

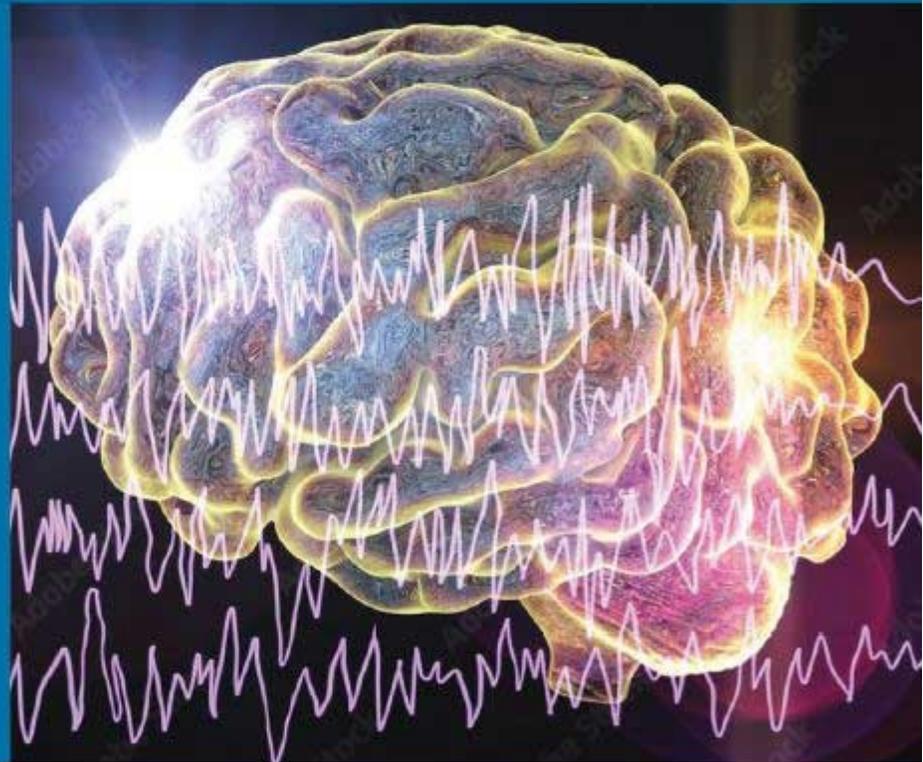
INCLUYE
VERSIÓN
DIGITAL

CON MATERIAL
COMPLEMENTARIO

Caraballo

Epilepsia en Pediatría

Manejo práctico



EDITORIAL MEDICA
panamericana

ISBN: 978-950-06-9674-6 Libro + Versión electrónica
ISBN: 978-950-06-9676-0 Versión impresa

Caraballo, Roberto
Epilepsia en Pediatría : manejo práctico / Roberto
Caraballo. - 1.a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires:
Médica Panamericana, 2021.
Libro digital, HTML

Archivo Digital: descarga y online
ISBN 978-950-06-9677-7

1. Neurología Pediátrica. 2. Epilepsia. I. Título.
CDD 618.92853

Hecho el depósito que dispone la ley 11.723
Todos los derechos reservados.
Este libro o cualquiera de sus partes
no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas
recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por
ningún medio, ya sean mecánicos o electrónicos,
fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el
permiso previo de Editorial Médica Panamericana S.A.C.F.

© 2022. EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA S.A.C.F.
Marcelo T. de Alvear 2145 - Buenos Aires - Argentina

Esta edición se terminó de imprimir en los talleres
de Latíngráfic S.R.L.
Rocamora 4161, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina
en el mes de agosto de 2021

IMPRESO EN ARGENTINA



EDITORIAL MÉDICA
panamericana

Visite nuestra página web:
<http://www.medicapanamericana.com>

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145
(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 /
Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A N° 69-19 - Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 /
Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Calle Saucedá 10, 5a planta (28050) - Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 4570919
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Av. Miguel de Cervantes Saavedra N° 233 piso 8,
Oficina 801
Colonia Granada, Delegación Miguel Hidalgo -
C.P. 11520 - México, Distrito Federal
Tel.: (52-55) 5250-0664 / 5262-9470 / Fax: (52-55)
2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que fotocopiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

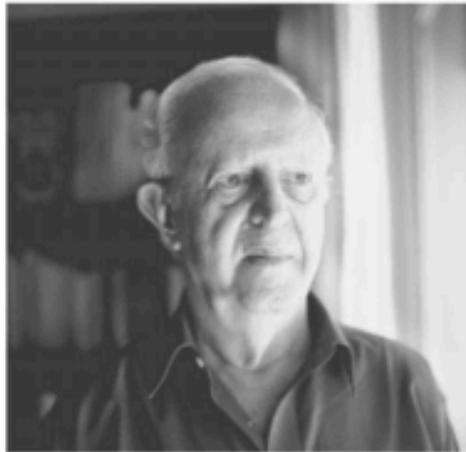
Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que esta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

Imagen de tapa: Epilepsy awarness concept
Autor de la imagen de tapa: Kateryna Kon, para AdobeStock

Dedicatoria

Epilepsia en Pediatría. Manejo práctico es un libro dedicado, personal y especialmente, a Natalio Fejerman, maestro de la Neurología y la Epileptología infantil de la Argentina e Iberoamérica.

Dedicado, personal y especialmente



Natalio Fejerman
1933-2018

Coautores

MARÍA CELESTE BUOMPADRE

Médica de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

RICARDO O. CERSÓSIMO

Médico Consultor, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

ALBERTO ESPECHE

Jefe de Neurología, Hospital Materno Infantil,
Salta, Argentina

MARIANA A. LOOS

Médica de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

IVANA PAZ

Médica de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

JUAN POCIECHA

Médico de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

GABRIELA REYES VALENZUELA

Médica de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

ANDREA SAVRANSKY

Médica de Planta, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

SILVIA TENEMBAUM

Jefa de Clínica, Servicio de Neurología,
Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina

Prólogo 1

**PROFESOR DOCTOR
BERNARDO DALLA
BERNARDINA**

—

Universidad de Verona, Italia

Me encuentro personalmente complacido y honrado de presentar esta importante contribución del doctor Roberto Caraballo, resultado de su constante y prolongada participación activa en el desarrollo del conocimiento de la epilepsia en edad pediátrica en las últimas décadas.

Lo conocí hace más de treinta años, durante su pasantía en el Servicio de Neuropsiquiatría Infantil de la Universidad de Verona, entonces a mi cargo. A partir de allí, mantuvimos una continua y productiva colaboración académica y científica; además, se forjó entre nosotros una amistad sincera.

Sin embargo, este prólogo no nace de la amistad que nos une, pero sí de una atenta y crítica lectura de este libro que, en mi opinión, es una contribución importante a la divulgación del diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en la edad pediátrica. En efecto, esta obra realiza una agradable y accesible síntesis en el plano didáctico y, al mismo tiempo, es puntualmente descriptiva de los diversos aspectos de la epilepsia infantil y de su tratamiento.

En ella se consideran, con minuciosidad, las numerosas contribuciones de la literatura médica en diversos argumentos, sistemáticamente analizados con la profunda experiencia personal del autor.

La articulación de los capítulos respeta un esquema de fácil comprensión. Redactados de manera didáctica, no solo informan, también inducen al lector a adquirir una precisa y excelente metodología del planteamiento diagnóstico-terapéutico y una lectura crítica de la bibliografía especializada.

El esquema de clasificación de las distintas formas de epilepsia se ajusta al concepto de los síndromes y resalta, a la vez, los límites y la creciente necesidad de integrarlo con el progresivo reconocimiento de formas más específicas, a menudo genéticamente determinadas y susceptibles de un tratamiento personalizado.

El texto, claro y de fácil lectura, brinda una bibliografía exhaustiva y actualizada. Si bien la experiencia personal se manifiesta en todo momento, nunca está utilizada de manera arbitraria.

Asimismo, su lectura transmite al lector la pasión y la perseverancia con las que Roberto Caraballo ha profundizado el conocimiento y la capacidad de manejo clínico de la epilepsia infantil.

Espero que esta obra tenga una amplia difusión, porque estoy seguro de que su lectura ayudará significativamente a mejorar la capacidad profesional de todos aquellos que quieran abordar el diagnóstico y el tratamiento del complejo mundo de la epilepsia en el niño.

Prólogo 2

**SAMUEL WIEBE MD, MSC,
FRCPC, FCAHS**

—

Profesor de Neurología
University of Calgary, Canadá

Aunque aparecen a cualquier edad, la epilepsia y sus crisis ocupan una gran parte de la actividad clínica del neurólogo infantil. Con pocas excepciones, los síndromes epilépticos son neonatales, de la infancia y de la niñez, y estos síndromes que se inician a edad temprana siguen informando prolíficamente a la epileptología en todas las edades y en todas las ramas del quehacer clínico y científico. De ahí que los textos de instrucción clínica con un enfoque práctico en la epilepsia pediátrica merezcan ocupar un espacio prominente en los anaqueles del acervo clínico actual.

No es difícil concebir los elementos que caracterizan un texto clínico con utilidad práctica. El montaje de información actualizada y relevante, basada en la evidencia científica y expresada con nitidez, es un factor esencial. Pero el ingrediente que impulsa un texto hacia el honroso lugar que asume como libro de consulta clínica por excelencia es la capacidad de transmitir no solo el conocimiento técnico actualizado, sino también el arte del ejercicio clínico. Esta no es una tarea sencilla. El conocimiento profundo de la epileptología pediátrica y la habilidad para comunicarla al lector constituyen un arte singular y de gran valor. El profesor Roberto Caraballo ha logrado estas metas en su nuevo libro.

Reconocido mundialmente como experto en síndromes epilépticos, como investigador clínico, mentor y maestro, así como líder prominente en el ámbito internacional, el profesor Caraballo es la persona idónea para redactar textos de epileptología pediátrica de alta relevancia clínica. *Epilepsia en Pediatría. Manejo práctico* constituye un excelente compendio de sabiduría clínica. El lector encontrará 42 capítulos, organizados en 10 secciones ordenadas con una estructura lógica y de fácil acceso, que cubren de forma integral los aspectos de mayor importancia para el ejercicio clínico.

Sin duda, este compendio ocupará un lugar destacado como texto de referencia en la epileptología clínica pediátrica.

Prefacio

ROBERTO H. CARABALLO

—

La epilepsia ha sido considerada, y lo sigue siendo, un tema complejo y dinámico, pues existen diversas clasificaciones de las crisis epilépticas y de los tipos de epilepsia, las cuales han sido modificadas desde los años 1981 y 1985, respectivamente.

En los últimos años, se han publicado nuevas propuestas de clasificación, nuevas definiciones y terminologías, como el diseño de una hoja de ruta para un manejo integral adecuado de las personas con epilepsia, que comienza con la identificación del tipo de crisis, posteriormente el tipo de epilepsia o el síndrome epiléptico como la etiología y las comorbilidades. Este enfoque clínico es crucial y debe realizarse en cada niño con sospecha de epilepsia en todos los niveles de atención, con el propósito de efectuar un diagnóstico certero, un tratamiento eficaz y un pronóstico adecuado.

El avance de la tecnología a través de la videoelectroencefalografía y la neurofisiología, los estudios por imágenes neurorradiológicas, el conocimiento de la genética, entre los más destacados, y los adelantos en los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos han favorecido el estudio y los tratamientos de los pacientes con epilepsia.

En 2010, junto con el doctor Ricardo O. Cersósimo publicamos, por medio de Editorial Médica Panamericana, el *Atlas de Electroencefalografía en la Epilepsia*. En esa obra analizamos los tipos de epilepsia y los síndromes epilépticos, pero con especial énfasis en los aspectos electroencefalográficos interictales e ictales.

En *Epilepsia en Pediatría. Manejo práctico*, realizamos un abordaje actualizado y práctico de los tipos de epilepsias y síndromes epilépticos en lactantes, niños y adolescentes; incluso, mostramos en un cuadro los síndromes epilépticos bien definidos, los que deberían incluirse y aquellos cuya inclusión aún debemos analizar. La introducción del concepto de síndrome epiléptico ha sido, en nuestra práctica diaria, fundamental para el tratamiento integral de los niños con epilepsia y su familia, aspecto que destacamos a lo largo del texto.

En los dos primeros capítulos de la Sección I, analizamos las nuevas definiciones de epilepsia, las nuevas terminologías, una propuesta actualizada de las crisis epilépticas y un abordaje adecuado a través de una hoja de ruta que nos permite llevar a cabo un pensamiento diagnóstico, terapéutico y pronóstico correcto, incluido el conocimiento de las comorbilidades. Este último aspecto no es menos importante que el resto y es parte esencial del abordaje integral de los niños con epilepsia.

