo, en un niño con alertas o con rasgos clínicos que pueden sugerir epilepsia con síndrome de crisis mioclónico-atónicas.</p> <p>Síndrome en evolución: aproximadamente el 50% de los lactantes con EED severa, por ej. IESS o EED infantil temprana, evolucionan en el tiempo a Síndrome de Lennox Gastaut.</p> <p>Síndrome sin confirmación diagnóstica: en regiones con recursos limitados, como mínimo, se requiere un EEG interictal con el patrón característico de punta y onda lenta generalizada durante la vigilia para el diagnóstico.</p> |   |  |  |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: CLN2, lipofuscinosis ceroides tipo 2; IESS, síndrome de espasmos epilépticos infantiles; EED, encefalopatía del desarrollo y/o epiléptica; EEG, electroencefalograma; IMR, resonancia magnética.

### 5.2.1 | Epidemiología

El SLG representa aproximadamente el 1%-2% de todas las personas con epilepsia. En los niños, el SLG rara vez se diagnostica con la crisis inicial (0,6%). El SLG a menudo

evoluciona a partir de otro síndrome o etiología de epilepsia infantil grave, aproximadamente el 20 % de los casos evolucionan del síndrome de espasmos epilépticos infantiles.<sup>137</sup> En última instancia, el 3,6 % de todos los niños con epilepsia, y el 19% de los niños con crisis que comienzan en la infancia, evolucionan a SLG.<sup>138</sup>

### **5.2.2 | Contexto clínico**

El SLG suele comenzar entre los 18 meses y los 8 años de edad, con una edad promedio de inicio de 3 a 5 años. El inicio en la segunda década es raro.<sup>139</sup> Es un poco más común en varones. Se encuentran a menudo anomalías en el examen neurológico (por ejemplo, signos piramidales) y se relacionan con la etiología subyacente. La mayoría de los niños tienen deterioro del desarrollo antes del inicio de las crisis en el SLG, pero el estancamiento o deterioro del desarrollo puede ocurrir con el inicio de las crisis frecuentes. Menos comúnmente, el desarrollo y el comportamiento pueden ser normales al inicio de las crisis.

### **5.2.3 | Curso de la enfermedad**

El SLG persiste hasta la edad adulta en casi todos los casos, y las crisis siguen siendo resistentes a los medicamentos.<sup>139</sup> Las crisis de ausencias atípicas y las crisis tónicas siguen siendo frecuentes en adultos, mientras que las crisis atónicas a menudo desaparecen.<sup>140</sup> Con el tiempo, hay una desaceleración del desarrollo, estancamiento, o regresión, que culmina en una discapacidad intelectual de moderada a grave en >90 % de los pacientes.<sup>140-142</sup> Los trastornos del comportamiento como hiperactividad, agresión, espectro autista y los trastornos del sueño son comunes en la niñez y la adolescencia.<sup>140,141</sup>

### **5.2.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis tónicas, que consisten en un aumento sostenido de la contracción de los músculos de las extremidades que duran de 3 seg a 2 min, son obligatorios para el diagnóstico y son más prominentes durante el sueño. Pueden ser sutiles, con un giro o desviación lentos de

los ojos hacia arriba, a veces con muecas faciales o movimientos flexores de los ojos, la cabeza y/o el tronco, o más clínicamente evidente, con un llanto breve, apnea, abducción y elevación de las extremidades con un componente vibratorio y con puños cerrados bilateralmente. Si ocurre mientras el paciente está de pie, pueden forzar un desequilibrio en el paciente, lo que provoca una caída (ataque de caída), sufriendo a menudo el paciente una lesión. Las crisis tónicas pueden ser exacerbadas por medicamentos que conducen a un aumento de la somnolencia, como el uso agudo de benzodiazepinas en dosis altas.

Además de las crisis tónicas, existe un segundo tipo de crisis obligatoria para el diagnóstico de SLG y puede incluir cualquiera de los siguientes tipos de crisis:

1. Crisis de ausencias atípicas: suelen ser frecuentes y consisten en períodos de alteración de la consciencia. Estas crisis pueden ser difícil identificar con confiabilidad debido a su inicio y final graduales en un paciente con deterioro cognitivo subyacente.
2. Crisis atónicas: estas conducen a una pérdida abrupta del tono axial, con movimientos de cabeza o una caída repentina (ataques de caída), a menudo causando lesiones. Son frecuentes, sobre todo en niños más pequeños con SLG. Suelen ser breves, durando sólo de uno a unos pocos segundos.
3. Crisis mioclónicas: las crisis mioclónicas también son muy breves (<100 ms) y pueden provocar caídas (ataques de caída). Si se presentan crisis mioclónicas-atónicas, el diagnóstico de EMAAtS debe considerarse fuertemente.
4. Crisis focales con alteración de la consciencia: pudiendo permanecer focales o evolucionar a crisis tónico-clónicas bilaterales.
5. Crisis tónico-clónicas generalizadas.
6. Estado epiléptico no convulsivo: aproximadamente la mitad hasta las tres cuartas partes de los pacientes con SLG tienen uno o más episodios de estado epiléptico no convulsivo,

que consisten en crisis de ausencia atípicas en curso con consciencia alterada, con componentes generalizados mioclónicos y atónicos multifocales, erráticos y que se intercala con crisis tónicas breves.

7. Espasmos epilépticos.

### **5.2.5 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo es anormal, con actividad theta difusa, lentificación en rango delta, que puede ser más pronunciada focalmente, dependiendo de la etiología subyacente. Si se observan ritmos theta biparietales prominentes, se debe considerar EMAtS. Hay dos patrones interictales obligatorios para el diagnóstico de SLG:

1. Punta y onda lenta generalizada: este patrón de puntas y ondas lentas interictal se caracteriza por puntas (<70 ms) u ondas agudas (70–200 ms), seguido de ondas lentas negativas de alto voltaje (350–400 ms), que son bilateralmente sincrónicas, a menudo de predominio anterior, y ocurren a una frecuencia de  $\leq 2.5$  Hz (Figura 7A). El patrón de puntas y ondas lento es abundante y a menudo ocurre en trenes. Se puede asociar con crisis de ausencias atípicas, pero a menudo aumentan y disminuyen sin ningún correlato clínico tanto en vigilia como particularmente en el sueño. Los complejos de punta y onda lenta generalizada ( $\leq 2.5$  Hz) se presentan más frecuentemente en niños pequeños, mientras que en la adolescencia y la edad adulta hay una disminución en la frecuencia del patrón de puntas y ondas. Después de los 16 años, la mayoría de los pacientes ya no presentan el típico patrón de puntas y ondas lentas.<sup>143–145</sup>

2. Actividad rápida paroxística generalizada: este patrón consiste en brotes de actividad rápida difusa o bilateral (10 Hz o más) que a menudo se ve durante el sueño. Por lo general, son breves y duran unos pocos segundos o menos (Figura 7B). Puede observarse el patrón lento de puntas y ondas de manera focal o también multifocal. Las anomalías no son

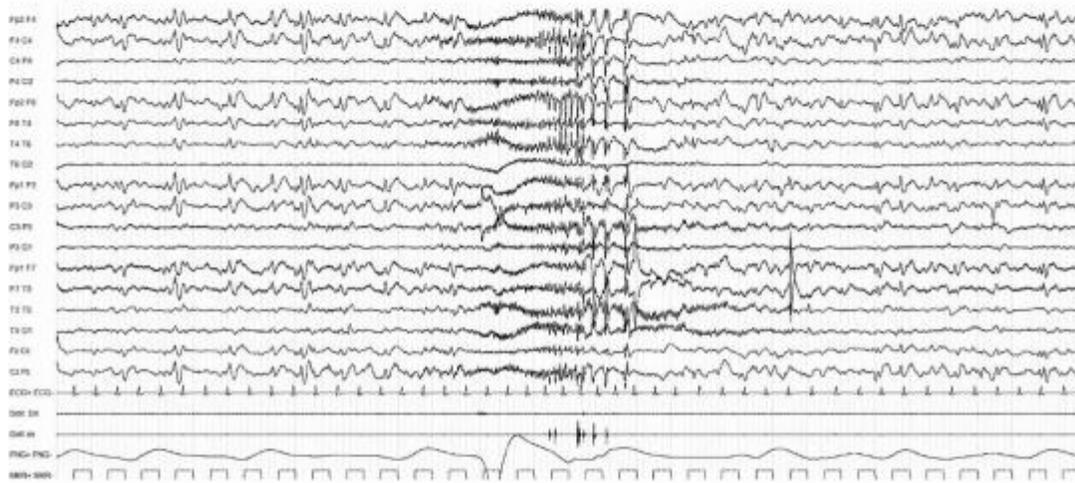
típicamente activadas por la estimulación fótica. Las crisis tónicas, que a menudo son sutiles y pueden no reconocerse por las familias, generalmente se registran en el EEG durante el sueño. El patrón de EEG de las crisis tónicas consiste en un brote de actividad rápida bilateral de 10 Hz o de frecuencia más alta con un ritmo de reclutante: una disminución difusa inicial seguida de un aumento de amplitud (Figura 7C). Los registros poligráficos durante las crisis tónicas a menudo muestran una breve apnea con contracción electromiográfica del músculo axial. A causa de estos hallazgos característicos, un registro del sueño puede ser beneficioso para distinguir SLG de otros síndromes epilépticos.

Las crisis de ausencias atípicas se asocian con complejos de punta y onda lenta (<3 Hz), aunque puede ser difícil distinguir claramente entre patrones de puntas y ondas lentos ictales e interictales.

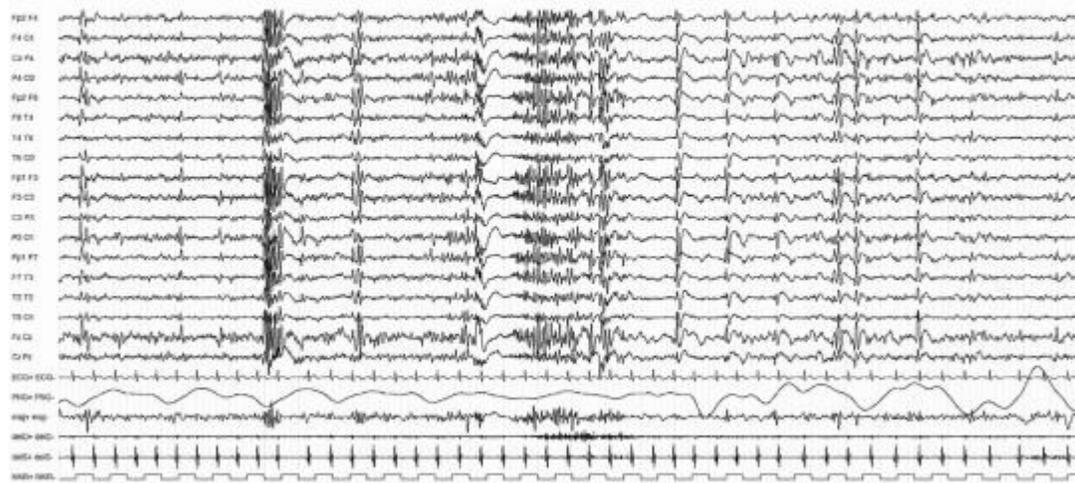
---



(A)



(B)



(C)

100  $\mu$ v |  
1 sec

**FIGURA 7.** Síndrome de Lennox Gastaut. Se demuestran registros electroencefalográficos (EEG) poligráficos ictales e interictales. (A) Se observan anomalías de punta y onda lenta generalizadas (entre 2 y 2.5Hz), que duran 8 seg, no asociadas con algún signo clínico. (B) Actividad rápida paroxística generalizada a 10Hz. Las descargas se ven durante el sueño y no se asocian con signos clínicos. (C) EEG ictal que demuestra una respuesta electrodecremental generalizada que dura 4 seg asociada con contracción tónica bilateral de los miembros superiores, consistente con una crisis tónica generalizada.