En la Sección II estudiamos los síndromes epilépticos focales idiopáticos o autolimitados familiares de origen genético y no familiares que podrían presentar un origen genético o probablemente genético y, en la Sección III, las epilepsias generalizadas idiopáticas, genéticas o probablemente genéticas. En ambos grupos, consideramos los aspectos nosológicos, clínicos, electroencefalográficos y epidemiológicos; la fisiopatología; el diagnóstico y los diagnósticos diferenciales; el tratamiento; el curso evolutivo, y el pronóstico.

La Sección IV corresponde principalmente a las formas de epilepsias focales estructurales o de causa desconocida, grupo que se encuentra estrechamente ligado al tratamiento quirúrgico. La epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis mesial es el primer síndrome epiléptico focal lesional bien definido y en el cual se obtienen buenos resultados quirúrgicos. En estas formas de epilepsia, la evaluación prequirúrgica incluye los estudios de videoelectroencefalografía, la resonancia magnética de cerebro con protocolo de epilepsia, los estudios por imágenes funcionales y la colocación de electrodos subdurales o profundos, cruciales para obtener resultados exitosos. La Sección V abarca las epilepsias reflejas o epilepsias precipitadas por un modo específico de activación que puede ser simple o complejo.

La Sección VI comprende las encefalopatías epilépticas, un grupo de síndromes epilépticos casi siempre refractarios al tratamiento farmacológico y no farmacológico que, en los últimos años, han sido consideradas especialmente en la epileptología pediátrica en los aspectos terapéuticos, diagnósticos, evolutivos y pronósticos. En este grupo se agrega el concepto de encefalopatías epilépticas del desarrollo, el cual tiene implicaciones etiológicas particulares (debido al origen genético de estas), como también implicaciones terapéuticas y evolutivas.

Las convulsiones febriles como síndrome prevalente en los niños y las epilepsias mioclónicas progresivas que –por sus avances en los aspectos genéticos y la necesidad de tratamientos específicos– requieren una evaluación actualizada se tratan en la Sección VII. También en esta Sección, dos grupos muy importantes que cabe destacar son las convulsiones neonatales y las convulsiones sintomáticas agudas. Ambas deben ser abordadas desde el punto de vista clínico y electroencefalográfico, así como su etiología y tratamiento. Las convulsiones neonatales desde hace varios años han justificado una consideración especial, a tal punto que su desarrollo en el ámbito de la ILAE ha alcanzado una identidad propia, separadas del resto de las epilepsias y los síndromes epilépticos de origen en la edad pediátrica.

En los últimos años, ha habido un aumento significativo de nuestro entendimiento de las etiologías subyacentes de las epilepsias, sostenido por los avances en las neuroimágenes de alta resolución, la identificación de enfermedades neurometabólicas, los nuevos marcadores inmunológicos y los estudios genéticos. Por ese motivo, en la Sección VIII les dedicamos un enfoque pormenorizado. En la hoja de ruta que comentábamos en el segundo párrafo de este Prefacio, la columna de etiologías abarca todo el proceso diagnóstico, lo que señala su importancia en todos los niveles, ya sea en los tipos de crisis, las epilepsias y los síndromes epilépticos. Se incluyen las etiologías genética, estructural, metabólica, inmune e infecciosa.

En la Sección IX examinamos el estado de mal epiléptico convulsivo y no convulsivo, la situación de emergencia más importante en el campo de la epilepsia, con la incorporación de nuevos conceptos y definiciones como los conocimientos actuales, los aspectos relevantes en el diagnóstico etiológico, los tipos de estado de mal y el manejo terapéutico temprano prehospitalario y hospitalario. Su manejo clínico adecuado permitirá evitar el impacto negativo de una convulsión prolongada en el desarrollo cerebral en las etapas de mayor vulnerabilidad.

La idea, en la última sección del libro, es describir nuevamente y actualizar diversas enfermedades cuya manifestación inicial pueden ser las crisis epilépticas, pero que resultan sintomáticas de diferentes alteraciones estructurales como malformaciones del desarrollo cortical, otras lesiones estructurales, errores congénitos del metabolismo u otras etiologías. En estos niños, se da una asociación particular entre el tipo de crisis, el patrón electroencefalográfico y la alteración cerebral, que condiciona su evolución. También consideramos algunas entidades genéticas, en las cuales la presencia de un fenotipo electroencefalográfico peculiar frecuente podría ser orientador para el diagnóstico. Finalmente, describimos patrones electroencefalográficos característicos o patognomónicos, cuya presencia indica que son muy sugestivos para el diagnóstico del síndrome, de la etiología o de ambos.

Se incluyen diversos casos de videoelectroencefalogramas que complementan la información proporcionada en el libro y se dan detalles ilustrativos muy útiles sobre los síndromes epilépticos que se describen. Se podrá acceder a los videos a través del sitio web complementario.

En este libro, además de ofrecer nuestra larga experiencia, contamos con la colaboración principal de colegas del Servicio de Neurología Infantil del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Estamos convencidos de que será útil para los profesionales médicos, en particular neuropediatras y neurólogos de adultos, a quienes servirá como texto de consulta para el tratamiento de las personas con esta afección.

SECCIÓN

II

EPILEPSIAS FOCALES IDIOPÁTICAS

SECCIÓN

II

—
EPILEPSIAS FOCALES IDIOPÁTICAS
—

- 3 **Convulsiones familiares y no familiares benignas del lactante (epilepsias focales idiopáticas del lactante) – 25**

Roberto H. Caraballo

- 4 **Epilepsia focal idiopática de la niñez con espigas centrotemporales – 43**

Roberto H. Caraballo

- 5 **Epilepsia occipital idiopática de la niñez de inicio temprano (de tipo Panayiotopoulos) – 77**

Roberto H. Caraballo

- 6 **Epilepsia occipital idiopática de la niñez de inicio tardío (de tipo Gastaut) – 101**

Roberto H. Caraballo

- 7 **Convulsiones focales benignas del adolescente – 119**

Roberto H. Caraballo

- 8 **Epilepsias focales genéticamente determinadas (familiares) – 131**

Roberto H. Caraballo

CAPÍTULO

3

CONVULSIONES FAMILIARES Y NO FAMILIARES BENIGNAS DEL LACTANTE (EPILEPSIAS FOCALES IDIOPÁTICAS DEL LACTANTE)

ROBERTO H. CARABALLO

INTRODUCCIÓN

En 2001, la propuesta del Grupo de Trabajo de Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (*International League Against Epilepsy*, ILAE) reconoció entre los síndromes epilépticos las convulsiones familiares benignas del lactante y las convulsiones benignas del lactante (no familiares) (Engel, 2001). Sin embargo, el informe posterior del Grupo Central de clasificación de la ILAE categorizó ambos grupos, las formas familiares y las no familiares, como convulsiones benignas del lactante (CBL), dado que tienen edad de comienzo, características electroclínicas y evolución similares (Engel, 2006). Por lo tanto, la forma esporádica no puede considerarse un síndrome diferente, sino ambas deberían ser agrupadas en un solo síndrome, a menos que nuevos datos indiquen lo contrario. Nuestro grupo ha contribuido en demostrar que tanto las CBL familiares como las no familiares tienen características similares (Caraballo y cols., 2003a; Caraballo, 2005a; Caraballo y Fejerman, 2008, Caraballo y Cersósimo, 2010; Moshé y cols., 2015). En los últimos años se describieron variantes de estas dos formas y otras entidades similares (Bureau y Matón, 1998; Bureau y cols., 2002; Capovilla y Beccaria, 2000; Heron y cols., 2002; Berkovic y cols., 2004).

Los síndromes epilépticos neonatales se conocen muy bien, en especial las convulsiones familiares benignas del recién nacido, en las cuales se reconocieron el gen *KCNQ2* ligado al cromosoma 20q13.3 y el gen *KCNQ3*

ligado al cromosoma 8q24 (Leppert y cols., 1989; Singh y cols., 1998), y otros recientemente reconocidos (Vigevano y cols., 2019), pero no es nuestro objetivo analizar en este libro los síndromes de comienzo neonatal. Sin embargo, si consideramos que existen formas de convulsiones neonatales/infantiles familiares y que por otro lado se han reconocido genes comunes en formas neonatales e infantiles, nos indicarían que se trataría de un espectro clínico-EEG amplio (Moshé y cols., 2015; Vigevano y cols., 2019).

El concepto que desarrollamos aquí es contrario a la idea ya superada de que las crisis focales aisladas o agrupadas de comienzo en los primeros meses de vida tienen mal pronóstico y etiología sintomática. La historia de estas epilepsias idiopáticas del lactante con curso benigno comenzó en 1963, cuando Fukuyama describió una serie de lactantes con crisis aparentemente generalizadas, ausencia de factores etiológicos y evolución benigna. Más tarde, otros autores japoneses pudieron obtener, en casos similares, registros ictales en el EEG que mostraban un comienzo focal de las crisis con una generalización secundaria (Watanabe y cols., 1987, 1990, 1993). Algunos de estos pacientes tenían antecedentes familiares de epilepsia.

Vigevano y cols. (1992) describieron a 5 pacientes con antecedentes familiares de convulsiones con evolución benigna durante la lactancia y herencia autosómica dominante y propusieron llamar convulsiones familiares benignas del lactante a este síndrome. Más tarde se co-

municaron en diferentes países otras series de pacientes con esta entidad familiar (Lee y cols., 1993; Luovigsson y cols., 1993; Echenne y cols., 1994; Caraballo y cols., 1997a; Giordano y cols., 1999; Callenbach y cols., 2002), lo cual confirmó la existencia de un nuevo síndrome epiléptico.

Malafosse y cols. (1994) señalaron que las convulsiones familiares benignas del lactante (CFBL) no son formas alélicas del gen de las convulsiones familiares benignas del recién nacido. Guipponi y cols. (1997) mapearon el gen de las convulsiones familiares benignas del lactante en el cromosoma 19 en 5 familias italianas. En otros estudios genéticos se descartó la relación con el cromosoma 19 y, por lo tanto, podrían estar involucrados más genes en la etiología (Terwindt y cols., 1997; Giordano y cols., 1999; Gennaro y cols., 1999; Baralle y cols., 2000). Malacarne y cols. (2001) encontraron formas puras de CFBL ligadas al cromosoma 2q24 en 8 familias italianas. Szepetowski y cols. (1997) describieron un síndrome de herencia autosómica dominante de convulsiones del lactante y coreoatetosis distónica paroxística de aparición tardía ligado al cromosoma 16 en 6 familias francesas (*infantile convulsions and choreoathetosis*, ICCA). Caraballo y cols. (2001) informaron sobre 4 familias argentinas y 3 francesas con miembros afectados con formas puras de CFBL ligadas al cromosoma 16. Por otra parte, un miembro de una de las familias francesas presentó años más tarde un cuadro de coreoatetosis paroxística.

Esta entidad también ha sido confirmada por otros autores (Lee y cols., 1998; Tomita y cols., 1999; Bennet y cols., 2000; Swoboda y cols., 2000; Hattori y cols., 2000). Sin embargo, la ocurrencia conjunta de epilepsia y discinesia paroxística en un mismo individuo o sus familiares ya había sido descrita por Pryles y cols. en 1952.

En 2002, Heron y cols. y más tarde Berkovic y cols. (2004) describieron familias con edad de comienzo intermedia entre las formas neonatales y las formas del lactante. Encontraron una mutación de aminoácido (*missense mutation*) en el gen *SCN2A* y reforzaron la existencia de la entidad "convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante" (CFBRN-L).

En una familia con 3 individuos afectados a través de tres generaciones con características electroclínicas típicas de CFBL se encontró recientemente una nueva mutación heterocigota c.3003 T>A (Striano y cols., 2006).

El gen *PRRT2* representa la causa más frecuente de CBL familiares y no familiares con discinesias paroxísticas (DP) asociadas (Specchio y cols. 2012) o sin ellas. También se reconocieron pacientes con características clínicas similares asociadas además a migraña (Specchio y cols., 2012; Marini y col., 2012).

Por lo tanto, las CBL conforman un síndrome epiléptico caracterizado por una edad de comienzo en los primeros dos años de vida en un niño normal. Este

síndrome abarca el grupo con herencia autosómica dominante y comienzo típico alrededor de los primeros 6 meses de edad y el grupo de pacientes sin antecedentes familiares, con crisis de comienzo unos meses más tarde. Las crisis son focales, con generalización secundaria o no, y pueden ocurrir agrupadas, varias veces por día. En la mayoría de los casos, el EEG interictal es normal. La evolución es excelente con desarrollo psicomotor normal luego de las crisis; sin embargo, el término benigno en general y este grupo de epilepsias focales de la infancia en particular (Belescize y cols., 2015) se ha cuestionado. De acuerdo con la nueva terminología considerada en la última propuesta (Scheffer y cols., 2017), el término benigno fue reemplazado por autolimitado. En este capítulo vamos a continuar llamándolas convulsiones focales benignas del lactante familiares y no familiares a pesar de que -de acuerdo con la última propuesta de terminología- corresponden a formas con un curso evolutivo autolimitado.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han publicado numerosos casos con CBL familiares de diferente origen étnico (Vigevano y cols., 1992; Vigevano, 2005; Lee y cols., 1993; Luovigsson y cols., 1993; Echenne y cols., 1994; Caraballo y cols., 1997b; Giordano y cols., 1999; Me Callenbach y cols., 2002; Weber y cols., 2004; Caraballo y Fejerman, 2008). Si se consideran tanto los casos familiares como los no familiares, sin incluir la larga y sólida experiencia de los autores japoneses, se han comunicado numerosas series de pacientes que dan una idea de la frecuencia de las CBL. En un estudio prospectivo de 63 lactantes que desarrollaron epilepsia en el primer año de vida y que fueron seguidos durante más de 5 años, 19 tuvieron el diagnóstico "definitivo" de CBL (Okumura y cols., 2000). En otro estudio de 150 pacientes con epilepsia de comienzo en menores de 2 años se identificaron 16 con CBL (Kaleyias y cols., 2006). También se describe epilepsia focal benigna del lactante con espigas-ondas en la línea media durante el sueño (EBLELM) (Capovilla y cols., 2001). En nuestros dos estudios, las convulsiones benignas del lactante se han identificado como el tercer tipo de epilepsia más común en los primeros dos años de vida. El primero y el segundo tipo de epilepsias más frecuentes fueron el síndrome de West y las epilepsias focales sintomáticas, respectivamente (Caraballo y cols., 2003; Caraballo, 2005b). Sin embargo, en los países desarrollados, las CBL podrían ser aún más frecuentes. Recientemente, Gally y cols. (2016) informaron que las formas de CBL familiares y no familiares son aún más frecuentes de lo sospechado y representan en niños en el primer año de vida la segunda forma de epilepsia más común luego del síndrome de West.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La edad de inicio se sitúa entre los 3 y 20 meses, el pico de mayor presentación de las formas familiares es entre los 4 y 7 meses. Los antecedentes familiares son similares a otros síndromes epilépticos idiopáticos que pueden afectar a primera o segunda generación. No existen diferencias en el sexo, afecta por igual a ambos sexos. Las crisis no duran más de 5 minutos y con el correr del tiempo son más breves. En el 30% de los casos, las crisis son agrupadas y no superan las 12 crisis por *cluster*. Watanabe y cols. (1987) describieron a 9 lactantes con crisis focales complejas y evolución benigna diagnosticados por registros de video y electroencefalograma (EEG) en forma simultánea. La mayoría de estos casos no eran familiares. El comienzo fue en el primer año de vida, a la edad de 3 a 10 meses, y casi todos ellos tenían crisis agrupadas caracterizadas por inmovilidad, reactividad disminuida, mirada fija, automatismos simples y convulsiones leves asociadas con descargas paroxísticas focales más frecuentemente en el área temporal. Todos los pacientes tuvieron buena respuesta al tratamiento con los anticonvulsivos clásicos y permanecieron sin crisis durante el período de seguimiento (mayor de 3 años). Todos los lactantes tuvieron EEG interictales y desarrollo psicomotor normal. En 1993, los mismos autores describieron a 7 lactantes con epilepsia focal idiopática benigna con crisis a menudo agrupadas, caracterizadas por convulsiones focales motoras que evolucionaron a crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas, asociadas con alteraciones focales en el EEG ictal más frecuentes en la región centroparietal (Watanabe y cols., 1993). Los autores denominaron a estos dos tipos de entidades "epilepsia parcial benigna del lactante".

Más tarde, Berger y cols. (1997) y Capovilla y cols. (1998) describieron a otros pacientes con características electroclínicas y evolución similares. Nuestro grupo publicó una serie de casos familiares y no familiares con la combinación de ambos tipos de características electroclínicas descritas por Watanabe y cols. (1987, 1990,

1993, 2000). La evolución de estos pacientes fue también buena (Caraballo y cols., 2002, 2003a; Caraballo, 2005a). Ambas variantes de convulsiones focales benignas del lactante con antecedentes de casos familiares directos o sin ellos constituyen actualmente el síndrome de CBL.

Los 5 casos familiares, 3 mujeres y 2 varones, descritos por Vigevano y cols. (1992), mostraron crisis caracterizadas por inmovilidad, desviación oculocefálica lenta hacia un lado, hipertonia generalizada, cianosis y sacudidas unilaterales del miembro, las cuales se tornaron bilaterales y sincrónicas o asincrónicas. Las sacudidas bilaterales y asincrónicas son características de este síndrome. Las crisis fueron estereotipadas, pero el sentido de la desviación oculocefálica algunas veces cambiaba entre una crisis y otra en el mismo paciente (Vigevano y cols., 2019; Vigevano y Caraballo, 2020).

Como ya se dijo, las características clínicas son las mismas, tanto en los pacientes con CBL familiares como en los que tienen CBL no familiares. El desarrollo psicomotor de todos los niños con CBL es normal antes del comienzo de las crisis. Un hallazgo común en la mitad de los casos es la ocurrencia de crisis agrupadas, las cuales son de corta duración y repetidas, con un máximo de 10 a 12 por día. Las crisis pueden ser más prolongadas en el comienzo y durar entre 3 y 5 minutos. Las crisis agrupadas pueden permanecer de 1 a 4 días. Las crisis no progresan a estado de mal epiléptico. La edad mediana de comienzo es algo menor en los casos familiares que en los no familiares: 6,5 meses (rango: 3-20 meses) y 9 meses (rango: 3-23 meses) en los casos familiares y no familiares, respectivamente (**cuadro 3-1**). Los padres y familiares afectados en los casos familiares han tenido el mismo tipo de crisis y similar edad de comienzo: 6 meses (rango: 4 a 13 meses). Todos los casos con la nueva mutación heterocigota c.3003T>A en el gen *SCN2a* de una familia con 3 individuos afectados a través tres generaciones descrita por Striano y cols. (2006) experimentaron crisis focales agrupadas con generalización secundaria o no, y comenzaron entre los 4 y los 12 meses de vida. Estos pacientes se diagnosticaron como CFBL. Ninguno de los lactantes

CUADRO 3-1. CARACTERÍSTICAS ELECTROCLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LAS CONVULSIONES BENIGNAS DEL LACTANTE (CBL) FAMILIARES Y NO FAMILIARES

- Antecedentes personales no significativos
- Examen neurológico y desarrollo normales antes del comienzo
- Antecedentes familiares de crisis similares a la misma edad de comienzo (casos familiares)
- Herencia autosómica dominante (casos familiares)
- Edad de comienzo: 6,5 meses (mediana) en casos familiares y 9,5 meses (mediana) en casos no familiares
- Crisis focales simples y complejas con generalización secundaria o no
- A menudo agrupadas
- EEG interictal normal
- Pronóstico de neurodesarrollo normal
- Evolución benigna

presentó otras crisis durante la vida y todos tuvieron un desarrollo normal.

Nosotros describimos dos casos particulares de convulsiones del lactante familiares que comenzaron con crisis focales con y sin compromiso de conciencia con generalización secundaria o no en el primer año de vida, pero continuaron con crisis esporádicas durante varios años. En el último control, a los 4 y a los 6 años de edad, el examen neurológico y el desarrollo psicomotor fueron normales en ambos pacientes. Los registros electroencefalográficos interictales y las neuroimágenes posteriores también fueron normales. Las madres de estos pacientes habían presentado similares tipos de crisis a la misma edad y continuaron con crisis esporádicas; ambas tienen un coeficiente intelectual (CI) normal (Caraballo y cols., 2005a). Estas dos familias pueden representar un tipo de CFBL con expresión variable o un síndrome familiar en lactantes diferente.

La migraña hemipléjica familiar (MHF) es un subtipo raro y grave de migraña, con transmisión autosómica dominante y auras asociadas con hemiparesia (Ducros y cols., 2001). En una familia holandó-canadiense se encontró que la MHF estaba asociada con el síndrome de CFBL (Terwindt y cols., 1997; Me Callenbach y cols., 2002). En esta familia, a las CFBL se las asoció con una MHF en edad más tardía y se comprobó segregación en el cromosoma 1q23 (Vanmolkot y cols., 2003).

Las características electroclínicas y la evolución de los lactantes con el síndrome descrito por Szepetowski y cols. (1997) son iguales a las de la forma clásica de CBL, mientras que la coreoatetosis paroxística aparece muchos años después.

La asociación de CBL con DP está compuesta por dos entidades clínicas diferentes que también pueden existir por separado. La descripción de los aspectos clínicos de las formas puras de CBL y DP está más allá de los objetivos de este capítulo. Sin embargo, una pregunta importante es si en un paciente o en una familia estas son idénticas a sus respectivas formas puras aisladas o si muestran diferencias. En general, no hay una discrepancia clínica clara entre las CBL o DP que se presentan en forma separada y las que se asocian en los mismos pacientes o que se heredan en forma conjunta en las mismas familias. En la discinesia paroxística cinesigénica (DPC) idiopática, las CBL son más frecuentes en las formas familiares que en las formas esporádicas (Fejerman y Caraballo, 2008).

Es evidente que existe variabilidad interfamiliar e intrafamiliar en los pacientes con síndrome de ICCA y sus familiares. Esta variabilidad se debe en gran parte al tipo de DP (cinesigénica, inducida por el ejercicio, o no cinesigénica), pero también puede deberse a la variabilidad de las CBL. Estas últimas parecían bastante homogéneas en las primeras familias con ICCA (Szepetowski y cols., 1997) y consistieron en crisis parciales con características motoras y una edad de comienzo típica. Sin embargo,

en una familia de origen chino, en la que las crisis mostraron recurrencia a una edad más tardía en algunos pacientes, las CBL fueron generalizadas (Lee y cols., 1998). Las CBL también se describieron en el contexto de otras familias con ICCA y cuadros similares al síndrome de ICCA (Sadamatsu y cols., 1999; Tomita y cols., 1999; Hattori y cols., 2000; Swoboda y cols., 2000; Fejerman y Caraballo, 2008).

Las DP parecen ser mucho más heterogéneas en y entre familias. En las primeras familias con ICCA (Szepetowski y cols., 1997), los pacientes tenían movimientos distónicos espontáneos o inducidos por el ejercicio. En cambio, la DP fue claramente de tipo cinesigénica en otras familias (Tomita y cols., 1999; Swoboda y cols., 2000). Los ataques también pueden ser inducidos por el ejercicio (Sadamatsu y cols., 1999). Es interesante que el tipo de DP puede cambiar con el tiempo en el mismo paciente (Caraballo y cols., 2001; Espeche y cols., 2011). En general, esto puede significar la presencia de vías fisiopatológicas comunes entre por lo menos un subgrupo de los diferentes tipos de DP. Por cierto, la mayoría, si no todas, de las familias con DP, cualquiera que sea el tipo y las CBL asociadas, muestran una asociación genética con la misma región genómica.

Cabe mencionar que la asociación de epilepsia con un trastorno paroxístico de movimientos anormales también puede ocurrir en el contexto de otras epilepsias. Las epilepsias idiopáticas generalizadas (Cuenca-León y cols., 2002) sobre todo la epilepsia ausencia (Guerrini y cols., 2002; Bing y cols., 2005; Du y cols., 2005), así como los fenotipos epilépticos mixtos (Singh y cols., 1999), pueden heredarse en forma conjunta con DP en algunas familias. Aun en familias con ICCA, la epilepsia puede recurrir a edades más tardías (Lee y cols., 1998). Otro síndrome relacionado con ICCA podría ser el de la epilepsia rolándica con discinesia inducida por el ejercicio y calambre del escribiente, heredado como un rasgo autosómico recesivo en 3 miembros de una familia italiana (Guerrini y cols., 1999).

Capovilla y cols. (2001) describen una serie de lactantes con crisis similares a las formas familiares y no familiares del lactante asociadas a espigas-ondas lentas en la línea media durante el sueño. Los signos ictales predominantes fueron cianosis (90%), en particular en la región perioral; inmovilidad (84%), o mirada fija (90%). La rigidez, sobre todo de los brazos, estuvo presente en el 47% de los casos. Rara vez se observaron automatismos o signos de lateralización (15%). A menudo, al final de la crisis, el lactante se durmió. Nunca se observó generalización secundaria. En cuanto a la pérdida de la conciencia, con frecuencia es difícil distinguir a esta edad entre mirada fija y pérdida de la conciencia, lo que también se debe a que los padres se asustan por la crisis. Además, es raro que los epileptólogos observen una crisis (Fejerman, Caraballo, 2008; Flesler y cols., 2010). En los casos que registramos en video no fue clara la pérdida

de la conciencia. Según refirieron los padres, las crisis duraron entre 1 y 5 minutos. En todos los pacientes, ocurrieron durante la vigilia, pero en alrededor de un cuarto de los casos, también durante el sueño. Tuvimos la oportunidad de registrar en video-EEG una crisis típica en un lactante de 18 meses. La crisis, caracterizada por cianosis y mirada fija con pérdida parcial de la conciencia, se detuvo mediante la administración rectal de 10 mg de diazepam a los 4 minutos del comienzo.

Convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante

En 1983, Kaplan y Lacey describieron crisis familiares con comienzo entre la edad neonatal y la lactancia. Estos hallazgos fueron confirmados por Zonana y cols. (1984). La edad de comienzo de las crisis varió desde los 2 días de vida hasta los 3,5 meses y los autores propusieron denominarlas "convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante".

Los pacientes de las dos familias descritas por Heron y cols. (2002) presentaron crisis focales con generalización secundaria que aparecieron entre 1,9 y 3,8 meses de edad y con un modo de herencia autosómico dominante. Tenían una mutación de aminoácido (*missense mutation*) en *SCN2A*, el gen que codifica la subunidad alfa 2 de los canales del sodio dependientes del voltaje. Tiempo después, el mismo grupo halló la mutación *SCN2A* en otras 5 familias (Berkovic y cols., 2004). Las crisis se caracterizan por una manifestación focal predominantemente motora, con desviación oculocefálica seguida de convulsiones tónicas y clónicas. La mayoría de las crisis duraron hasta 4 minutos. Algunos pacientes tenían solo algunas pocas crisis por día, mientras que otros presentaban crisis agrupadas. Los EEG interictales fueron normales o mostraron descargas inespecíficas en áreas posteriores. Cuando se registraron los EEG ictales, evidenciaron descargas focales de comienzo posterior. Todos los pacientes tuvieron un desarrollo normal antes y después de la aparición de las crisis.

Nuevamente, los hallazgos genéticos en las familias descritas por Striano y cols. (2006) proporcionan nueva evidencia de que las CFBRN-L y las CFBL pueden mostrar cierta superposición no solo en sus manifestaciones clínicas sino también en sus características genéticas. Similares casos fueron informados por Zara y cols. (2013)

Convulsiones benignas del lactante asociadas con gastroenteritis leve

Los primeros pacientes con la asociación de CBL y gastroenteritis leve (GL) fueron descritos por Morooka en Japón en 1982. Estos lactantes antes sanos, de entre 6 meses y 3 años de edad, presentaron crisis generalizadas afebriles. Las crisis ocurrieron casi siempre agrupadas y los exámenes de laboratorio, incluidos glucosa en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), fueron normales. Los EEG interictales fueron normales en todos los pacientes y todos ellos tuvieron una evolución excelente.

Luego de este primer informe, se publicaron más de 60 de pacientes con CBL y gastroenteritis leve de Japón (Nakai y Soda, 1982; Kajiyama y Fukuyama, 1984; Ito y cols., 1988; Komori y cols., 1995; Shikano y cols., 1998; Kobayashi y cols., 1999; Omata y cols., 2002; Uemura y cols., 2002; Fukuyama y Sakauchi, 2006). Desde entonces, se describieron 9 series de pacientes con características similares de diferente origen étnico (Gómez-Lado y cols., 2005; Iglesias Escalera y cols., 2005; Lionetti y cols., 2005; Narchi, 2004; Posner, 2003; Wong, 2001; Lynch y cols., 2001; Contino y cols., 1994). Nosotros evaluamos a 12 pacientes con CBL asociadas con gastroenteritis. En 5 se documentaron anticuerpos positivos contra rotavirus. No se administró tratamiento profiláctico con anticonvulsivos y todos los pacientes permanecieron sin crisis en un período de seguimiento de 1 a 6 años.

Las CBL con gastroenteritis leve se caracterizan por crisis focales cortas que pueden evolucionar a secundariamente generalizadas (**cuadro 3-2**). Las crisis suelen presentarse agrupadas durante los primeros dos años de vida dentro de los primeros 5 días del episodio de gas-

CUADRO 3-2. CARACTERÍSTICAS ELECTROCLÍNICAS DE LAS CONVULSIONES BENIGNAS DEL LACTANTE ASOCIADAS CON GASTROENTERITIS LEVE

- Estado neurológico normal
- Edad de comienzo entre 8 y 24 meses
- Crisis focales con generalización secundaria o no
- A menudo crisis agrupadas
- EEG interictal normal
- Características clínicas de gastroenteritis
- Asociadas con rotavirus en más del 50% de los casos
- La recurrencia de crisis durante nuevos episodios de gastroenteritis es rara
- Pronóstico benigno

troenteritis (Imai y cols., 1999). El registro ictal de los casos con CBL y gastroenteritis leve reveló que todas las crisis tenían un comienzo parcial (Imai y cols., 1999; Capovilla y Vigevano, 2001; Maruyama y cols., 2007). Imai y cols. (1999) describieron el caso de un paciente que presentó tres crisis diferentes originadas de tres regiones cerebrales (occipital derecho, centroparietooccipital derecho y occipital izquierdo). Esta característica es muy similar a los casos con CFBL. Formularon la hipótesis de que la inmadurez de las funciones cerebrales podría desempeñar un papel importante en la génesis de este tipo de crisis. Las crisis rara vez recurren, aun sin tratamiento antiepiléptico profiláctico o cuando el lactante tiene nuevos episodios de gastroenteritis (Fukuyama y Sakai, 2006). En un estudio realizado por Okumura y cols. (2004) sobre la eficacia de los anticonvulsivos en las CBL y la gastroenteritis leve, la lidocaína resultó el fármaco más eficaz para el control de las crisis agrupadas, aunque su uso parece ser excesivo en estos lactantes. Al menos nosotros no necesitamos utilizar otros anticonvulsivos más que los usuales en nuestros 12 pacientes. En más de la mitad de los pacientes, la búsqueda de antígenos del rotavirus fue positiva (Uemura y cols., 2002). En los casos con rotavirus negativo se ha encontrado el norovirus previamente denominado Norwalk; en algunas series se encontró en el 67% de los casos (Kim y cols., 2018).

La hipótesis de que factores como deshidratación, hipoglucemia y alteraciones electrolíticas pueden causar crisis durante un episodio de gastroenteritis ha sido descartada por Morooka y cols. (1982). Komori y cols. (1995) observaron a lactantes en quienes las crisis precedieron al comienzo de la diarrea.

Las CBL asociadas con gastroenteritis leve pueden ser categorizadas dentro de las crisis relacionadas con situaciones particulares, aunque no se las describió en la Clasificación propuesta por la ILAE en 2001 (Engel, 2001). Otra interpretación es la posible relación con las CFBL (Caraballo y cols., 2009; Espeche y Caraballo, 2010). También hemos estudiado niños con CBL que posteriormente presentaron convulsiones asociadas a gastroenteritis por rotavirus; estos casos representan una asociación particular entre las CFBL y las convulsiones por rotavirus. Un estudio genético en pacientes con CFBL familiares y discinesias paroxísticas y convulsiones por gastroenteritis no encontró en este último grupo la presencia del gen *PRRT2* (Ishii y cols., 2013).

Características electroencefalográficas de las convulsiones benignas del lactante

Los EEG interictales son normales tanto en los casos familiares como en los que no lo son. Vigevano y cols. (1992) encontraron ondas lentas y espigas lateralizadas en las áreas occipitoparietales en los registros electro-

encefalográficos interictales, entre las crisis, durante un episodio de crisis agrupadas en los casos familiares, aunque nosotros no hallamos estas descargas focales en nuestros pacientes.

La peculiar característica electroencefalográfica de la epilepsia focal idiopática de la infancia con espigas en la línea media durante el sueño del lactante es la presencia de típicos paroxismos focales electroencefalográficos en la línea media, que se propagan a regiones centrales y más rara vez, temporales (fig. 3-1). Tales alteraciones aparecen solo durante el sueño. Pueden estar aisladas o agrupadas en cortas secuencias en la etapa 1 del sueño, pero son más frecuentes durante la etapa 2. Las describimos como "una espiga rápida de bajo voltaje, seguida de una onda lenta más alta y acampanada" (Capovilla y Beccaria, 2000; Capovilla y Vigevano, 2001; Capovilla y cols., 2006; Silva y cols., 2018). Esta morfología se diferencia con claridad tanto de las espigas fisiológicas del vértex durante el sueño, como de las alteraciones electroencefalográficas observadas en las epilepsias focales idiopáticas en edades más tardías, como la epilepsia benigna con espigas centrotemporales y la epilepsia benigna con espigas occipitales (fig. 3-2A y B). La edad de desaparición de las espigas en la línea media estuvo entre los 3 años y los 5 años y 6 meses, aunque recientemente observamos su persistencia a los 8 años de edad en una niña sana. Este rasgo electroencefalográfico nunca se encontró en lactantes normales (Capovilla y Beccaria, 2001; Capovilla y Vigevano, 2001). Sin embargo, se encontraron hace poco espigas en la línea media en algunos pacientes con convulsiones febriles y en otros 3 pacientes con episodios de espasmo del sollozo a los que se realizó EEG de sueño espontáneo. De acuerdo con Bureau y cols. (2002), pensamos que las espigas en la línea media pueden representar un marcador electroencefalográfico de benignidad en los lactantes, al igual que las espigas funcionales en edades más tardías.

Los registros electroencefalográficos ictales muestran una descarga focal caracterizada por un ritmo reclutante de amplitud creciente con comienzo en las regiones occipitoparietales que se difunde en el hemisferio y compromete todo el cerebro (Vigevano y cols., 1994, 2007). El evento ictal en los mismos pacientes muestra un comienzo de las crisis ya sea en un hemisferio o en el otro. Este patrón clínico alternante se puede explicar por la inmadurez de la corteza cerebral (Vigevano y cols., 2007). En los casos no familiares con crisis parciales complejas, el área temporal es el sitio de origen (Watanabe y cols., 1987; Capovilla y cols., 1998; Capovilla y Vigevano, 2001; Caraballo y Cersósimo, 2010), mientras que en los casos con generalización secundaria el sitio de comienzo de las crisis varía (Watanabe y cols., 1993). En la fig. 3-3 se observa una crisis focal asociada a descargas rítmicas en la línea media. En las figs. 3-4 y 3-5 se muestran EEG ictales con descargas que comienzan en el lóbulo temporal.

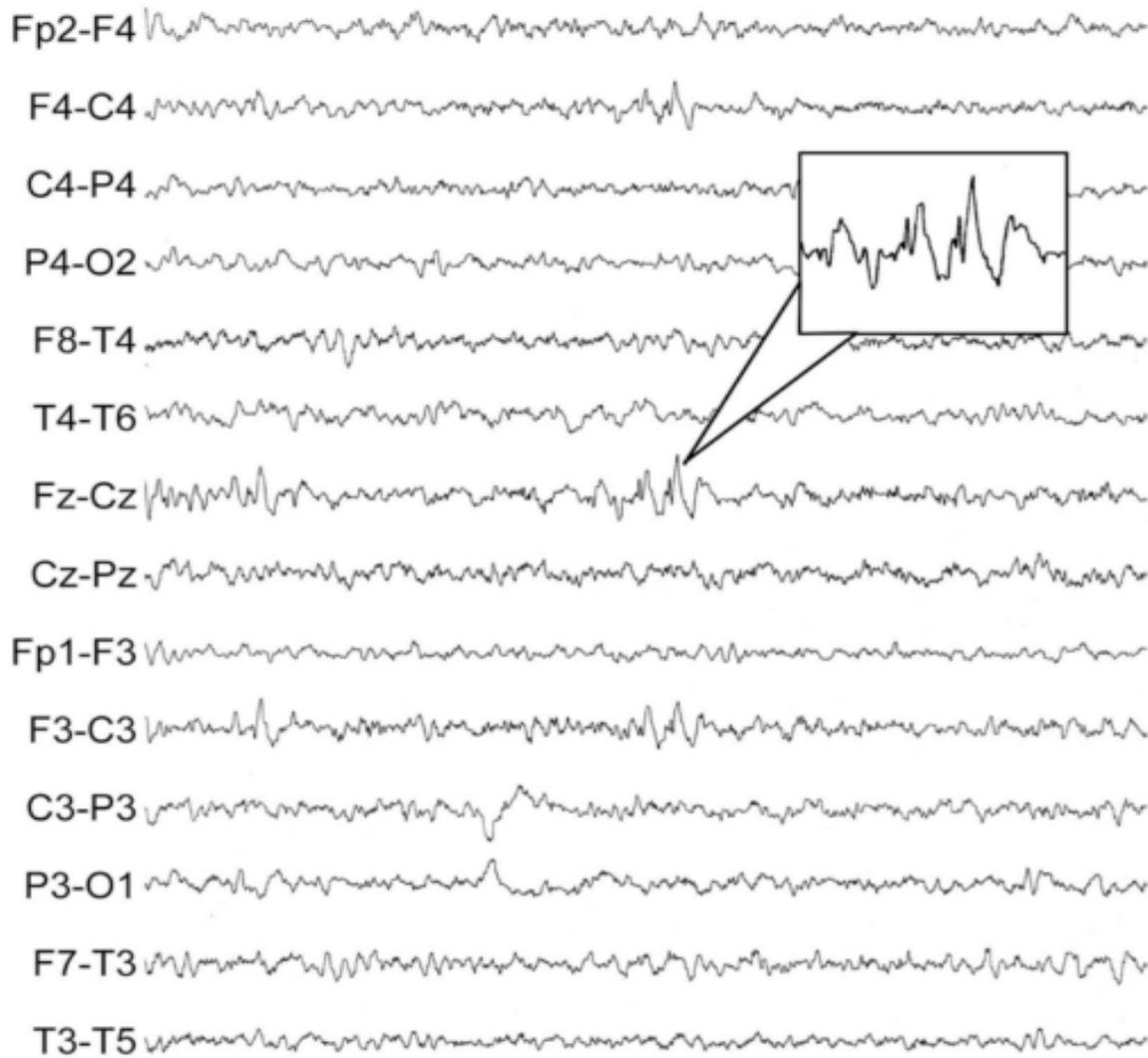


Fig. 3-1. Varón de 2 años y 11 meses. Espigas típicas seguidas de una onda lenta acampanada, evidentes en regiones de la línea media que se difunden hacia ambas áreas centrales.