---

### 5.2.6 | Imágenes

Como las causas estructurales son la etiología más frecuente, se recomienda fuertemente realizar una IMR al inicio, ya que puede producir un impacto en la toma de decisiones de tratamiento.<sup>146</sup> Puede encontrarse una variedad de etiologías estructurales, incluyendo malformaciones corticales difusas o focales, complejo de esclerosis tuberosa, tumores o una lesión cerebral adquirida como producto de encefalopatía hipóxico–isquémica. La reinvestigación de los pacientes mayores con SLG pueden dar como resultado la identificación de etiologías estructurales pasadas por alto en imágenes previas.<sup>147</sup> La IMR también puede ser normal.

### 5.2.7 | Genética

Las variantes patogénicas en muchos genes se han asociado con las etiologías que causan SLG y por lo general son de novó en el niño.<sup>148,149</sup> Una variedad de anomalías cromosómicas y variantes del número de copias se han asociado con SLG, por lo que la microarray cromosómica es esencial. Una gama de pruebas de secuenciación de próxima generación puede ser realizada, idealmente con la secuenciación del exoma completo, o un panel de genes para epilepsia, particularmente si no se encuentra una etiología después del examen clínico y la realización de una resonancia magnética. Además, las pruebas

genéticas también deben considerarse para pacientes con alteraciones cerebrales estructurales sugestivos de un trastorno subyacente de causa genética.

### **5.2.8 | Pruebas metabólicas**

En raras ocasiones, el SLG puede deberse a un trastorno neurometabólico. Se deben considerar las pruebas metabólicas si la etiología no se logra esclarecer con estudios de imagen o genéticos.

### **5.2.9 | Diagnóstico diferencial**

Otras epilepsias:

- El síndrome de espasmos epilépticos infantiles puede progresar a SLG, y la distinción entre estos síndromes durante la transición puede ser desafiante. A diferencia de los espasmos, las crisis tónicas suelen durar más de 3 s y no ocurren agrupadas al despertar.
- EMAtS se distingue por un desarrollo normal antes del inicio de las crisis en muchos casos, las crisis mioclónicas-atónicas, y un patrón generalizado de puntas y ondas más rápido, que es típicamente > 3 Hz.
- El síndrome de Dravet se distingue por crisis hemiclónicas prolongadas desencadenadas por fiebre en el primer año de vida; las crisis tónicas (si están presentes) no ocurren hasta más tarde.
- Otros EED de inicio temprano con múltiples tipos de crisis.
- EED-SWAS o EE-SWAS están asociados con la regresión y marcada activación de anomalías epileptiformes durante el sueño, con complejos de puntas y ondas difusas casi continuas.
- El síndrome de cromosoma 20 en anillo, se asocia con epilepsia refractaria, discapacidad intelectual y anomalías del comportamiento; las crisis tónicas suelen aparecer durante el

sueño, mientras que los pacientes en vigilia experimentan con frecuencia estado epiléptico no convulsivo.

- La epilepsia del lóbulo frontal puede presentarse con crisis tónicas bilaterales, a menudo con características asimétricas. No se observa actividad lenta de punta y onda o actividad rápida paroxística generalizada.
- Los trastornos metabólicos raros pueden conducir a un fenotipo SLG.
- La enfermedad CLN2 generalmente comienza en niños con desarrollo o retraso aislado del habla. Tras el inicio de las crisis, hay un deterioro motor progresivo y cognitivo además de ataxia. El EEG muestra característicamente una respuesta fotoparoxística a 1–3 Hz.

### **5.3 | EED-SWAS y EE-SWAS (Encefalopatía epiléptica y del desarrollo con punta y onda lenta continua durante el sueño y Encefalopatía epiléptica con punta y onda lenta continua durante el sueño)**

EED-SWAS y EE-SWAS se refieren a un espectro de condiciones que se caracterizan por varias combinaciones de regresión cognitiva, del lenguaje, alteración conductual y motora asociada con una marcada activación de puntas y ondas durante el sueño. La regresión se ve dentro de semanas desde la aparición del patrón EEG. EED-SWAS y EE-SWAS comparten características clínicas similares (Tabla 10) e implicaciones de manejo. Están agrupados porque tienen implicaciones similares, y el síndrome destaca la necesidad de indagar sobre características clínicas específicas al ver a un niño, como agnosia auditiva, regresión global de las habilidades motoras y del comportamiento, y mioclonus negativo. Este síndrome pretende reemplazar síndromes anteriormente denominados como encefalopatía epiléptica con puntas y ondas continuas en el sueño y epilepsia parcial benigna atípica (síndrome de pseudo-Lennox). El síndrome de Kleffner (LKS) es un subtipo

específico de EE-SWAS, donde la regresión afecta principalmente al lenguaje, con una agnosia auditiva, y debe conservarse el epónimo utilizado para describir este síndrome (Figura 8).

**Tabla 10. Encefalopatía epiléptica y del desarrollo con punta y onda lenta continua durante el sueño y Encefalopatía epiléptica con punta y onda lenta continua durante el sueño**

|   | <b>Mandatorios</b>  | <b>Alertas</b>   | <b>Exclusiones</b>   |
|---|---|--|--|
| Crisis  |   | Crisis tónicas durante el sueño  | EspMAEos epilépticos   |
| EEG   | Anormalidades de punta y onda lenta (1.5-2Hz) durante el sueño<br>Anormalidades que son marcadamente activadas durante el sueño | Respuesta fotoparoxística a bajas frecuencias (considerar enfermedad CLN2) | Anomalías focales persistentes sin patrón de punta y onda generalizada |
| Edad de inicio  |   | > 1 y <2 años  | <1 año o > 12 años   |
| Desarrollo al inicio  | Regresión motora, conductual o cognitiva con una meseta temporalmente relacionada a SWAS en el EEG                              |  |  |
| Resultado a largo plazo   | Remisión del patrón SWAS en el sueño para la mitad de la adolescencia, aunque el EEG frecuentemente permanece anormal           |  |  |
| No se requiere una resonancia magnética para el diagnóstico, pero se realiza típicamente para excluir otras causas<br>Es mandatorio un EEG para el diagnóstico.   |   |  |  |
| Síndrome sin confirmación por laboratorio: en regiones con recursos limitados, como mínimo, se requiere un EEG interictal con el patrón característico de punta y onda lenta generalizada durante la vigilia para el diagnóstico. |   |  |  |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; IMR, resonancia magnética; N-REM movimiento oculares no rápidos; SWAS, activación de punta y onda durante el sueño.

Se debe realizar un EEG del sueño para confirmar el diagnóstico. El patrón de EEG asociado con EE-SWAS y EED-SWAS se conocía como estado epiléptico eléctrico en

sueño (ESES).<sup>11,150</sup> Históricamente, ESES se definió como una actividad epileptiforme casi constante que ocupa >85% del sueño de ondas lentas; sin embargo, los porcentajes más bajos de sueño también pueden asociarse con una regresión significativa en la capacidad cognitiva o función conductual.

EE-SWAS ahora se reconoce en pacientes con desarrollo normal preexistente con una activación complejos de punta y onda lenta (1,5–2 Hz) en el sueño de movimiento (N-REM).

La EED-SWAS ocurre en pacientes con trastornos del neurodesarrollo preexistentes y se define sobre la base de un deterioro persistente documentado de varias combinaciones de funciones cognitivas, del lenguaje, conductuales y funciones motoras concomitantes con la activación significativa de los complejos de punta y onda durante el sueño. Se necesita precaución en no sobre diagnosticar este síndrome en ausencia de una clara y regresión persistente.

Síndromes específicos de epilepsia focal, como SeLECTs y SeLEAS, u otras epilepsias focales estructurales, pueden evolucionar a EE-SWAS, ya sea transitoriamente o por un período prolongado.

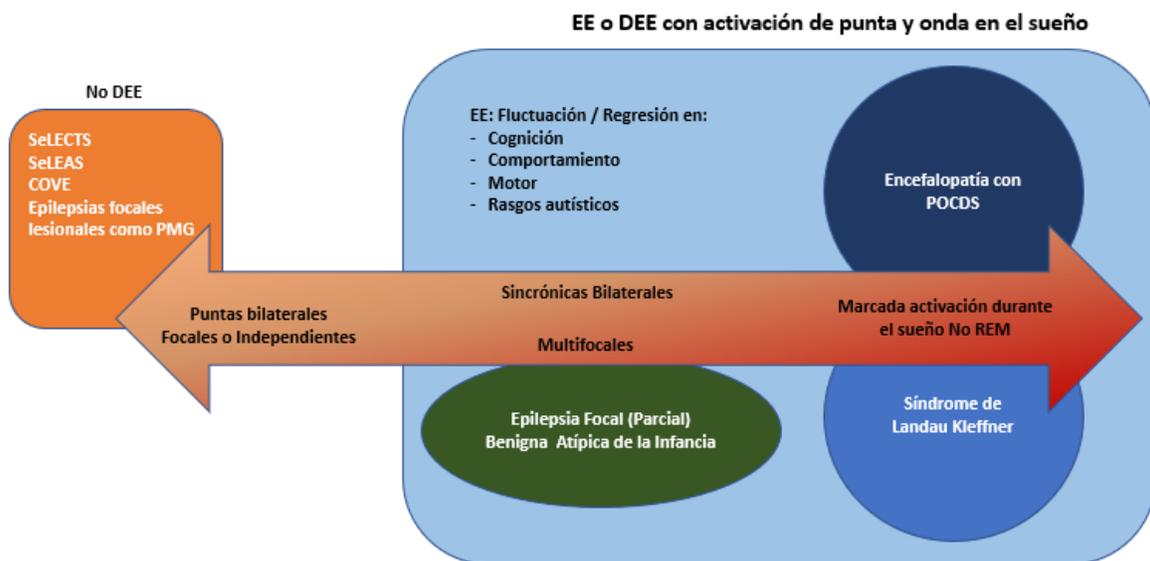
### **5.3.1 | Epidemiología**

Los EED-SWAS y EE-SWAS son raros y representan el 0,5%–0.6% de todas las presentaciones de epilepsia vistas en centros de epilepsia pediátricos terciarios.<sup>151–153</sup>