ETIOLOGÍA

En los casos familiares, el modo de herencia autosómico dominante fue evidente. En los lactantes con CBL familiares, los investigadores primero trataron de encontrar los marcadores cromosómicos descritos en las convulsiones familiares benignas del recién nacido (Leppert y cols., 1989; Ryan y cols., 1991; Singh y cols., 1998). Sin embargo, Malafosse y cols. (1994) demostraron que las CFBL no son formas alélicas del gen de las CFBN y excluyeron la relación con el cromosoma 20. En 1997, Guipponi y cols. (1997) mapearon un locus en el cromosoma 19q12-13.1 entre los marcadores D19S49 y D19245 en 5 familias italianas con CFBL. Gennaro y cols. (1999) demostraron la relación con el cromosoma 19q en una sola familia y sugirieron heterogeneidad genética dentro de las 7 familias estudiadas.

Varios estudios en casos familiares con ICCA demostraron una relación con la región pericentromérica del

cromosoma 16 en 6 familias francesas con este síndrome (Szepetowski y cols., 1997). Estos hallazgos fueron confirmados por Lee y cols. (1998) en una familia china. Nosotros encontramos relación con el cromosoma 16p12-q12 en la misma región que en el síndrome de ICCA en 4 familias argentinas y 3 familias francesas con una forma pura de CFBL, lo que indica que el cromosoma 16p12-q12 es el principal locus genético subyacente tanto en las convulsiones familiares benignas del lactante como en la discinesia paroxística (Caraballo y cols., 2001). Resultados similares se informaron en 14 familias con formas puras de CFBL (Weber y cols., 2004). Malacarne y cols. (2001) encontraron formas puras de CFBL ligadas al cromosoma 2q24 en 8 familias italianas, lo que demuestra la heterogeneidad genética como en otras epilepsias idiopáticas con transmisión autosómica dominante.

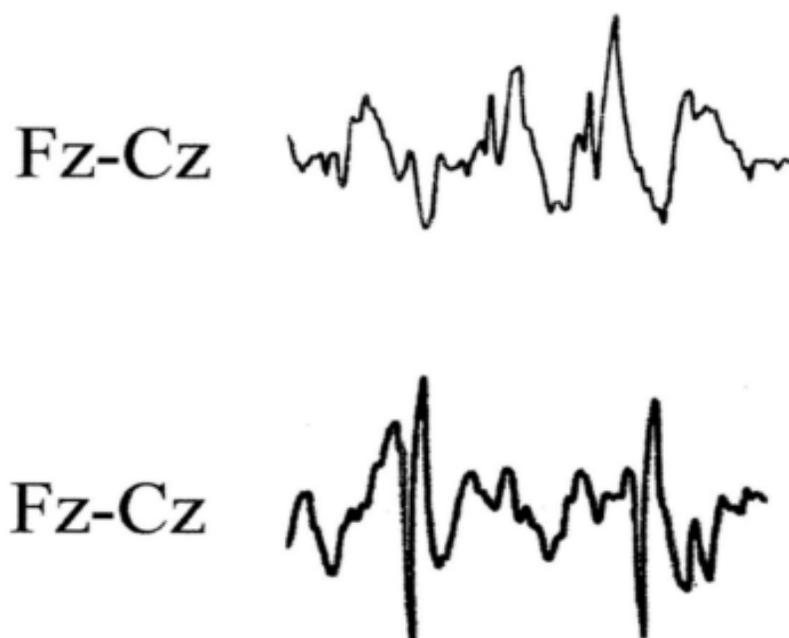


Fig. 3-2. En el trazado superior se observan dos alteraciones típicas de la epilepsia focal benigna del lactante con espigas-ondas en la línea media durante el sueño (EBLELM). En el trazado inferior, las diferencias morfológicas con la epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales (EBNECT) son evidentes.

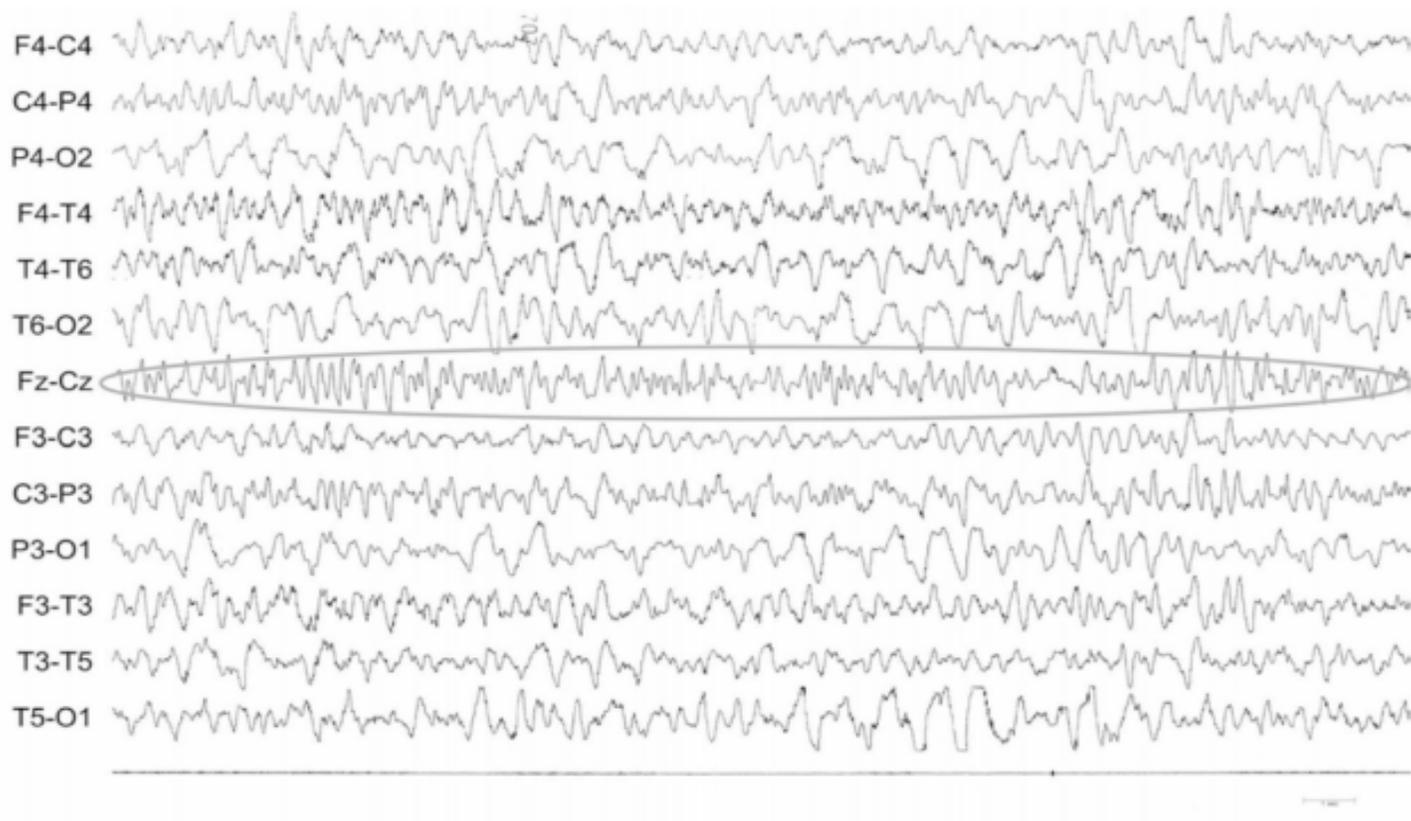


Fig. 3-3. Lactante normal de 18 meses. Una descarga rítmica focal de actividad theta es clara en las áreas del vértex (elipse). La crisis se caracterizó por cianosis e inmovilidad, sin movimientos clónicos ni automatismos.

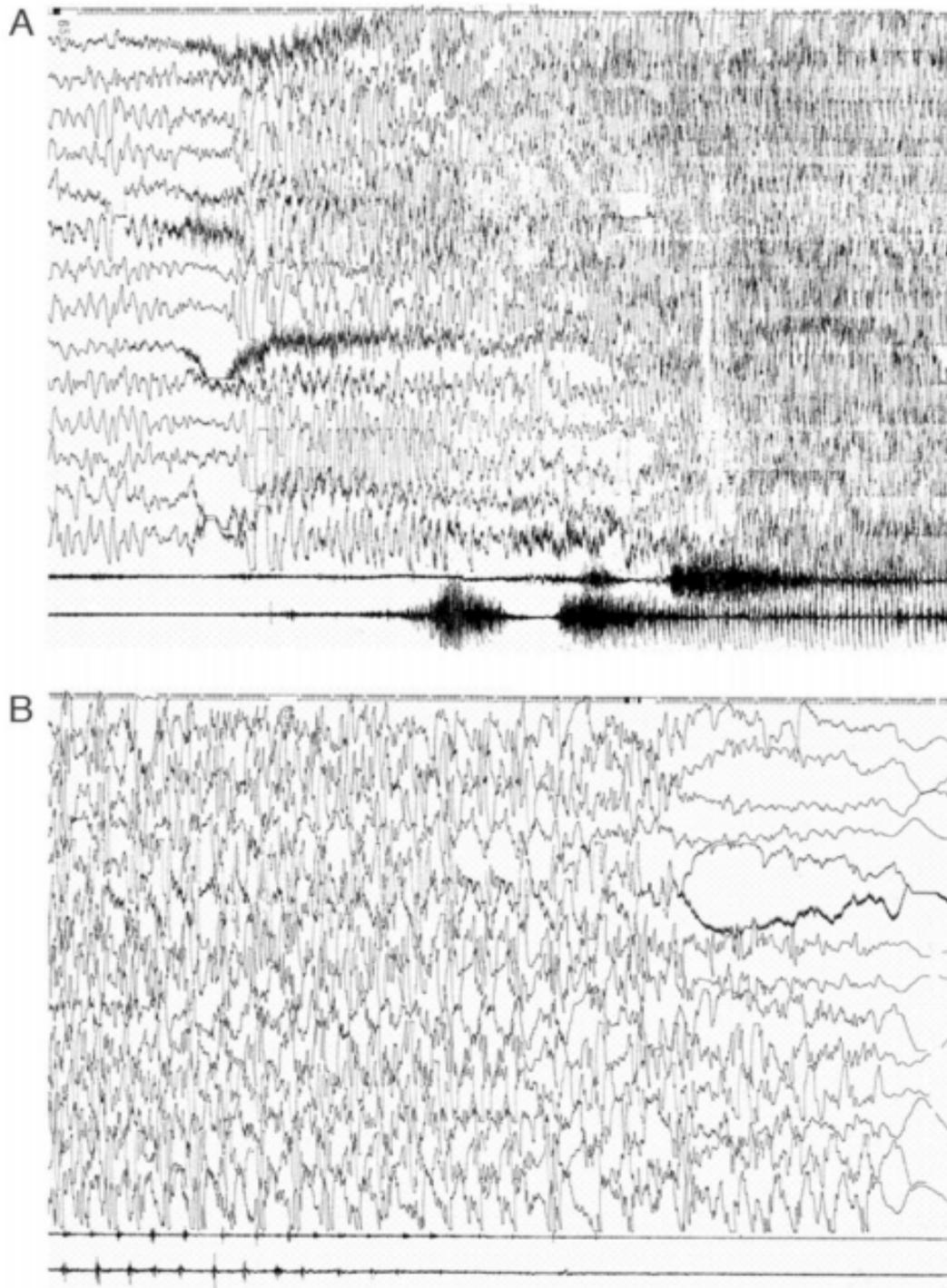


Fig. 3-4. Varón de 6 meses que presentó crisis caracterizadas por inmovilidad seguida de pérdida de la conciencia, desviación oculocefálica hacia la derecha, cianosis leve y movimientos clónicos arrítmicos de los miembros. **A.** EEG ictal que muestra actividad focal de ondas lentas delta en las regiones temporales y parietales izquierdas seguidas rápidamente de descargas generalizadas de ondas lentas con espigas intercaladas. **B.** Un minuto después, la crisis finaliza en el hemisferio izquierdo. Cortesía del doctor Giuseppe Capovilla.

Como ya se mencionó, se encontró una nueva mutación en el gen *SCN2A* en casos que se diagnosticaron como convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante. Estas formas clínicas se consideraron intermedias entre las CFBL y las CFBRN (Heron y cols., 2002; Berkovic y cols., 2004).

Hace poco se descubrió una mutación en el mismo gen en una familia con características clínicas típicas de CFBL (Striano y cols., 2006). Considerando los diferentes loci cromosómicos ya identificados para las CFBL podríamos esperar el hallazgo de otras mutaciones en el futuro. No resultará de ningún modo una sorpresa que se encuentren

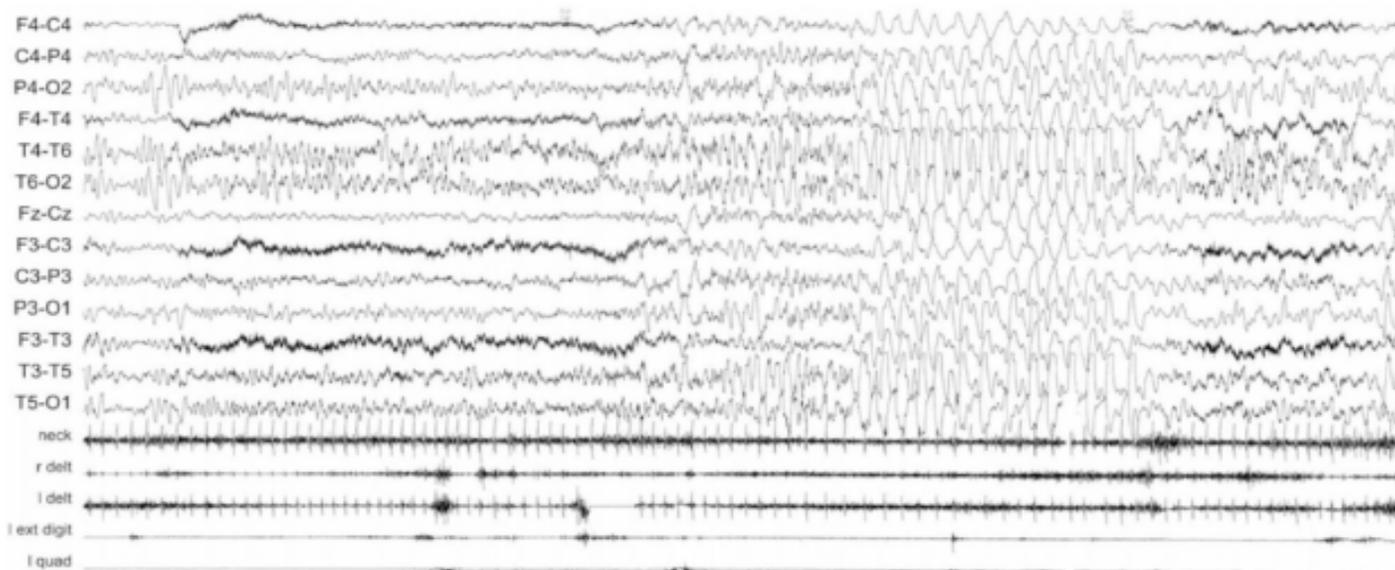


Fig. 3-5. Lactante normal de 10 meses con crisis caracterizadas por mirada fija, pérdida de la conciencia y automatismos orales de succión. El EEG ictal muestra descargas de ondas rápidas que comienzan en la parte posterior del lóbulo temporal y se propagan a regiones centrales y contralaterales homólogas. La descarga crítica aumenta rápidamente en amplitud y disminuye en frecuencia, con una duración de 17 segundos. Cortesía del doctor Giuseppe Capovilla.

datos de heterogeneidad genética. Sin embargo, el principal avance en la etiología de todas estas variantes de convulsiones benignas del recién nacido y el lactante está ligado al hecho de que esta función en el canal iónico es la base de las causas de varios síndromes epilépticos. Las canalopatías ya fueron informadas en otras diversas epilepsias. Teniendo en cuenta la alta proporción de lactantes que presentan características electroclínicas idénticas pero sin antecedentes familiares, creemos que estos casos deberían interpretarse como una mutación *de novo* o como casos esporádicos de la misma entidad.

El rotavirus puede ser un factor etiológico en crisis del lactante asociadas con gastroenteritis leve (Mooroka, 1982; Uemura y cols., 2002). Un virus pequeño de estructura redondeada, el virus Norwalk actualmente denominado norovirus, se observó en lactantes con cuadros similares (Abe y cols., 2002; Ishii y cols., 2013).

Ya mencionamos al gen *PRRT2* como el marcador genético más importante que genera las CFBL familiares y no familiares asociadas o no a discinesias paroxísticas (Lee y cols., 2012; Specchio y cols., 2012), aunque el gen *SCN2A* fue el primero en ser reconocido en las CFBL familiares (Striano y cols., 2006; Zara y cols., 2013). Recientemente otros genes han sido identificados en familias con CFBL como *KCNQ2* y *CHRNA2* (Trevisano y cols., 2015; Vigeveno y cols., 2019). Nuestro grupo ha colaborado en dos estudios que permitieron reconocer el gen *PRRT2* en familias con CFBLF y discinesias paroxísticas (Lee y cols., 2012) y también en familias con el mismo patrón clínico de convulsiones y los trastornos paroxísticos no epilépticos y migraña asociados al gen *PRRT2* (Cloarec y cols.,

2012). CFBL familiares, discinesias paroxísticas y migraña hemipléjica han sido también asociada al gen *PRRT2* (Marini y cols., 2012).

Gardella y cols. (2016) publicaron casos de familias con CFBL y discinesias paroxísticas desencadenadas por emociones o estiramiento de los miembros asociadas a una mutación en el gen *SCN8A*. En algunas familias estudiadas con CFBLF asociadas o no con discinesias paroxísticas no se encontraron marcadores genéticos que, sumados a los diferentes genes reconocidos, nos indicaran una clara heterogeneidad genética.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología no está todavía clara. Los diferentes fenotipos clínicos de CBL pueden tener manifestaciones dependientes de la edad de hiperexcitabilidad cortical determinada genéticamente. En la formas de CFBL familiares y discinesias paroxísticas debido a canales iónicos podría explicar cómo diferentes subunidades pueden expresarse en diferentes momentos del desarrollo neuronal en forma temprana a través de convulsiones y posteriormente manifestarse con discinesias. La hipótesis viral sigue siendo especulativa, pero es importante señalar que el rotavirus tiene un tropismo neuronal y que la infección neuronal no citolítica puede causar alteraciones en el tipo de polarización de las proteínas neuronales como la MAP2 (proteína 2 asociada con microtúbulos) (Caraballo y cols., 2009).

Con respecto a la epilepsia focal con espigas medias durante el sueño del lactante pensamos que las espigas

en la línea media son un marcador electroencefalográfico de benignidad y que su significado es similar al de las espigas funcionales en la niñez. La relación entre la topografía de las alteraciones electroencefalográficas y los síntomas clínicos no está clara. Sin embargo, se señaló que los pacientes con espigas en la línea media a menudo presentaban espigas focales que se originaban en estructuras cerebrales mesiales, tanto en edades pediátricas como en la adultez, y que se activaban claramente o solo se presentaban durante el sueño (Kutluay y cols., 2001). Por lo tanto, las espigas en la línea media deberían interpretarse como un rasgo electroencefalográfico focal puro. Es posible que en esta forma de epilepsia la aparición de espigas en la línea media solo durante el sueño pudiera explicarse como una sobreexpresión dependiente de la edad de esta característica específica.

PROCESO DIAGNÓSTICO

El EEG interictal es normal o no muestra elemento diagnóstico alguno en todas las formas de CBL. Como regla, en estas formas de epilepsia no se requieren investigaciones diagnósticas agresivas y extensas, excepto por EEG de vigilia y sueño prolongados. Todos los niños tienen un desarrollo psicomotor normal y, algunas veces, una evidente recurrencia familiar; estas observaciones al comienzo pueden conducir al diagnóstico de epilepsia idiopática. El seguimiento y los estudios electroencefalográficos de estos pacientes confirman el diagnóstico de formas benignas. La resonancia magnética (RM) de cerebro es siempre normal, al igual que todos los estudios diagnósticos. En presencia de gastroenteritis leve es necesaria la búsqueda principalmente del antígeno del rotavirus, el cual se encuentra en la mitad de los casos.

Aun cuando estos niños tienen RM normales, es necesario realizar esos estudios para descartar la epilepsia sintomática. Sin embargo, en los casos con un claro patrón de herencia autosómica dominante y características clínicas evidentes de benignidad, es posible posponer el estudio. No existen indicaciones específicas para los estudios de laboratorio, pero los parámetros respiratorios y cardiovasculares tienen que estudiarse con cuidado en los niños con CFBL o CNFBL durante las crisis agrupadas. Por supuesto, cuando se interna a un paciente, deberían buscarse las alteraciones metabólicas más comunes, como hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia y otras. Una tomografía computarizada con emisión de fotones realizada a un lactante con CFBL durante una crisis reveló que la descarga epiléptica se originaba en el área frontal izquierda (Nagase y cols., 2002). Los estudios neurometabólicos no estarían indicados.

En los casos con CBL y gastroenteritis leve deberían evaluarse los electrolitos séricos y el estado clínico general del paciente.

Podría ser útil reunir los casos familiares para realizar estudios de ligamiento. Los estudios genéticos pueden confirmar las mutaciones ya identificadas, y son importantes para proporcionar consejo genético a las familias. Además, se debe considerar la posibilidad de que nuevas mutaciones genéticas causen CBL.

Diagnóstico diferencial y relación con otros síndromes epilépticos

Las epilepsias benignas del lactante han sido reconocidas hace poco en la clasificación propuesta por la ILAE (Engel, 2001, 2006), pero su definición nosológica y la localización todavía generan algunos problemas y coincidimos en el uso del término "convulsiones" en vez de epilepsia en estas entidades (Engel, 2001), a pesar de las nuevas definiciones de epilepsia recientemente comunicadas por ILAE (Fisher y cols., 2017).

Las epilepsias focales en el lactante fueron consideradas durante mucho tiempo de origen sintomático y mal pronóstico. Además, algunos autores dudaron acerca de la existencia de las epilepsias focales idiopáticas en la lactancia temprana (Dulac y cols., 1989). Nosotros consideraremos los diagnósticos diferenciales de CBL con otras entidades epilépticas idiopáticas y con síndromes epilépticos sintomáticos o criptogénicos de comienzo en el mismo período etario. Por supuesto, los episodios paroxísticos no epilépticos también deberían tomarse en cuenta (Caraballo y Ferman, 2020).

Diagnóstico diferencial entre las CBL y otros síndromes epilépticos idiopáticos

1. La distinción entre las CBL y las convulsiones familiares benignas del recién nacido es la edad de comienzo y, si fuera posible, la demostración de la existencia de uno de los dos genes, *KCNQ2* y *KCNQ3* que se demostraron en las CFBRN.
2. En el diagnóstico diferencial entre CBL y formas intermedias entre las CFBRN y las CBL (CFBRN-L) es solo cuestión de considerar la edad de comienzo, ya que las características electroclínicas son bastante similares. Por otro lado, la búsqueda de la mutación genética no es todavía una práctica clínica habitual.
3. La distinción entre las CBL y el grupo de pacientes que asocian CBL y coreoatetosis paroxística (ICCA) es imposible al comienzo, al menos que se hayan identificado familiares mayores con coreoatetosis paroxística. Nosotros conocemos un locus para ICCA, y el gen reconocido recientemente es el *PTRR2* (Cloarec y cols., 2012). Por lo tanto, deberíamos estar

alertas cuando seguimos a los pacientes y sus familias para observar si los episodios de coreoatetosis aparecen en alguna edad.