### **5.3.2 | Contexto clínico**

EED-SWAS y EE-SWAS se caracterizan por la aparición de crisis entre los 2 y los 12 años de edad (máximo = 4–5 años), el EEG demuestra activación de puntas y ondas en el sueño 1 a 2 años después del inicio de las crisis en asociación con trastornos cognitivos/regresión conductual o estancamiento. Ambos sexos se ven afectados similarmente. Los antecedentes y la historia del nacimiento suelen ser normales; sin embargo, las lesiones

cerebrales estructurales son un factor de riesgo para desarrollar EEDSWAS y EE-SWAS. Específicamente, la lesión talámica a principios de la vida<sup>154</sup> y malformaciones como la polimicrogiria perisilviana bilateral se asocian a este síndrome; por lo tanto, siempre que sea posible, se recomienda realizar neuroimagen, en particular la resonancia magnética. El examen neurológico y el nivel de desarrollo pueden ser normales o reflejar un trastorno estructural subyacente o anomalía cerebral. La regresión cognitiva, conductual o el funcionamiento psiquiátrico son los síntomas cardinales de este síndrome. Todos los dominios cognitivos pueden verse afectados, incluidos el lenguaje y la comunicación, la orientación temporo-espacial, la atención e interacción social. También puede ocurrir una regresión motora con dispraxia o características distónicas.<sup>155</sup> Se recomiendan las visitas de seguimiento con evaluación clínica, EEG y neuropsicológica. Las pruebas deben programarse al inicio y durante el seguimiento para evaluar la evolución.<sup>156</sup>



**FIGURA 8.** La encefalopatía epiléptica (EE) o encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE) con activación de punta y onda durante el sueño (SWAS) se refieren a un espectro de condiciones que son caracterizadas por varias combinaciones de regresión cognitiva, del lenguaje, comportamiento o motora asociadas con marcada

activación de punta y onda en el sueño. La regresión es observada semanas después de la aparición del patrón electroencefalográfico. Este síndrome es destinado a reemplazar los síndromes previamente denominados como Encefalopatía epiléptica con Punta y Onda Continua durante el sueño y Epilepsia Parcial Benigna Atípica (Síndrome Pseudo -Lennox). El síndrome de Landau Kleffner es un subtipo específico de EE-SWAS, en el cual la regresión afecta principalmente al lenguaje con una agnosia auditiva adquirida. Síndromes de epilepsia focal específicos, como son la epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales (SeLECTS) y la epilepsia autolimitada con crisis autonómicas (SeLEAS), u otras epilepsias focales estructurales, pueden evolucionar a EE\_SWAS, ya sea transitoriamente o por periodos prolongados. CSWS, complejos de punta y onda continuos durante el sueño, No REM, movimientos oculares no rápidos; PMG, polimicrogiria.

### **5.3.3 | Curso de la enfermedad**

Las crisis clínicas generalmente remiten alrededor de la pubertad, incluso en pacientes con una lesión estructural.<sup>157</sup> La resolución de las crisis clínicas pueden preceder, coincidir o seguir la resolución del patrón EEG.<sup>157</sup> El patrón SWAS en el EEG también resuelve, típicamente en la adolescencia.<sup>158,159</sup> Las anomalías focales pueden persistir tanto durante la vigilia como durante el sueño. Al dormir la arquitectura se normaliza con resolución de SWAS.<sup>158</sup> Típicamente se observa una mejoría neurocognitiva y conductual, con resolución del SWAS en el EEG.<sup>160</sup> Sin embargo, muchos pacientes tienen un deterioro residual, que es lo suficientemente grave como para limitar el funcionamiento independiente en aproximadamente la mitad de los pacientes.<sup>161,162</sup> La duración y la etiología de EED-SWAS y EE-SWAS son los predictores más importantes del resultado cognitivo; el riesgo de un mal resultado es mayor si está presente durante >2 años.<sup>163</sup> Los resultados más deficientes también se ven con un inicio más temprano de EED-SWAS.<sup>163</sup> Por lo tanto, el diagnóstico temprano es de suma importancia para permitir el inicio del tratamiento para mejorar el

resultado a largo plazo, incluso si algunas causas no son tratables (prevalece la etiología), y puede que no haya mejoría clínica para algunos cuando se suprime el patrón EEG. Sin embargo, los déficits residuales pueden permanecer después de la remisión de las crisis y SWAS, que puede ocurrir de meses a 7 años después del inicio.

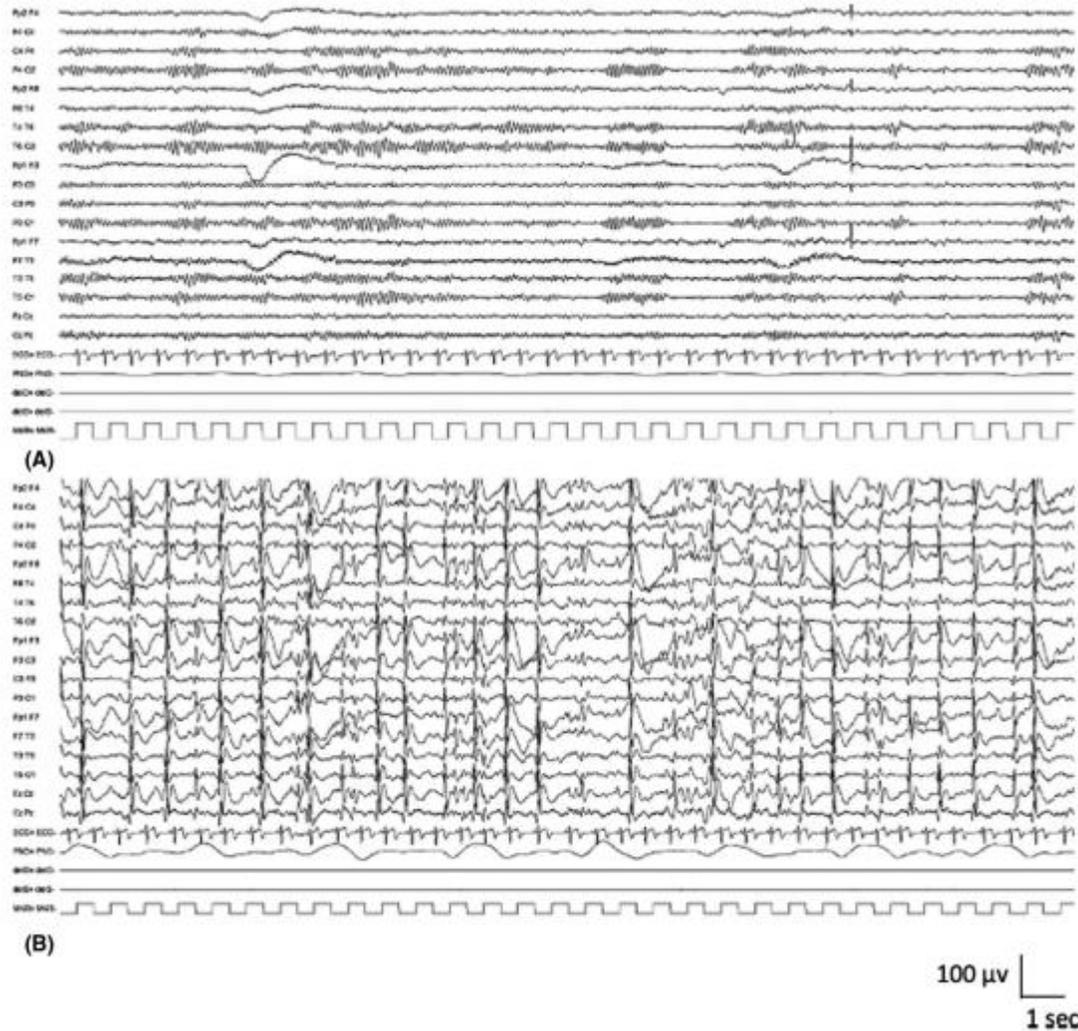
#### **5.3.4 | Crisis epilépticas**

No existe un tipo de crisis obligatoria. El tipo de crisis depende de la etiología subyacente. Además, EESWAS y EED-SWAS pueden ocurrir en pacientes que no tienen crisis epilépticas. En la mayoría de los pacientes, las crisis son infrecuentes y responden a los medicamentos durante la fase inicial entre los 2 y 5 años de edad. Estas crisis tempranas suelen ser focales motoras, con o sin alteración de la consciencia, y focal a crisis tónico-clónicas bilaterales. Las crisis suelen empeorar con la evolución con múltiples tipos de crisis. Estos incluyen crisis focales con o sin alteración de la consciencia, crisis de ausencias típicas y atípicas, crisis atónicas y crisis motoras focales con mioclonus negativo.

#### **5.3.5 | Electroencefalograma**

El patrón EEG depende de la etiología subyacente. La actividad de fondo durante la vigilia puede mostrar lentificación focal o difusa y, a menudo, involucra anomalías focales o multifocales, pero puede ser normal (Figura 9A). Las anomalías epileptiformes durante la vigilia no son continuas. En la somnolencia y el sueño, se nota la activación de la actividad epileptiforme, con complejos de punta y onda lenta (1,5-2 Hz) en el sueño N-REM. Típicamente, esta actividad también se observa en la Etapa II del sueño (Figura 9B). El SWAS suele ser difuso, pero puede ocurrir de manera más focal (típicamente frontal) o multifocal. En el sueño No REM, las anomalías se tornan menos frecuentes o pueden incluso estar ausentes. La arquitectura de sueño normal (ondas agudas de vertex, husos del sueño y complejos K) está ausente o es difícil de distinguir. Es posible que se requiera

un EEG de sueño nocturno, ya que es posible que el sueño de ondas lentas no se logre en un EEG de sueño ambulatorio. El EEG ictal se correlaciona con el tipo de crisis.



**FIGURA 9** Encefalopatía epiléptica con activación de puntas y ondas durante el sueño. Electroencefalograma poligráfico en vigilia y sueño (EEG) se muestran los registros. (A) El EEG en vigilia muestra una actividad de fondo caracterizada por un ritmo alfa de 9 a 10 Hz, con menor amplitud, actividad rápida observada sobre las regiones anteriores bilaterales. No hay anomalías epileptiformes. (B) Durante el sueño, hay continuas anomalías generalizadas de punta y onda

### 5.3.6 | Imágenes

Las neuroimágenes pueden ser normales o demostrar anomalías cerebrales estructurales que pueden ser del desarrollo (p. ej., polimicrogiria perisilviana) o adquiridas (se pueden observar anomalías talámicas).

### **5.3.7 | Genética**

Algunos casos tienen una base genética y pueden seguir una herencia monogénica o compleja. Se observan antecedentes familiares de crisis hasta en un 50 % de los pacientes con EED-SWAS o EE-SWAS.<sup>164</sup> La principal causa monogénica es GRIN2A, que codifica la subunidad alfa 2 del receptor de glutamato del receptor de N-metal-D-aspartato (NMDA).<sup>12</sup> Las variantes patogénicas están asociadas con un rango de gravedad de EED-SWAS fenotipos.<sup>13-15</sup> Estos individuos tienen una característica en el patrón de habla, que puede persistir en la vida adulta.<sup>165</sup>

### **5.3.8 | Diagnóstico diferencial**

Otros síndromes de epilepsia:

- Los SELFES pueden tener una marcada activación de anomalías epileptiformes en el sueño, pero no hay una relación temporal de regresión cognitiva o conductual con el hallazgo del EEG de SWAS.
- Las epilepsias focales estructurales pueden tener frecuentes anomalías focales que pueden activarse durante el sueño, pero no hay regresión cognitiva o conductual relacionada temporalmente con el hallazgo EEG de SWAS.
- SLG se distingue por el EEG, ya que muestra complejos prominentes de puntas y ondas lentas durante la vigilia y el sueño, y por el EEG del sueño, que demuestra actividad rápida paroxística generalizada y, a menudo crisis tónicas.