4. A diferencia de las entidades analizadas, las convulsiones benignas del lactante asociadas con gastroenteritis leve probablemente deban considerarse más como crisis relacionadas con una situación particular que como epilepsia. Este síndrome puede diagnosticarse en forma errónea como epilepsia porque las crisis no son febriles y pueden ocurrir agrupadas. Sería importante estudiar con detenimiento esta entidad en el futuro.
5. Nuestros dos casos familiares con crisis refractarias cuyas madres continuaron con crisis en la adultez pueden ser una variante atípica de CBL u otra entidad familiar (Caraballo, 2005a).
6. La migraña hemipléjica familiar es un subtipo severo de migraña autosómica dominante con aura asociada con hemiparesia y CFBL (Terwindt y cols., 1997; Me Callenbach y cols., 2002). En la familia holandocanadiense mencionada, las CFBL se siguieron de MHF a una edad mayor y se encontró una nueva mutación en el gen *ATP1A2* de la bomba de Na⁺, K⁺-ATPasa (Vanmolkot y cols., 2003).
7. La epilepsia focal benigna del lactante con espigas-ondas en la línea media durante el sueño se ha distinguido de las CBL familiares y no familiares. Las características clínicas y electroencefalográficas de esta entidad, y el diagnóstico diferencial que debemos considerar con CBL, epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales (EBNECT) y el síndrome de Panayiotopoulos (SP) se describen en el **cuadro 3-1** de ese capítulo (Caraballo y cols., 2000; Dalla Bernardina y cols., 2005). Sin embargo, el registro electroencefalográfico interictal en los pacientes con CBL, sobre todo los de inicio tardío, necesita mayor investigación. Serían útiles estudios futuros para definir si la epilepsia focal benigna del lactante con espigas-ondas en la línea media durante el sueño es un nuevo síndrome epiléptico o una variante electroclínica de CBL, o el inicio temprano de una epilepsia focal de la niñez. En el **cuadro 3-3** se muestran las CBL familiares y no familiares y los síndromes relacionados, y en el **cuadro 3-4**, el diagnóstico diferencial entre CBL y otros síndromes epilépticos.

Diagnóstico diferencial de CBL con epilepsias de causa desconocida, metabólicas y estructurales del lactante

1. En los casos criptogénicos con crisis del lóbulo occipital, los episodios ictales comienzan casi siempre en los primeros meses de vida, mientras que las crisis del lóbulo frontal lo hacen los últimos meses del primer año de vida. Este hecho puede estar relacionado con ciertos factores de maduración cerebral, dado que se demostró una secuencia de maduración desde las regiones occipitales hacia las regiones frontales durante el primer año de vida mediante estudios metabólicos de neuroimágenes (Chiron, 2007). Preferimos considerar los llamados casos criptogénicos como probablemente sintomáticos, dado que existen ciertas limitaciones relacionadas con la edad en la resolución de la RM. Al igual que en otros períodos etarios, no suelen observarse displasias corticales visibles como causa de las crisis; por lo tanto, es necesario apoyarse en el juicio clínico acerca de los tipos y la repetición de las crisis para considerar esta posibilidad diagnóstica. Se sabe que la RM puede revelar una variedad de lesiones cerebrales estructurales que podrían no haber provocado signos clínicos evidentes y ser responsables del inicio focal de las crisis epilépticas en los bebés.
2. Los espasmos epilépticos agrupados sin hipsarritmia en lactantes antes sanos podrían ser otro diagnóstico diferencial (Caraballo y cols., 2003b). Estudiamos 12 casos con espasmos epilépticos agrupados sin hipsarritmia: 8 criptogénicos, 1 idiopático y 3 sintomáticos. En los casos criptogénicos, los registros electroencefalográficos interictales pueden ser normales al comienzo, pero durante la evolución aparecen alteraciones focales. En estos casos, los espasmos epilépticos suelen ser refractarios a los anticonvulsivos (véase **cuadro 3-4**).
3. Cuando se trata de crisis epilépticas sintomáticas relacionadas con trastornos metabólicos, el primer diagnóstico para considerar es la deficiencia o dependencia de piridoxina. La dependencia de piridoxina es una enfermedad familiar poco común que se transmite como un rasgo autosómico recesivo, caracterizada por crisis epilépticas casi siempre refractarias a los anticonvulsivos y que ocurren enseguida del

CUADRO 3-3. CONVULSIONES FAMILIARES Y NO FAMILIARES BENIGNAS DEL LACTANTE Y SÍNDROMES RELACIONADOS

- Convulsiones familiares benignas del recién nacido-lactante
- Convulsiones benignas del lactante con gastroenteritis leve
- Convulsiones familiares benignas del lactante y coreoatetosis paroxística
- Convulsiones familiares benignas del lactante y migraña hemipléjica familiar
- Epilepsia focal benigna del lactante con espigas-ondas en la línea media durante el sueño

CUADRO 3-4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS CBL FAMILIARES Y NO FAMILIARES Y OTROS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

- Con síndromes epilépticos idiopáticos
 - Síndrome de West idiopático
 - Síndrome de Panayiotopoulos
 - EBNECT de inicio temprano
- Con epilepsias criptogénicas o sintomáticas
 - Espasmos epilépticos agrupados sin hipsarritmia
 - Epilepsias focales probablemente sintomáticas
 - Epilepsias secundarias a lesión cerebral estructural
 - Crisis secundarias a errores congénitos del metabolismo
 - Dependencia de piridoxina
 - Otros
 - Crisis asociadas con alteraciones metabólicas comunes

nacimiento o incluso *in utero*. Sin embargo, las crisis también pueden ocurrir en los dos primeros años de vida. La evolución natural no es benigna (Baxter, 2001; Caraballo y cols., 2004). La administración oral de 50 a 150 mg/día de piridoxina es necesaria para controlar las crisis. La suspensión de la medicación es el único método para confirmar la dependencia de piridoxina (Baxter, 2001). Existen muchos errores congénitos del metabolismo que se pueden presentar con crisis focales o generalizadas como primera manifestación, pero el médico debe decidir sobre la necesidad de realizar estos estudios específicos. Antes hablamos acerca del diagnóstico y el diagnóstico diferencial con crisis provocadas por alteraciones metabólicas comunes tales como hipoglucemia, hipocalcemia y otras.

Diagnóstico diferencial entre CBL y episodios paroxísticos no epilépticos

La lista de episodios paroxísticos no epilépticos en la lactancia es larga y estos trastornos en conjunto se observan con una frecuencia significativa (Caraballo y Fejerman,

2020). El diagnóstico diferencial es obligatorio y a veces no tan fácil. Es común que los pediatras piensen que, si el EEG es normal en un bebé que tiene crisis motoras breves u otros episodios atípicos, el paciente no tiene epilepsia. Esto es cierto para los ejemplos incluidos en el **cuadro 3-5**, pero no se debe olvidar el amplio espectro de convulsiones focales benignas de los lactantes que estamos considerando en este capítulo, como se observa en el **cuadro 3-3**.

TRATAMIENTO

Las crisis en estas formas de CBL no requieren tratamiento, pero en la práctica clínica no siempre la decisión es sencilla. El reconocimiento temprano de estos síndromes es relevante para definir el tratamiento farmacológico. Es difícil no tratar tales epilepsias al comienzo, dado que estos lactantes tienen crisis agrupadas, pero evitar o reducir el tiempo de tratamiento farmacológico es una fuerte posibilidad. Luego de la fase aguda, muchos pacientes siguen un tratamiento crónico. En los casos familiares se puede interrumpir el tratamiento lo antes posible y en los casos no familiares, si se confirma

CUADRO 3-5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE CBL FAMILIARES Y NO FAMILIARES Y EPISODIOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS EN EL LACTANTE

- Mioclonías benignas del sueño del recién nacido
- Hiperesplexia
- Reflejo de Moro aumentado y crisis de opistótonos
- Episodios tónicos reflejos del lactante
- Síndrome de Sandifer
- Mioclonías benignas del lactante (incluidos ataques de estremecimiento)
- Desviación tónica paroxística benigna de los ojos hacia arriba
- Reacciones adversas o intolerancia a agentes exógenos
- Distonia paroxística y coreoatetosis (torticolis paroxística, distonia benigna del lactante)
- Episodios de autogratificación o similares a la masturbación

el diagnóstico, se lo podrá hacer entre 12 y 24 meses después de la última crisis (Caraballo y Fejerman, 2009).

En la fase temprana del síndrome, estos niños suelen presentar crisis agrupadas que a veces requieren una intervención de emergencia con anticonvulsivos (Okumura y cols., 2006a). Los pacientes que no reciben tratamiento luego del primer episodio de crisis agrupadas pueden repetir otros episodios aislados o agrupados. A menudo, en el Servicio de Emergencias, estos pacientes son tratados por pediatras, que deberían estar bien informados sobre el síndrome para evitar un tratamiento intensivo. Todos los fármacos parecen ser eficaces en las convulsiones benignas del lactante (ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y difenilhidantoína), sin diferencias aparentes entre ellos. Algunos autores japoneses (Matsufuji y cols., 2005) informaron la eficacia de bajas dosis de carbamazepina en una serie de pacientes con convulsiones benignas del lactante. En este estudio, la carbamazepina se administró en una dosis diaria única de 5 mg/kg; las crisis no recurrieron en ninguno de los pacientes.

El tratamiento se puede suspender un año después del comienzo. De nuestros pacientes con convulsiones del lactante, los hermanos no respondieron bien al fenobarbital, pero sí a la carbamazepina. No solo por nuestra experiencia clínica en la práctica diaria y trabajo informado (Matsufuji y cols., 2005) como los hallazgos genéticos que demuestran genes bien reconocidos, algunos de ellos canalopatías que afectan canales de sodio (*SCN2A*, *SCN8A*) y en nuestros casos familiares asociados al gen *PRRT2* explicarían la buena respuesta a la carbamazepina y también a la difenilhidantoína.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

En la actualidad, no se cuenta con datos acerca del pronóstico a largo plazo de las convulsiones benignas

del lactante. Todos los niños seguidos en el Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría J. P. Garrahan durante un período de 26 años permanecieron sin crisis luego de la suspensión del tratamiento. Todos tuvieron un desarrollo neuropsicológico normal. Un estudio reveló que 33 de 39 pacientes con diagnóstico de posible CBL no familiares a la edad de 2 años no tuvieron recurrencia de crisis espontánea luego de los 8 años de edad. El desarrollo neuropsicológico fue normal en todos los casos (Okumura y cols., 2006b). Vigevano y cols. encontraron un pronóstico similar (2006, 2019).

Durante el seguimiento de nuestros 40 pacientes con CBL familiares y 62 pacientes con CBL no familiares, los EEG de control no mostraron alteraciones, excepto en 2 pacientes que presentaron espigas centrotemporales asintomáticas y en otros 3 que desarrollaron características clínicas y electroencefalográficas de epilepsia benigna con espigas centrotemporales. El padre de uno de estos pacientes y el primo de otro paciente tuvieron crisis aisladas compatibles con convulsiones focales benignas del adolescente. Tres de nuestros pacientes con CBL familiares presentaron discinesias paroxísticas durante la primera o la segunda década de la vida, como se comunicó claramente en diversos trabajos (Szeppetowski y cols., 1997; Lee y cols., 1998; Tomita y cols., 1999; Bennet y cols., 2000; Swoboda y cols., 2000; Caraballo y cols., 2001; Hattori y cols., 2000; Okumura y cols., 2006b).

Datos sobre nuestra serie de pacientes con CBL familiares y no familiares

En nuestra serie de 40 y 62 pacientes con CBL familiares y no familiares ambos grupos presentaron características electroclínicas y evolución similares, las cuales se describen y comparan en el **cuadro 3-6**.

CUADRO 3-6. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEGUIMIENTO EN 105 PACIENTES

Síndrome epiléptico		CFBL	CBL no familiares
Cantidad de pacientes		40	65
Edad de comienzo (meses)	Mediana	6,5	9
	Intervalo	3-22	2-23
Tipos de crisis	Focal	20	31
	Aparentemente generalizadas	10	16
	Secundariamente generalizadas	10	18
	Agrupadas	21	30
EEG	Normal	24	37
	Anormal	1	2

CUADRO 3-6 (CONT.). CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEGUIMIENTO EN 105 PACIENTES

Síndrome epiléptico		CFBL	CBL no familiares
Antecedentes familiares de convulsiones del lactante	Madre o padre	39	0
	Otros (tío)	1	0
Antecedentes familiares de otros tipos de epilepsia		3	9
Coreoatetosis paroxística	Pacientes	3	0
	En miembros de la familia	5	0
	Edad de comienzo (años)	11-18	0

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Las epilepsias focales en el lactante fueron consideradas durante mucho tiempo de origen estructural o de causa desconocida y de mal pronóstico. Sin embargo, las convulsiones benignas familiares y no familiares del lactante representan un único síndrome epiléptico autolimitado prevalente y sensible al tratamiento farmacológico. Las formas no familiares son más frecuentes que las familiares. Las formas familiares presentan una heterogeneidad genética que junto a las formas neonatales familiares y neonatales-lactantes familiares representan un mismo espectro clínico-EEG de origen genético. Las CFBL pueden asociarse a discinesias paroxísticas, migraña y migraña hemipléjica como síndromes relacionados.

La epilepsia focal idiopática con espigas en la línea media durante el sueño del lactante podría represen-

tar una forma de CBNFL o un síndrome epiléptico diferente, las convulsiones del lactante asociadas a gastroenteritis por rotavirus presentan un patrón clínico similar, excepcionalmente las convulsiones pueden repetirse en presencia de un nuevo cuadro de gastroenteritis; ambas entidades presentan un curso benigno.