Otras condiciones:

- Los niños con trastornos del espectro autista con o sin discapacidad intelectual, pero sin regresión pueden mostrar la activación de anomalías epileptiformes durante el sueño.
- Regresión cognitiva por otras etiologías.

#### **5.4 | Síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (FIRES)**

(Anteriormente también conocido como encefalitis aguda con crisis parciales repetitivas refractarias o encefalopatía epiléptica devastadora en niños en edad escolar) es una causa de estado epiléptico refractario de nueva aparición, que ocurre predominantemente en niños y adolescentes (Tabla 11). Luego de una infección febril previa, comienza entre las 24 h y las 2 semanas, con un inicio explosivo de estado epiléptico superrefractario; puede o puede no haber fiebre al inicio del estado epiléptico.<sup>166</sup> La fase aguda, durante la cual número de crisis es muy alto, dura de 1 a 12 semanas,<sup>167</sup> y durante esta fase, la mortalidad y morbilidad son importantes. Esto es seguido por una fase crónica, donde la mayoría de los sobrevivientes presentan epilepsia multifocal resistente a los medicamentos y un grado variable de discapacidad intelectual o dificultades del aprendizaje. No se conoce la causa, pero la evidencia creciente sugiere una etiología heterogénea que resulta en una neuroinflamación fulminante no mediada por anticuerpos.<sup>168,169</sup>

##### **5.4.1 | Epidemiología**

Este es un síndrome raro, que probablemente no se reconoce, con una incidencia estimada de 1 por millón.<sup>170</sup>

##### **5.4.2 | Contexto clínico**

FIRES ocurre más comúnmente en niños en edad escolar (media = 8 años) con un rango típico de 2 a 17 años.<sup>166,169,171</sup> Es extremadamente infrecuente antes de los 2 años y puede comenzar a una edad variable, pero puede ocurrir raramente en jóvenes en edad adulta.

Ambos sexos se ven afectados, con un ligero predominio masculino.<sup>171</sup> La historia perinatal suele ser normal. Al momento de la presentación, los niños tienen un desarrollo normal, sin antecedentes de enfermedad neurológica previa, incluida la epilepsia, y tienen un tamaño de la cabeza normal.

Todos los niños tienen antecedentes de una infección febril previa, más comúnmente del tracto respiratorio superior o gastrointestinal, que ocurre entre 24 h y 2 semanas antes del inicio del estado epiléptico refractario. En el momento del inicio de las crisis, los pacientes todavía pueden estar febriles, o puede haber tenido una resolución reciente de la fiebre.

En la presentación, los pacientes están típicamente encefalopáticos y tienen crisis frecuentes a pesar de los MAE. Las anomalías focales persistentes en el examen neurológico son inusuales; se puede observar paresia de Todd, pero transitoria.

### 5.4.3 | Curso de la enfermedad

El pronóstico es variable, pero a menudo malo.<sup>171</sup> La mortalidad es aproximadamente del 10% en la fase aguda, debido a las complicaciones en cuidados intensivos como sepsis o estado epiléptico no controlado. Posterior a la fase aguda la mayoría de los niños presentan epilepsia multifocal, farmacorresistente.

Tabla 11. Síndrome de epilepsia relacionado con infección febril (FIRES)

|        | Mandatorios   | Alertas | Exclusiones  |
|--------|---|---------|--|
| Crisis | <p>Historia de enfermedad febril inespecífica en las dos semanas precedentes al inicio de las crisis</p> <p>Crisis focales o multifocales que frecuentemente evolucionan a crisis tónico clónicas bilaterales</p> <p>Las crisis progresan en frecuencia y severidad para culminar en un estado epiléptico superrefractario típicamente 2 semanas después del inicio</p> |         | Historia de epilepsia previo al inicio de los síntomas |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| EEG  | Actividad de fondo lenta con anomalías epileptiformes multifocales, crisis focales electrográficas y electroclínicas | Crisis unifocales  |   |
| Edad de inicio   |  | <2 años  | <1 año o > 30 años  |
| Desarrollo al inicio   | Encefalopatía aguda al inicio de las crisis  | Discapacidad intelectual previa al inicio de las crisis  |   |
| Examen neurológico   |  | Anormalidades al examen neurológico previas al inicio de las crisis  |   |
| Imágenes   |  |  | A la presentación, la IMR demuestra lesión epileptogénica concordante   |
| Otras pruebas  |  |  | Punción lumbar que demuestra evidencia de infección del sistema nervioso central<br>Evaluación de autoinmunidad en plasma o LCR, que demuestra anticuerpos causales |
| Resultado a largo plazo  |  | Epilepsia focal o multifocal farmacorresistente<br>Falta de dificultades de aprendizaje o discapacidad intelectual.<br>Falta de grados variables de atrofia cerebral en la IMR |   |
| Se requiere una resonancia magnética para excluir el diagnóstico de una lesión causal  |  |  |   |
| Se requiere de un EEG ictal es requerido para confirmar la frecuencia y multifocalidad de las crisis.  |  |  |   |
| Síndrome sin confirmación por laboratorio: En regiones con recursos limitados, este síndrome no puede ser diagnosticado, sin un EEG u estudios de IMR. |  |  |   |

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo, EEG, electroencefalograma; IMR, resonancia magnética

Desde el punto de vista del desarrollo, en la etapa aguda, la mayoría de los niños muestran retroceso, y en el seguimiento, en la fase crónica, la mayoría queda con diversos grados de discapacidad intelectual.<sup>171</sup> Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes tienen una cognición normal o limítrofe (a menudo, trastornos del aprendizaje), un tercio tiene discapacidad intelectual de leve a moderada y un tercio tiene discapacidad severa a profunda o se encuentran en estado vegetativo. Los peores resultados se asociaron con una duración más prolongada del coma de supresión de estallido inducido médicamente y una edad de inicio más temprana.<sup>171</sup> Los problemas de atención y comportamiento, incluida la agresión, también son comunes en los sobrevivientes. En la fase crónica, muchos pacientes tendrán evidencia de disfunción motora.

#### **5.4.4 | Crisis epilépticas**

Las crisis focales o multifocales son obligatorias para el diagnóstico y pueden evolucionar a crisis tónico-clónicas bilaterales. Los síntomas ictales comunes son desviación ocular y espasmos hemifaciales. Con progresión de las crisis en frecuencia y gravedad rápidamente para culminar en estado epiléptico superrefractario (definido como >24 h) en la fase aguda.

#### **5.4.5 | Electroencefalograma**

La actividad de fondo del EEG suele ser anormal, con lentificación y anomalías multifocales. Frecuentemente es observada actividad delta en cepillo extremo y recurrente, que consiste en un complejo beta y delta paroxístico con actividad beta de 15–18 Hz superpuesta en actividad delta de 1–3 Hz en las regiones frontal y central de la cabeza (Figura S4A,B).<sup>172</sup>

Este patrón puede modificarse por los agentes anestésicos utilizados para el tratamiento del estado epiléptico.

El monitoreo Video-EEG prolongado al momento del diagnóstico muestra un aumento gradual en la frecuencia de las crisis a lo largo de los primeros días a la semana de la enfermedad. Inicialmente, la frecuencia de crisis puede ser bajo, pero con el tiempo, se registran crisis clínicas y subclínicas multifocales frecuentes, generalmente con una frecuencia de varias por hora.<sup>172</sup> El patrón típico de crisis, consiste en una actividad focal de >10 Hz de baja a moderada amplitud, que evoluciona hacia puntas rítmicas y complejos de puntas ondas bien formadas, y la actividad ictal a menudo cambia de un hemisferio al otro. (Figura S4C).<sup>172</sup>

#### **5.4.6 | Neuroimagen**

Durante la etapa aguda, la resonancia magnética es normal en aproximadamente dos tercios de los casos. Aproximadamente un tercio puede mostrar cambios con hiperintensidades en T2 en las regiones temporales, ínsula, ganglios basales y/o tálamos bilaterales, que pueden ser sutiles. También se puede observar realce leptomeníngeo, pero no es específico de este síndrome.<sup>173</sup>

Durante la etapa crónica, la resonancia magnética suele mostrar grados variables de atrofia cerebral difusa y/o cambios de señal en los lóbulos temporales, corteza cerebral, sustancia blanca periventricular, hipocampos y ganglios basales.<sup>173</sup>

#### **5.4.7 | Genética**

No se sospecha que este trastorno sea genético y no se han identificado genes causales. Por lo general, no hay antecedentes familiares de crisis.

#### **5.4.8 | Otros estudios de laboratorio**

Se requiere un examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar infección. El LCR suele ser normal, pero puede mostrar una leve pleocitosis. Las proteínas y el lactato del LCR son normales. Las bandas oligoclonales son negativas. Una etiología inmune debe excluirse, pero en FİRES, aún no se han encontrado anticuerpos causales.<sup>169</sup> Los paneles autoinmunes de suero y LCR son negativos. Se ha informado que las quimiocinas Th1 (CXCL9, CXCL10, etc.) están predominantemente regulados al alza en el LCR, independientemente del receptor de señalización de la interleucina-1 (IL-1R).<sup>174</sup> Los estudios metabólicos no son destacables. En algunos casos, la neuroinflamación excesiva, que puede ser secundaria a la deficiencia funcional en el antagonista de IL-1R, ha sido reportado.<sup>175,176</sup>

#### **5.4.9 | Diagnóstico diferencial**

Otros síndromes de epilepsia:

- El síndrome de Dravet se distingue por su presentación predominantemente en el primer año de vida, y la historia de crisis intermitentes prolongadas con recuperación a intervalos, a diferencia de un estado epiléptico superrefractario singular con el desarrollo de morbilidad.
- La epilepsia relacionada con CDH19 se distingue por su presentación en los primeros 3 años de vida y antecedentes de un agrupamiento de crisis generalmente inducidas por fiebre. El estado epiléptico superrefractario es inusual.

Otras condiciones:

- Meningitis o encefalitis.
- Encefalopatías autoinmunes específicas como encefalitis anti-receptor NMDA.
- Encefalopatías tóxicas.
- Trastornos metabólicos como la enfermedad mitocondrial.

#### **5.5 | Síndrome de Epilepsia - Hemiconvulsión– Hemiplejia.**

El EHH es una consecuencia rara del estado epiléptico motor focal en la infancia y la primera infancia (Tabla 12). La crisis inicial en este síndrome es un estado epiléptico con crisis clónica focal que ocurre típicamente en el contexto de una enfermedad febril en niños <4 años de edad.<sup>177</sup> Los estudios neurorradiológicos en el momento del estado epiléptico muestran tumefacción edematosa unilateral del hemisferio afectado. La fase aguda es seguida por atrofia hemisférica con posterior aparición de crisis epilépticas focales, que son resistentes a los medicamentos. La mayoría de los pacientes tienen un déficit motor permanente resultante. La etiología y los mecanismos subyacentes no están esclarecidos.

### 5.5.1 | Epidemiología

La EHH es un síndrome raro y su incidencia ha disminuido marcadamente en los países con recursos durante los pasados 30 años, debido a la instauración de un tratamiento agresivo para las crisis prolongadas y el estado epiléptico.

Tabla 11. Síndrome de epilepsia de hemiconvulsión – hemiplejía

|        | Mandatorios  | Alertas | Exclusiones   |
|--------|--|---------|---|
| Crisis | El diagnóstico requiere tanto una historia de estado agudo como una de estado crónico.<br>Estado agudo: episodio de estatus epiléptico hemiclónico febril, que es seguido inmediatamente por hemiparesia permanente<br>Estado Crónico: después de un tiempo variable (usualmente < 3 años después del estatus epiléptico inicial) aparecen crisis focales unilaterales o focales a tónico- clónico bilateral |         | Hemiparesia transitoria (paresia de Todd)<br>Crisis focales motoras unilaterales que progresan en patrón de incremento durante meses o años, con el desarrollo tardío de hemiparesia progresiva (considerar encefalitis de Rasmussen) |
| EEG    | Lentificación de la actividad de fondo sobre el hemisferio afectado  |         |   |

|                         |   |   |   |
|-------------------------|---|---|---|
|                         | Anormalidades epileptiformes focales o multifocales sobre el hemisferio afectado en la fase crónica   |   |   |
| Edad de inicio          |   | >4 años   | > 6 años  |
| Desarrollo al inicio    |   | Discapacidad intelectual previa al inicio de las crisis                                     |   |
| Examen neurológico      |   | Anormalidades neurológicas focales previas al episodio inicial de estatus epiléptico febril |   |
| Imágenes                | La IMR inmediatamente después del estatus epiléptico febril (fase aguda) muestra cambios difusos en la señal, con hiperintensidad en T <sup>2</sup> y restricción en la difusión en la región subcortical del hemisferio afectado, frecuentemente con edema severo. |   | Otras causas estructurales que predisponen a estatus epiléptico focal                     |
| Otras pruebas           |   |   | Causas alternativas de hemiparesia como ACV isquémico agudo, infección intracraneal, etc. |
| Resultado a largo plazo | Epilepsia fármaco-resistente<br>Déficit focal motor permanente  |   |   |

Se requiere una resonancia magnética para el diagnóstico

No se requiere de un EEG ictal para el diagnóstico.

Síndrome en evolución: niños con hemiparesia aguda permanente que sigue a un episodio de estatus epiléptico focal convulsivo, con hallazgos mandatorios en la IMR, pero que no han progresado a la fase crónica de la enfermedad con crisis focales motoras o focales con evolución a tónico-clónica bilaterales recurrentes y farmacorresistentes, se sospecha que presentan un síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia emergente.

Síndrome sin confirmación por laboratorio: en regiones con recursos limitados, el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia puede ser presuntamente diagnosticado sin un EEG en los casos que se cumplan los criterios clínicos mandatorios y excluyentes sin presencia de alertas. Sin embargo, se requiere de estudios imagenológicos (TAC o IMR) para excluir otras causas.

Nota: Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, pero rara vez se pueden ver. Su

presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y consideración de otras condiciones.

Abreviaturas: TAC, tomografía computada, EEG, electroencefalograma; IMR, imagen de resonancia magnética

### **5.5.2 | Contexto clínico**

La edad de inicio suele ser <4 años y no hay predilección por el sexo.<sup>178,179</sup> El nacimiento y los antecedentes no contribuyen, y el desarrollo previo y el examen neurológico son normales. Los niños presentan un estado epiléptico focal prolongado con evolución a un estado epiléptico focal y luego desarrollar hemiparesia inmediata. El diagnóstico de EHH debe ser considerado cuando se observa una hemiplejía persistente después del estado epiléptico febril en un niño menor de 4 años. La afasia puede estar presente de forma aguda hasta en una cuarta parte de los casos, si el hemisferio dominante está involucrado.<sup>180</sup>

### **5.5.3 | Curso de la enfermedad**

La mayoría de los niños se quedan con un déficit motor permanente. Sin embargo, este déficit puede ser mínimo o resolverse dentro de los 12 meses en el 20%.<sup>177</sup> Si está presente, la afasia generalmente se resuelve dentro de los 2 meses<sup>180</sup> pero puede persistir.<sup>181</sup> Las crisis focales subsiguientes aparecen después de una duración variable, con un 85% con inicio de crisis dentro de los 3 años del estado epiléptico inicial.<sup>178</sup> Las crisis focales durante la fase crónica son generalmente resistentes a los medicamentos,<sup>179</sup> pero pueden ser susceptibles de tratamiento quirúrgico, como la hemisferotomía.<sup>178,182</sup> Muchos niños también quedan con grados variables de discapacidad intelectual.<sup>178</sup>

### **5.5.4 | Crisis epilépticas**

La primera crisis suele ser un estado febril clónico focal epiléptico. El componente clónico puede ser sutil. Luego se presenta un período libre de crisis después del estado focal epiléptico que puede durar de meses a años. Después de un período variable, aparecen crisis motoras focales y/o crisis tónico-clónicas focales a bilaterales, y generalmente se

convierten en resistentes a los medicamentos Las crisis pueden localizarse únicamente en el lóbulo temporal o pueden surgir de regiones extratemporales o ser multifocales.<sup>182</sup>

### **5.5.5 | Electroencefalograma**

Si se obtiene un EEG durante el estado epiléptico focal agudo, las descargas ictales se caracteriza por ondas lentas rítmicas (2-3 Hz) que suelen ser bilaterales con mayor amplitud sobre el hemisferio afectado (Figura S5A,B).<sup>178</sup> Además, sobre el hemisferio afectado, con frecuencia se observan ritmos de reclutamiento (10 Hz).<sup>178</sup> La actividad de fondo puede ser normal al inicio, pero durante la fase crónica, hay excesiva lentificación (a menudo asimétrica) y anomalías epileptiformes, que son más prominentes sobre el hemisferio afectado, pero pueden ser bilaterales.

### **5.5.6 | Imágenes**

La resonancia magnética realizada inmediatamente después del estado epiléptico demuestra anomalías difusas de la señal hemisférica con hiperintensidad en T2 y difusión restringida, predominantemente de la sustancia blanca subcortical del hemisferio afectado.<sup>183</sup> El edema del hemisferio afectado puede ser grave, lo que lleva a un efecto de masa y una posible herniación (Figura S5C-F).<sup>178</sup> Si se realiza una espectroscopia por resonancia magnética, esta demuestra una disminución de N-acetil aspartato y aumento leve de lactato en el hemisferio afectado.

Hacia los días 8 a 15 después del estado epiléptico, el edema citotóxico disminuye, con normalización de la difusión aparente en las imágenes e hiperintensidad en la secuencia T2 en curso, con pérdida de volumen en su evolución. Después de 1 mes, la atrofia del hemisferio cerebral afectado es claramente evidente. La esclerosis del hipocampo también se observa con frecuencia (Figura S5G-J).<sup>182</sup>

### **5.5.7 | Genética y otras pruebas**

Las pruebas genéticas y la evaluación de trastornos de la coagulación, metabólicos, infecciosos e inmunitarios suelen ser normales.<sup>178,184</sup>

### **5.5.8 | Diagnóstico diferencial**

Otros síndromes de epilepsia:

- El síndrome de Dravet se presenta en la infancia con crisis hemiclónicas en el contexto de una enfermedad febril, lo que puede resultar en una paresia transitoria de Todd. Sin embargo, este déficit se resuelve y las anomalías típicas de la resonancia magnética de EHH no están presentes en este caso.
- El síndrome de Sturge-Weber puede presentarse clínicamente con estado epiléptico motor focal, pero las lesiones cutáneas y la resonancia magnética que muestran las características típicas de este síndrome deberían sugerir el diagnóstico.
- El síndrome de Rasmussen se presenta con crisis focales motoras unilaterales, pero la progresión es mucho más lenta, y el estado epiléptico focal se observa más adelante en la evolución y es una característica más persistente cuando ocurre. La resonancia magnética puede ser normal al inicio de las crisis o mostrar atrofia insular leve, pero evoluciona a cambios focales en la sustancia blanca y atrofia hemisférica meses o años después.
- Estado epiléptico febril focal o estado epiléptico focal debido a otras etiologías puede ser seguido por paresia de Todd, que típicamente se resuelve dentro de las 24 h siguientes.

Otras condiciones:

- Meningitis y encefalitis.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico.
- Enfermedad mitocondrial relacionada con polimerasa gamma o MELAS

## **DISCUSION**

Aunque no todos los niños con epilepsia pueden clasificarse dentro de un síndrome de epilepsia específico, la identificación de un síndrome puede proporcionar orientación sobre el manejo y el pronóstico. Se necesita un enfoque electroclínico, que combine una historia clínica detallada y un registro de EEG, para llegar al diagnóstico de un síndrome. La mayoría de los síndromes descritos anteriormente tienen un tipo o tipos de crisis obligatorias y, a menudo, características EEG interictales obligatorias. Una hipótesis diagnóstica es crucial para asegurar estudios de EEG adecuados, incluyendo tanto la vigilia como el sueño; su registro es muy útil para sustentar el diagnóstico del síndrome. Se requiere un EEG de sueño para identificar patrones de EEG obligatorios en algunos síndromes, como SLG, EED-SWAS y EE-SWAS. Además, la semiología detallada de las crisis basada en la historia es adecuada para diagnosticar muchos tipos de crisis sin obtener un registro ictal. Sin embargo, para establecer el o los tipos de crisis en ciertos síndromes, se requiere de un registro de EEG ictal para el diagnóstico. Por ejemplo, no es fácil identificar un determinado tipo de crisis para un "ataque de caída" basado solo en el historial. Incluso el uso de grabaciones de video caseros, que sin duda son útiles en muchos casos, no siempre puede confirmar un tipo de ataque definitivo. Con base en la hipótesis diagnóstica, un tipo específico de EEG (privación de sueño, video-EEG) puede ser necesario para confirmar un diagnóstico de un síndrome.

En muchos casos, pero no en todos, la identificación del síndrome informa la etiología probable. Esto permite a los médicos iniciar las investigaciones de mayor rendimiento para minimizar las molestias e investigaciones invasivas para el paciente, y llegar a un diagnóstico específico, de la manera más rentable. Las comorbilidades específicas también se correlacionan fuertemente con el síndrome específico y, por lo tanto, la identificación de un síndrome de epilepsia puede ayudar en su reconocimiento y tratamiento temprano. En

el contexto de un síndrome de epilepsia específico, la aparición de comorbilidades es de suma importancia, ya que pueden ser responsables de una mayor carga para el paciente que las mismas crisis epilépticas. Cada vez más, se identifican terapias de precisión dirigidas a etiologías específicas, y los ensayos clínicos recientes en epilepsia están dirigidos a síndromes específicos. Mientras que algunos síndromes están altamente correlacionados con etiologías específicas, otras se asocian a diversos grupos de etiologías. A pesar de que los síndromes electroclínicos de la epilepsia son bien reconocidos, la evolución y el resultado siguen siendo a menudo un desafío para predecir con precisión y, a menudo, dependen de la etiología subyacente. Con los rápidos avances en genética, inmunología e imagenología, es probable que se identificarán más síndromes etiológicos específicos, y podría ser posible predecir qué pacientes responden mejor a un tratamiento específico, o identificar una terapia específica o novedosa basada en los genes causantes o en la vía responsable del trastorno. El uso de terapias que se dirigen al proceso neurobiológico subyacente que conduce a la epileptogénesis podrá mejorar significativamente las comorbilidades, así como las crisis epilépticas.

Además, es bien sabido que MAE específicos pueden exacerbar ciertas condiciones, como los agentes del canal de sodio para muchos de las IGE. Además, algunos MAE es más probable que sean efectivos para varios tipos de crisis, como crisis de ausencias y crisis tónico-clónicas generalizadas. Por lo tanto, la identificación temprana del síndrome permitirá la selección de la terapia óptima, que probablemente conducirá al control temprano de las crisis epilépticas y a la prevención de otros tipos de crisis que pueden evolucionar hacia un síndrome específico.

La definición precisa del síndrome a menudo informará la historia natural y la probabilidad de remisión. Algunos síndromes son autolimitados en el tiempo. En este caso, podemos brindar tranquilidad a las familias sobre el resultado favorable a largo plazo, y también puede evitar el uso excesivamente prolongado de medicamentos crónicos, así como realizar pruebas diagnósticas o tratamientos innecesarios. Por el contrario, otros síndromes tienen un resultado mucho más pobre, como el SLG, EHH o FIRES. En ellos, entendemos desde su inicio que la evolución será desfavorable, con crisis típicamente resistentes a los medicamentos y de por vida, así como secuelas adversas en el neurodesarrollo. En tales casos, se puede emprender un enfoque de tratamiento más agresivo, con revisión regular, para intentar mejorar la función general y los resultados de calidad de vida. Sin embargo, debería reconocerse que las opciones de tratamiento para estos síndromes son a menudo limitadas, la elección de la más adecuada la medicación no siempre está clara a partir de los estudios realizados hasta la fecha, y la politerapia podría aumentar el riesgo de eventos adversos o en algunos casos, causar un agravamiento de las crisis epilépticas. Muchos pacientes con estos síndromes podrían beneficiarse de la participación en futuros ensayos clínicos de nuevos medicamentos. Algunos síndromes no caen claramente en una epilepsia autolimitada o EED, sino que podrían tener una evolución incierta: EMA, EEM, EMAtS y EE-SWAS. El resultado es variable, tanto en términos de remisión de las crisis como de desarrollo cognitivo y comorbilidades psiquiátricas. En estas últimas condiciones, no hay un espectro de severidad; los pacientes pueden presentar o evolucionar a una discapacidad intelectual que va de leve a severa, con grados variables de deterioro neurológico. A veces, incluso si las crisis remiten, las secuelas neurológicas persistirán.

Como se describió anteriormente, algunos síndromes pueden evolucionar a otro síndrome con el tiempo, como SeLEAS a SeLECTS, y SeLECTS a EE-SWAS. Esto plantea la cuestión de los posibles vínculos neurobiológicos entre estos síndromes. Hasta la fecha, no está claro por qué la mayoría de los niños tienen un solo síndrome, mientras que otros evolucionan. Tal evolución es probable que se deba a factores neurobiológicos subyacentes.

A medida que las investigaciones futuras proporcionen información sobre los factores subyacentes a la etiología, podemos ser capaces de distinguir con mayor precisión los pacientes que no mostrarán progresión de un síndrome a otro. Tales percepciones modificarán los enfoques terapéuticos desde el inicio de su epilepsia. La identificación de biomarcadores puede permitir la intervención para prevenir tal evolución.

Los cambios nosológicos más significativos en los síndromes infantiles se encuentran en los SELFES, que antiguamente eran conocidas como epilepsias focales “benignas” o “idiopáticas”, y EED-SWAS o EE-SWAS, que antes se conocía por los términos LKS, ESES y encefalopatía epiléptica con puntas y ondas continuas durante el sueño. Se eligió la nomenclatura “SeLFE” para reflejar las características clave de la historia natural y el fenotipo clínico. El término "benigno" es inapropiado, ya que muchos niños tienen comorbilidades cognitivas y psiquiátricas asociadas. Para cada síndrome, la nomenclatura utilizada refleja las principales características fenotípicas, como puntas centrotemporales en SeLECTs, crisis autonómicas en SeLEAS, semiología occipital y hallazgos EEG en COVE, y crisis sensoriales visuales focales fotoinducidas y predisposición genética en POLE. Del mismo modo, los términos EED-SWAS y EE-SWAS comprenden los dos componentes esenciales, la regresión cognitiva y el patrón EEG característico.

Elegimos mantener el término SLG por varias razones. El más importante, es que el término SLG es crucial para permitir a los pacientes adquirir los múltiples apoyos, incluidas las terapias médicas y de apoyo a la discapacidad que requieren a diario.

Reemplazar este término daría lugar a una caducidad en los servicios que estos pacientes requieren críticamente. Además, el síndrome comprende múltiples tipos de crisis y etiologías, que son un desafío para capturar en un nombre sucinto. Nuestra esperanza es que, usando un lenguaje más claro, con términos que expresen directamente la semiología de las crisis epilépticas que son consistentes con la clasificación de epilepsia y crisis de 2017, facilitará tanto el reconocimiento como los diagnósticos precisos, por profesionales de la salud y familias que cuidan niños con epilepsia. Las definiciones de los síndromes de epilepsia proporcionadas en este documento requerirán validación en estudios longitudinales y pueden perfeccionarse aún más a medida que se publiquen nuevos datos con el tiempo. El trabajo futuro puede ampliar las definiciones de más síndromes de epilepsia de etiología específica. Este puede ayudar al reconocimiento clínico más temprano de algunas etiologías que pueden beneficiarse de un tratamiento dirigido inmediato.

## **RECONOCIMIENTOS**

Agradecemos los aportes de los siguientes personas ajenas a nuestro grupo de trabajo sobre Nosología y Definiciones que ayudó con los Paneles Delphi: Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmed Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalviainen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava,

Kurupath Radakishnan, Eliane Roulet-Perez, Loreto Rios, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, José Serratosa, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, y Dong Zhou.

S.L.M. es el Charles Frost Chair en Neurocirugía y Neurología y reconoce el apoyo de la subvención de los Institutos Nacionales de Salud (U54 NS100064 y NS43209), Departamento de Defensa de EE.UU. (W81XWH-18-1-0612), las fundaciones de la Familia Heffer y la Familia Segal, y las familias Abbe Goldstein/Joshua Lurie y familia de Laurie Marsh/Dan Levitz. La investigación de R.P. es patrocinada por el Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR), Centro de Investigación Biomédica en Great Ormond Street Hospital, Centro de Investigación Biomédica de Cambridge, el NIHR, y el Evelyn Trust. Las opiniones expresadas son las de los autores y no necesariamente los de los financiadores.

### **CONFLICTOS DE INTERES**

N. S. ha sido miembro de juntas asesoras científicas de GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus y Takeda; han recibido honorarios como conferencistas de Eisai, BioMarin, LivaNova, y Sanofi; y han servido como investigadores para Zogenix, Marinus, BioMarin, UCB, y Roche. E.C.W. ha servido como consultor pagado para Encoded Therapeutics y BioMarin. Ella es la editora en jefe de Epilepsy.com. IES se ha desempeñado como asesor científico para UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics, y productos farmacéuticos de xenón; ha recibido honorarios como conferencista de GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, y Eisai; ha recibido financiación para viajes de UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, BioMarin, y Eisai; ha servido como investigador para Zogenix, Zynerba, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, y Marinus; y ha consultado para Zynerba Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid.

### **REFERENCIAS**

1. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer I. Classification and definition of epilepsy syndromes with onset in adolescents, adults, and at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
2. Hirsch E, French J, Scheffer I, Zuberi S, Trinkka E, Specchio N. Definition of the idiopathic generalized epilepsy syndromes: position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.

3. Caraballo RH, Sologuestua A, Grañana N, Adi JN, Cersósimo RO, Mazza E, et al. Idiopathic occipital and absence epilepsies appearing in the same children. *Pediatr Neurol.* 2004;30(1):24–8.
4. Verrotti A, D’Alonzo R, Rinaldi VE, Casciato S, D’Aniello A, Di Gennaro G. Childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes: a narrative review analysis. *World J Pediatr.* 2017;13(2):106–11.
5. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LCL, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2011;95(1–2): 110–8.
6. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117–23.
7. Wirrell E, Nabbout R, Scheffer I, Alsaadi T, Bogacz A. Methodology for classification and definition of epilepsy síndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* In press.
8. Bureau M, Genton P, Dravet C, Antonio D-E, Guerrini R, Alberto TC. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Antonio D-E, Guerrini R, Alberto TC, et al., editors. *Epileptic síndromes of infancy, childhood and adolescence.* 6th ed. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2019.
9. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52(4):738–45.
10. Berg AT, Rychlik K, Levy SR, Testa FM. Complete remission of childhood-onset epilepsy: stability and prediction over two decades. *Brain.* 2014;137(12):3213–22.
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia.* 2010;51(4):676–85.
12. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepetowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord.* 2019;21(S1):41–7.
13. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet.* 2013;45(9):1067–72.
14. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet.* 2013;45(9):1061–6.
15. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC, O’Roak BJ, Lozovaya N, Bruneau N, et al. GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet.* 2013;45(9):1073–6.
16. Demirbilek V, Bureau M, Cokar O, Panayiotopoulos CP. Self-limited focal epilepsies in childhood. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Guerrini R,

- Tassinari C, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy childhood and adolescence*. 6th ed. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2019. p. 219–60.
17. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(9):2264–86.
  18. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain*. 2008;131(9):2287–94.
  19. Loiseau P, Beaussart M. The seizures of benign childhood epilepsy with Rolandic paroxysmal discharges. *Epilepsia*. 1973;14(4):381–9.
  20. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Caraballo R, Fontana E, Colamaria V, Zullini E, et al. Sleep and benign partial epilepsies of childhood: EEG and evoked potentials study. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;2:83–96.
  21. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, et al. Idiopathic focal epilepsies: the “lost tribe”. *Epileptic Disord*. 2016;18(3):252–88.
  22. Vears DF, Tsai M-H, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2012;53(2):319–24.
  23. Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977 to 1985. *Epilepsia*. 1996;37(1):19–23.
  24. Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57:66–9.
  25. Astradsson A, Olafsson E, Ludvigsson P, Bjorgvinsson H, Hauser WA. Rolandic Epilepsy: an incidence study in Iceland. *Epilepsia*. 1998;39(8):884–6.
  26. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445–52.
  27. Beaussart M. Benign epilepsy of children with Rolandic (centro-temporal)paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. *Epilepsia*. 1972;13(6):795–811.
  28. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):107–13.
  29. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos syndrome: a prospective study of 192 patients. *Epilepsia*. 2007;48(6):1054–61.
  30. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci*. 2011;304(1–2): 71–4.
  31. Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology*. 1997;48(2):430–7.
  32. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2010;19(1):12–6.

33. Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): focusing on executive functions. *Epilepsy Behav.* 2016;54:71–9.
34. Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. *Epileptic Disord.* 2000;2(Suppl 1):S59–61. 35.
35. Camfield PR, Camfield CS. What happens to children with epilepsy when they become adults? Some facts and opinions. *Pediatr Neurol.* 2014;51(1):17–23.
36. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics.* 2012;130(3):e501–6.
37. Wirrell EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign Rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol.* 1995;10(6):455–8.
38. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, LaRoche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American clinical neurophysiology society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(1):1–29.
39. Panayiotopoulos CP. Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(4):536–40.
40. Deonna TR, Roulet Perez E, de Tiege X, Van Bogaert P. The epilepsy aphasia spectrum: from Landau-Kleffner syndrome to Rolandic epilepsy. Chichester, UK: Wiley; 2017.
41. De MP, Tassinari CA. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia.* 1981;22(5):569–75.
42. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Berkovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: a new syndrome with anticipation. *Ann Neurol.* 1995;38(4):633–42.
43. Capovilla G, Beccaria F, Bianchi A, Canevini MP, Giordano L, Gobbi G, et al. Ictal EEG patterns in epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain Dev.* 2011;33(4):301–9.
44. Alving J, Fabricius M, Rosenzweig I, Beniczky S. Ictal source imaging and electroclinical correlation in self-limited epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure.* 2017;52:7–10.
45. Saint-Martin AD, Carcangiu R, Arzimanoglou A, Massa R, Thomas P, Motte J, et al. Semiology of typical and atypical Rolandic epilepsy: a video-EEG analysis. *Epileptic Disord.* 2001;3(4):173–82.
46. Gelisse P, Corda D, Raybaud C, Dravet C, Bureau M, Genton P. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2003;44(3):372–8.
47. Jabbari K, Bobbili DR, Lal D, Reinthaler EM, Schubert J, Wolking S, et al. Rare gene deletions in genetic generalized and Rolandic epilepsies. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202022.
48. Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2002; 44(11): 724–8.

49. Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Bernardina BD, Tassinari CA, et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia*. 1999;40(8):1092–9.
50. Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Fejerman N, et al. Autonomic status epilepticus in Panayiotopoulos syndrome and other childhood and adult epilepsies: a consensus view. *Epilepsia*. 2007;48(6):1165–72.
51. Specchio N, Trivisano M, Di Ciommo V, Cappelletti S, Masciarelli G, Volkov J, et al. Panayiotopoulos syndrome: a clinical, EEG, and neuropsychological study of 93 consecutive patients. *Epilepsia*. 2010;51(10):2098–107.
52. Panayiotopoulos CP. Vomiting as an ictal manifestation of epileptic seizures and syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1448–51.
53. Okanishi T, Maegaki Y, Ohno K, Togari H. Underlying neurologic disorders and recurrence rates of status epilepticus in childhood. *Brain Dev*. 2008;30(10):624–8.
54. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epileptic syndrome. Eastleigh, England: John Libbey & Company; 2002.
55. Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia*. 2003;44(1):81–8.
56. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol*. 2008;23(8):878–82.
57. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48(3):236–40.
58. Specchio N, Trivisano M, Claps D, Battaglia D, Fusco L, Vigeveno F. Documentation of autonomic seizures and autonomic status epilepticus with ictal EEG in Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):383–93.
59. Grosso S, Orrico A, Galli L, Di Bartolo R, Sorrentino V, Balestri P. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. *Neurology*. 2007;69(6):609–11.
60. Livingston JH, Cross JH, Mclellan A, Birch R, Zuberi SM. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. *J Child Neurol*. 2009;24(4):503–8.
61. Martín del Valle F, Díaz Negrillo A, Ares Mateos G, Sanz Santaefemia FJ, Del Rosal Rabes T, González-Valcárcel Sánchez-Puelles FJ. Panayiotopoulos syndrome: probable genetic origin, but not in SCN1A. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15(2):155–7.
62. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr*. 1982;13(1):13–22.
63. Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47–81.
64. Verrotti A, Laino D, Rinaldi VE, Suppiej A, Giordano L, Toldo I, et al. Clinical dissection of childhood occipital epilepsy of Gastaut and prognostic implication. *Eur J Neurol*. 2016;23(2):241–6.

65. Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey & Company; 1992. p. 201–17.
66. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288–97.
67. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. *J Child Neurol*. 2009;24(12):1536–42.
68. Thomas P, Arzimanoglou A, Aicardi J. Benign idiopathic occipital epilepsy: report of a case of the late (Gastaut) type [corrected]. *Epileptic Disord*. 2003;5(1):57–9.
69. Ferrari-Marinho T, Macedo EF, Costa Neves RS, Costa LV, Tudesco ISS, Carvalho KC, et al. Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15(1):80–3.
70. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Late-onset, “Gastaut type”, childhood occipital epilepsy: an unusual evolution. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):341–6.
71. Wakamoto H, Nagao H, Fukuda M, Watanabe S, Motoki T, Ohmori H, et al. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: report of 12 patients. *Pediatr Neurol*. 2011;44(3):183–6.
72. Tsai M-L, Lo H-Y, Chaou W-T. Clinical and electroencephalographic findings in early and late onset benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. *Brain Dev*. 2001;23(6):401–5.
73. Adcock JE, Panayiotopoulos CP. Occipital lobe seizures and epilepsies. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29(5):397–407.
74. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Bonanni P, Ferrari AR, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(9):883–91.
75. Koutroumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):275–86.
76. Parmeggiani L, Guerrini R. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. In: Panayiotopoulos CP, editor. *Atlas of epilepsies*. London, UK: Springer; 2010. p. 1077–80.
77. Ricci S, Vigeveno F, Manfredi M, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Epilepsy provoked by television and video games: safety of 100-Hz screens. *Neurology*. 1998;50(3):790–3.
78. Walker MC, Smith SJM, Sisodiya SM, Shorvon SD. Case of simple partial status epilepticus in occipital lobe epilepsy misdiagnosed as migraine: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging characteristics. *Epilepsia*. 1995 ;36(12):1233–6.
79. Taylor I. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain*. 2004;127(8):1878–86.
80. Taylor I, Berkovic SF, Scheffer IE. Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity. *Neurology*. 2013;80(14):1322–9.

81. Gómez-Porro P, Serrano AA, Toledano R, García-Morales I, Gil-Nagel A. Genetic (idiopathic) generalized epilepsy with occipital semiology. *Epileptic Disord.* 2018;20(5):434–9.
82. Brinciotti M, Trasatti G, Pelliccia A, Matricardi M. Pattern-sensitive epilepsy: genetic aspects in two families. *Epilepsia.* 1992;33(1):88–92.
83. Destina Yalçin A, Kaymaz A, Forta H. Reflex occipital lobe epilepsy. *Seizure.* 2000;9(6):436–41.
84. Guerrini R, Bonanni P, Parmeggiani L, Belmonte A. Adolescent onset of idiopathic photosensitive occipital epilepsy after remission of benign rolandic epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38(7):777–81.
85. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012;72(5):807–15.
86. Ames FR, Saffer D. The sunflower syndrome. A new look at “self-induced” photosensitive epilepsy. *J Neurol Sci.* 1983;59(1):1–11.
87. Baumer FM, Porter BE. Clinical and electrographic features of sunflower syndrome. *Epilepsy Res.* 2018;142:58–63.
88. Wang X-L, Bao J-X, Liang-Shi, Tie-Ma, Deng Y-C, Zhao G, et al. Jeavons syndrome in China. *Epilepsy Behav.* 2014;32:64–71.
89. Giannakodimos S, Panayiotopoulos CP. Eyelid myoclonia with absences in adults: a clinical and video-EEG study. *Epilepsia.* 1996;37(1):36–44.
90. Covanis A. Eyelid myoclonia and absence. *Adv Neurol.* 2005;95:185–96.
91. Appleton RE, Panayiotopoulos CP, Acomb BA, Beirne M. Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993;56(12):1312–6.
92. Smith KM, Youssef PE, Wirrell EC, Nickels KC, Payne ET, Britton JW, et al. Jeavons syndrome: clinical features and response to treatment. *Pediatr Neurol.* 2018;86:46–51.
93. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(Suppl 9):57–66.
94. Striano S, Striano P, Nocerino C, Boccella P, Bilo L, Meo R, et al. Eyelid myoclonia with absences: an overlooked epileptic syndrome? *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 2002;32(5):287–96.
95. Camfield CS, Camfield PR, Sadler M, Rahey S, Farrell K, Chayasirisobbon S, et al. Paroxysmal eyelid movements: a confusing feature of generalized photosensitive epilepsy. *Neurology.* 2004;63(1):40–2.
96. Belcastro V, Striano P. Self-induction seizures in sunflower epilepsy: a video-EEG report. *Epileptic Disord.* 2014;16(1):93–5.
97. Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia.* 2009;50:15–9.
98. Singhi PD, Bansal D. Self induced photosensitive epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2004;71(7):649–51.

99. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53(12):2141–8.
100. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53(1):16–24.
101. Capovilla G, Striano P, Gambardella A, Beccaria F, Hirsch E, Casellato S, et al. Eyelid fluttering, typical EEG pattern, and impaired intellectual function: a homogeneous epileptic condition among the patients presenting with eyelid myoclonia. *Epilepsia*. 2009;50(6):1536–41.
102. Thomas RH, Zhang LM, Carvill GL, Archer JS, Heavin SB, Mandelstam SA, et al. CHD2 myoclonic encephalopathy is frequently associated with self-induced seizures. *Neurology*. 2015;84(9):951–8.
103. Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, Mei D, Montomoli M, Xie H, et al. SYNGAP1 encephalopathy. *Neurology*. 2019;92(2):e96–107.
104. Stamberger H, Hammer TB, Gardella E, Vlaskamp DRM, Bertelsen B, Mandelstam S, et al. NEXMIF encephalopathy: an X-linked disorder with male and female phenotypic patterns. *Genet Med*. 2021;23(2):363–73.
105. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005; 27(3):178–84.
106. Genton P, Bureau M. Epilepsy with myoclonic absences. *CNS Drugs*. 2006;20(11):911–6.
107. Zanzmera P, Menon RN, Karkare K, Soni H, Jagtap S, Radhakrishnan A. Epilepsy with myoclonic absences: electroclinical characteristics in a distinctive pediatric epilepsy phenotype. *Epilepsy Behav*. 2016;64:242–7.
108. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures with complex gestural automatisms. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(3):532–5.
109. Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes. *Epilepsia*. 1998;39(6):660–3.
110. Myers KA, Scheffer IE. Myoclonic absence seizures in Dravet syndrome. *Pediatr Neurol*. 2017;70:67–9.
111. Bahi-Buisson N, El Sabbagh S, Soufflet C, Escande F, Boddaert N, Valayannopoulos V, et al. Myoclonic absence epilepsy with photosensitivity and a gain of function mutation in glutamate dehydrogenase. *Seizure*. 2008;17(7):658–64.
112. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
113. Specchio N, Curatolo P. Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. *Brain*. 2021;144(1):32–43.
114. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1992;6:163–8.
115. Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52(11):988–93.
116. Tang S, Pal DK. Dissecting the genetic basis of myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(8):1303–13.

117. Doose H, Gerken H, Leonhardt R, Völzke E, Völz C. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal 1—clinical and genetic investigations. *Neuropediatrics*. 1970;2(1):59–78.
118. Neubauer BA, Hahn A, Doose H, Tuxhorn I. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—definition, course, nosography, and genetics. *Adv Neurol*. 2005;95:147–55.
119. Kilaru S, Bergqvist AGC. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the Children’s Hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48(9):1703–7.
120. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru M, Dellatolas G, Dulac O. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res*. 1999;36(1):15–29.
121. Joshi C, Nickels K, Demarest S, Eltze C, Cross JH, Wirrell E. Results of an international Delphi consensus in epilepsy with myoclonic atonic seizures/Doose syndrome. *Seizure*. 2021;85:12–8.
122. Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics*. 2002;33(3):122–32.
123. Trivisano M, Specchio N, Cappelletti S, Di Ciommo V, Claps D, Specchio LM, et al. Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Res*. 2011;97(1–2): 133–41.
124. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol*. 2013;48(5):355–62.
125. Eschbach K, Moss A, Joshi C, Angione K, Smith G, Dempsey A, et al. Diagnosis switching and outcomes in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res*. 2018;147:95–101.
126. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood—nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol*. 2005;95:157–74.
127. Nabbout R. Absence of mutations in major GEFS+ genes in myoclonic astatic epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003;56(2–3): 127–33.
128. Scheffer I. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*. 1997;120(3):479–90.
129. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 1999;45(1):75–81.
130. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel  $\alpha$ 1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):859–65.
131. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>+</sup>-channel $\beta$ 1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet*. 1998;19(4):366–70.

132. Wolff M, Johannesen KM, Hedrich UBS, Masnada S, Rubboli G, Gardella E, et al. Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A-related disorders. *Brain*. 2017;140(5):1316–36.
133. Schubert J, Siekierska A, Langlois M, May P, Huneau C, Becker F, et al. Mutations in STX1B, encoding a presynaptic protein, cause fever-associated epilepsy syndromes. *Nat Genet*. 2014;46(12):1327–32.
134. Carvill G, McMahon J, Schneider A, Zemel M, Myers C, Saykally J, et al. Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Am J Hum Genet*. 2015;96(5):808–15.
135. Routier L, Verny F, Barcia G, Chemaly N, Desguerre I, Colleaux L, et al. Exome sequencing findings in 27 patients with myoclonic-atonic epilepsy: is there a major genetic factor? *Clin Genet*. 2019;96(3):254–60.
136. Warren AEL, Harvey AS, Vogrin SJ, Bailey C, Davidson A, Jackson GD, et al. The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2019;93(3):e215–26.
137. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, editor. *Handbook of clinical neurology: the epilepsies*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2000. p. 211–22.
138. Berg AT, Levy SR, Testa FM. Evolution and course of early life developmental encephalopathic epilepsies: focus on Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(11):2096–105.
139. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*. 2000;41(4):395–9.
140. Vignoli A, Oggioni G, De Maria G, Peron A, Savini MN, Zambrelli E, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: long-term clinical follow-up of 38 patients and analysis of their recorded seizures. *Epilepsy Behav*. 2017;77:73–8.
141. Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord*. 2011;13(S1):15–26.
142. Kim HJ, Kim HD, Lee JS, Heo K, Kim D-S, Kang H-C. Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Res*. 2015;110:10–9.
143. Ferlazzo E, Nikaronova M, Italiano D, Bureau M, Dravet C, Calarese T, et al. Lennox-Gastaut syndrome in adulthood: clinical and EEG features. *Epilepsy Res*. 2010;89(2–3): 271–7.
144. Ohtsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Ohtahara S. Long-term prognosis of the Lennox-Gastaut syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1990;44(2):257–64.
145. Hughes JR, Patil VK. Long term electro-clinical changes in the Lennox-Gastaut syndrome before, during, and after the slow spike-wave pattern. *Clin Electroencephalogr*. 2002;33(1):1–7.
146. Lee YJ, Kang H-C, Lee JS, Kim SH, Kim D-S, Shim K-W, et al. Resective pediatric epilepsy surgery in Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatrics*. 2010;125(1):e58–66.
147. Pillay N, Archer JS, Badawy RAB, Flanagan DF, Berkovic SF, Jackson G. Networks underlying paroxysmal fast activity and slow spike and wave in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2013;81(7):665–73.

148. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217–21.
149. Asadi-Pooya AA. Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2018;39(3):403–14.
150. Fernández IS, Chapman KE, Peters JM, Kothare SV, Nordli DR, Jensen FE, et al. The Tower of Babel: survey on concepts and terminology in electrical status epilepticus in sleep and continuous spikes and waves during sleep in North America. *Epilepsia*. 2013;54(4):741–50.
151. Eksioglu Y, Tas E, Takeoka M, Sarco D, Rotemberg A. Clinical presentation and acute treatment of electrical status epilepticus in sleep and sleep potentiated spikes. Philadelphia, PA: Medical Publishing Practice; 2009. p. A434.
152. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In: Manelis S, Bental E, Loeber J, Dreifuss F, editors. *Advances in epileptology*. New York, NY: Raven Press; 1989. p. 359–63.
153. Singhal NS, Sullivan JE. Continuous spike-wave during slow wave sleep and related conditions. *ISRN Neurol*. 2014;2014:1–6.
154. Kersbergen KJ, de Vries LS, Leijten FSS, Braun KPJ, Nievelstein RAJ, Groenendaal F, et al. Neonatal thalamic hemorrhage is strongly associated with electrical status epilepticus in slow wave sleep. *Epilepsia*. 2013;54(4):733–40.
155. Neville BGR, Boyd SG. Selective epileptic gait disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(3):371–3.
156. van den Munckhof B, Arzimanoglou A, Perucca E, van Teeseling HC, Leijten FSS, Braun KPJ, et al. Corticosteroids versus clobazam in epileptic encephalopathy with ESES: a European multicentre randomised controlled clinical trial (RESCUE ESES\*). *Trials*. 2020;21(1):957.
157. Caraballo R, Pavlidis E, Nikanorova M, Loddenkemper T. Encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep: evolution and prognosis. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):15–21.
158. Gardella E, Cantalupo G, Larsson PG, Fontana E, Bernardina BD, Rubboli G, et al. EEG features in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disord*. 2019;21(S1):22–30.
159. Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(2):154–64.
160. Tassinari CA, Cantalupo G, Rios-Pohl L, Della GE, Rubboli G. Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: “the Penelope syndrome”. *Epilepsia*. 2009;50:4–8.
161. Perez ER, Davidoff V, Desplard P-A, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2008;35(8):661–74.
162. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):40–3.

163. Van Bogaert P. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:635–40.
164. Tsai M-H, Vears DF, Turner SJ, Smith RL, Berkovic SF, Sadleir LG, et al. Clinical genetic study of the epilepsy-aphasia spectrum. *Epilepsia*. 2013;54(2):280–7.
165. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A, Mandelstam SA, Morgan AT, Scheffer IE. GRIN2A: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology*. 2015;84(6):586–93.
166. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739–44.
167. Van Baalen A, Häusler M, Boor R, Rohr A, Sperner J, Kurlemann G, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): a nonencephalitic encephalopathy in childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1323–8.
168. Payne ET, Koh S, Wirrell EC. Extinguishing febrile infection-related epilepsy syndrome: pipe dream or reality? *Semin Neurol*. 2020;40(2):263–72.
169. Specchio N, Pietrafusa N. New-onset refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):897–905.
170. van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012;43(4):209–16.
171. Kramer U, Chi C-S, Lin K-L, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome. *Epilepsia*. 2011;52(11):1956–65.
172. Farias-Moeller R, Bartolini L, Staso K, Schreiber JM, Carpenter JL. Early ictal and interictal patterns in FIRES: the sparks before the blaze. *Epilepsia*. 2017;58(8):1340–8.
173. Lee H-F, Chi C-S. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018;56:53–9.
174. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I, Takahashi Y, Shiomi M, Hayashi M. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related Refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(7):820–2.
175. Clarkson BDS, LaFrance-Corey RG, Kahoud RJ, Farias-Moeller R, Payne ET, Howe CL. Functional deficiency in endogenous interleukin-1 receptor antagonist in patients with febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Neurol*. 2019;85(4):526–37.
176. Kothur K, Bandodkar S, Wienholt L, Chu S, Pope A, Gill D, et al. Etiology is the key determinant of neuroinflammation in epilepsy: elevation of cerebrospinal fluid cytokines and chemokines in febrile infection-related epilepsy syndrome and febrile status epilepticus. *Epilepsia*. 2019;60(8):1678–88.

177. Gastaut H, Poirier F, Payan H, Salamon G, Toga M, Vigouroux MHHE. Syndrome hemiconvulsions, hemiplegia, epilepsy. *Epilepsia*. 1959;1(1–5):418–47.
178. Auvin S, Bellavoine V, Merdarius D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(5):413–21.
179. Albakaye M, Belaïdi H, Lahjouji F, Errguig L, Kuate C, Maiga Y, et al. Clinical aspects, neuroimaging, and electroencephalography of 35 cases of hemiconvulsion-hemiplegia syndrome. *Epilepsy Behav*. 2018;80:184–90.
180. Aicardi J, Amsili J, Chevrie JJ. Acute hemiplegia in infancy and childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2008;11(2):162–73.
181. van Toorn R, Janse van Rensburg P, Solomons R, Ndong AP, Schoeman JF. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome in South African children: insights from a retrospective case series. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(2):142–8.
182. Kim DW, Kim KK, Chu K, Chung CK, Lee SK. Surgical treatment of delayed epilepsy in hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome. *Neurology*. 2008;70(22 Part 2):2116–22.
183. Toldo I, Calderone M, Boniver C, Dravet C, Guerrini R, Laverda AM. Hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome: early magnetic resonance imaging findings and neuroradiological follow-up. *Brain Dev*. 2007;29(2):109–11.
184. Kim DW, Lim BC, Kim KJ, Chae JH, Lee R, Lee SK. Low incidence of SCN1A genetic mutation in patients with hemiconvulsion–hemiplegia–epilepsy syndrome. *Epilepsy Res*. 2013;106(3):440–5.

#### **INFORMACION DE SOPORTE**

Se puede encontrar información de apoyo adicional en el versión en línea del artículo en el sitio web del editor.

#### **Cómo citar este artículo**

Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63:1398–1442. <https://doi.org/10.1111/epi.17241>