La identificación de las CFBL y CNFBL y síndromes relacionados es crucial para el proceso diagnóstico, como para el tratamiento y pronóstico. El comportamiento autolimitado de estos síndromes epilépticos nos permite informar a los padres sobre el pronóstico benigno, aspecto muy importante para una mejor convivencia con el niño y su familia.

REFERENCIAS

- Abe T, Kobayashi M, Araki K, et al. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2002;22: 301-6.
- Ballescize J, Specchio N, Arzimanoglou A. "Benign" epilepsies in infants: are they always benign? En: Moshé S, Cross H, Bellescize J, et al. (editors). *Seizures and syndromes on onset in the two first years of life*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2015. pp. 185-204.
- Baralle D, Dearlove AM, Beach RF, et al. Benign familial infantile convulsions: report of a UK family and confirmation of genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2000 (resumen); 17: 31.
- Bennett LB, Roach ES, Bowcock AM. A locus for paroxysmal kinesiogenic dyskinesia maps to human chromosome 16. *Neurology* 2000;54:125-30.
- Berger A, Diener W, Stephani E, Schaechtele M, Rating D. Benigne fruekindliche partialepilepsie nach Watanabe. *Epilepsia Blaetter* 1997;10:76-81.
- Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familia! neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Aun Neurol* 2004;55: 550-7.
- Bing F, Dananchet Y, Vercueil L. A family with exercise-induced paroxysmal dystonia and childhood absence epilepsy. *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:817-22.
- Bureau M, Matón B. Valeur de l'EEG dans le pronostic précoce des épilepsies partielles non idiopathiques de l'enfant. En: Bureau M, Kahane P, Munari C (Dirs.). *Épilepsies partielles graves pharmacorésistantes de l'enfant: stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 1998. pp. 67-78.
- Capovilla G, Giordano L, Tiberti S, Valseriati D, Menegati E. Benign partial epilepsy in infancy with complex partial seizures (Watanabe's syndrome): 12 non-Japanese new cases. *Brain Dev* 1998;20: 105-11.

- Capovilla G, Beccaria F. Benign partial epilepsy in infancy and early childhood with vertex spikes and waves during sleep: a new epileptic form. *Brain Dev* 2000;22:93-9.
- Capovilla G, Vigeveno E. Benign idiopathic partial epilepsies in infancy. *J Child Neurol* 2001;16:874-1.
- Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. (1997a). Convulsiones familiares benignas de la infancia. *Rev Neurol (Barc)* 1997;25(141):682-4.
- Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. (1997b) Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol (Barc)* 1997;25(146):1521-4.
- Caraballo R, Cersósimo R, Medina C, Fejerman N. Panayiotopoulos-type benign childhood occipital epilepsy: A prospective study. *Neurology* 2000;55:1096-100.
- Caraballo R, Pavék S, Lemainque A, et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. *Am J Hum Genet* 2001;68:788-94.
- Caraballo R, Cersósimo R, Amartino H, Szepetowski P, Fejerman N. Benign familial infantile seizures: further delineation of the syndrome. *J Child Neurol* 2002;17(9):696-9.
- Caraballo R, Cersósimo R, Espeche A, Fejerman N. (2003a) Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord* 2003;5:45-9.
- Caraballo R, Fejerman N, Dalla Bernardina, et al. (2003b) Epileptic spasms in cluster without hypsarrhythmia in infancy. *Epileptic Disorder* 2003;5(2):109-13.
- Caraballo R, Garro F, Cersósimo R, Buompadre C, Gañez L, Fejerman N. Dependencia de Piridoxina: valor del diagnóstico clínico y del tratamiento precoz. *Rev Neurol (Barc)* 2004;38(1):49-52.
- Caraballo R. (2005a). Convulsiones familiares y no-familiares benignas del lactante. En: Ruggieri V, Caraballo R, Arroyo H (Dir.). *Temas de Neuropediatría. Homenaje al Dr. Natalio Fejerman*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2005. pp.53-68.
- Caraballo R. (2005b). Epilepsias del lactante. *Medicina infantil* 2005;12:158-63.
- Caraballo R, Fejerman N. Convulsiones familiares y no familiares benignas del lactante. En: Fejerman N, Caraballo R (eds.). *Epilepsias focales benignas del lactante, niño y adolescente*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. pp. 31-60.
- Caraballo R, Gañez L, de los Santos C y cols. Benign infantile seizures with mild gastroenteritis: study of 22 patients. *Seizure* 2009;18:686-9.
- Caraballo R, Fejerman N. Tratamiento de las epilepsias. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2009. Caraballo R, Cersósimo R. *Atlas de electroencefalografía en la epilepsia*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Chiron C. Tomografía computarizada por emisión de fotones aislados. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E (Dir.). *Neurología Pediátrica*. 3.ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. pp. 106-10.
- Contino ME, Leiby T, Arcinue EL. Rotaviral gastrointestinal infection causing afebrile seizures in infancy and childhood. *Am J Emerg Med* 1994;12:94-5.
- Cuenca-León E, Connand B, Thomson T, Macaya A. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia and generalized seizures: clinical and genetic analysis in a Spanish pedigree. *Neuropediatrics* 2002;33:288-93.
- Dalla Bernardina B, Sgró V, Fejerman N. Epilepsy with centrotemporal spikes and related syndromes. En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P (Dir.). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* 4.a edición. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2005. pp. 203-25.
- Du W, Bautista JF, Yang H, et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. *Nat Genet* 2005;37:733-8.
- Dulac O, Cusmai R, De Oliveira K. Is there a parda benign epilepsy in infancy? *Epilepsia* 1989;30:798-801.
- Echenne B, Humbertclaude V, Rivier F, Malafosse A, Cheminal R. Benign infantile epilepsy with autosomal dominant inheritance. *Brain Dev* 1994;16:108-11.
- Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42: 796-803.
- Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006;47(9):1558-68.
- Caraballo R, Fejerman N. Non-epileptic neurologic paroxysmal disorders and episodic symptoms in infants. En: Engel J, Pedley TA (Dir.). *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2020 (en prensa).
- Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G, et al. PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology* 2012;79(21):2097-103. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182752c46.
- Espeche A, Caraballo R. Benign infantile seizures associated with gastroenteritis and benign infantile seizures alone in the same patients: related syndromes or coincidental entities?. *Epilepsy Research* 2010;92:249-52.
- Espeche A, Cersósimo R, Caraballo R. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia: A well-defined familial syndrome. *Seizure*;20(9):686-91. doi: 10.1016/j.seizure.2011.06.020. Epub 2011 Jul 20.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8.
- Fejerman N, Caraballo R. *Epilepsias focales benignas del lactante, niño y adolescente*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- Flesler S, Cersósimo R, Sakr D, Caraballo R. Benign Infantile focal epilepsy with midline spikes-waves during sleep: study of 7 cases. *Epileptic Disorders* 2010;12(3):205-11.
- Fukuyama Y. Borderland of epilepsy with special reference to febrile convulsions and so-called infantile convulsions. *Seishin-Igaku (Clin Psychiatry)* 1963;5:211-23.
- Fukuyama Y, Sakauchi M. Benign infantile seizure syndromes complex. From classic to recent advances. *Epilepsies* 2006;1 (1): 8-23.
- Gally E, Lommi M, Lapatto R, et al. Incidence and outcome of epilepsy syndromes with onset in the first year of life: a retrospective population based study. *Epilepsia*;57:1594-1601.
- Gardella E, Becker F, Moller RS, et al. Benign infantile seizures and paroxysmal dyskinesia caused by an SCN8A mutation. *Ann Neurol* 2016;79:428-36.
- Gennaro E, Malacarne M, Carbone I, et al. No evidence of a major locus for benign familial infantile convulsions on chromosome 19q12-q13.1. *Epilepsia* 1999; 40:1799-803.
- Giordano L, Accorsi P, Valseriati D, et al. Benign infantile familial convulsions: natural history of a case and clinical characteristics of a large Italian family. *Neuropediatrics* 1999;30:99-101.

- Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N, et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. *Ann Neurol* 1999;45:344-52.
- Guerrini R. Idiopathic epilepsy and paroxysmal dyskinesia. *Epilepsia* 2001;42 (Suppl 3):36-41.
- Guerrini R, Sánchez-Carpintero R, Deonna T, et al. Early-onset absence epilepsy and paroxysmal dyskinesia. *Epilepsia* 2002;43:1224-9.
- Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19. *Hum Mol Genet* 1997;6:473-7.
- Gómez-Lado C, García-Reboredo M, Monasterio-Corral L, Bravo-Mat M, Eiris-Punal J, Castro-Cago M. Benign seizures associated with mild gastroenteritis: Apropos of two cases. *An Pediatr* 2005;63:558-60.
- Hattori H, Fujii T, Nigami H, Higuchi Y, Tsuji M, Hamada Y. Co-segregation of benign infantile convulsions and paroxysmal kinesigenic choreoathetosis. *Brain Dev* 2000;22:432-5.
- Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal infantile seizures. *Lancet* 2002;360:851-2.
- Iglesias Escalera G, Usano Carrasco AI, Cueto Calvo E, Martínez Badas I, Guardia Nieto L, Sarrion Cano M. Benign afebrile convulsión due to rotavirus gastroenteritis. *An Pediatr* 2005;63:82-3.
- Imai K, Otani K, Yanagihara K, et al. letal video-EEG recording of three parial seizures in a patient with the benign infantile convulsions associated with mild gastroenteritis. *Epilepsia* 1999;40:1455-8.
- Ishii A, Yashumoto S, Ihara Y, et al. Genetic analysis of PRRT2 for benign infantile epilepsy, infantile convulsions with choreoathetosis syndrome, and benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2013;35:524-30.
- Kim K, Choi G, Kim Y, et al. Incidence and characteristic of norovirus-associated benign convulsions with mild gastroenteritis, in comparison with rotavirus ones. *Brain Dev* 2028;40:699-706.
- Kutluay E, Passaro EA, Gómez-Hassan D, Beydoun A. Seizure semiology and neuroimaging findings in patients with midline spikes. *Epilepsia* 2001;42:1563-68.
- Lee HY, Xu Y, Huang Y, et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. *Hum Mol Genet* 2004;13:3161-70.
- Lee HY, Huang Y, Bruneau N, et al. Mutations in the Gene PRRT2 Cause Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia with Infantile Convulsions. *Cell Reports* 2012 1(1): 2-12.
- Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:647-8.
- Lionetti P, Salvestrini C, Trapani S, De Martino M, Messineo A. An 18-month-old child with seizures and bloody diarrhoea. *Injamm Boxvel Dis* 2005;11:209-10.
- Luovigsson P, Olafsson E, Rich SS, Johannesson G, Anderson VE. Benign infantile familial epilepsy: three families with multiple affected members in three generations. *Epilepsia* 1993;34:18 (resumen).
- Lynch M, Lee B, Azimi P, et al. Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or concomitant? Case reports and review. *Clin Infect Dis* 2001;33:932-8.
- Marini C, Conti V, Mei D, et al. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. *Neurology* 2012;79:2109-14.
- Me Callenbach P, De Coo RFM, Vein AA, et al. Benign familial infantile convulsions: a clinical study of seven Dutch families. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:269-83.
- Malacarne M, Gennaro E, Madia F, et al. Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 2001;68:1521-6.
- Malafosse A, Beck C, Bellet H, et al. Benign infantile familial convulsions are not allelic form of the benign familial neonatal convulsión gene. *Ann Neurol* 1994;35:479-82.
- Maruyama K, Okumura A, Sofue A, et al. letal EEG in patients with convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2007;29(1):43-6.
- Matsufuji H, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S. Low-dose carbamazepine therapy for benign infantile convulsions. *Brain Dev* 2005;27:554-7.
- Morooka K. Convulsions and mild diarrhoea. *Shonika (Tokio)* 1982;23:131-37 (en japonés).
- Moshé S, Cross H, Bellescize J, et al (editors). Seizures and syndromes on onset in the two first years of life. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2015.
- Nagase T, Takahashi Y, Lida S, Masue M, Okamoto H, Kondo N. letal and interictal single photon emission computed tomography in a patient with benign familial infantile convulsions. *J Neuroimaging* 2002;12:75-7.
- Nakai M, Soda M. Benign convulsions with mild diarrhoea (en japonés). *Shonika Rinsho (Tokyo)* 1982;35:2855-9.
- Narchi H. Benign afebrile cluster convulsión with gastroenteritis: an observational study. *BMC Pediatr* 2004;4:2.
- Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Negoro T, Watanabe K. Early recognition of benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2000;41:714-7.
- Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2004;26:164-7.
- Okumura A, Kato T, Hayakawa F, et al. (2006a). Antiepileptic treatment against clustered seizures in benign partial epilepsy in infancy. *Brain Dev* 2006;28(9):582-5.
- Okumura A, Watanabe K, Negoro T, et al. (2006b). Long-term follow-up of patients with benign partial epilepsy in infancy. *Epilepsia* 2006;47:181-5.
- Omata T, Tamai K, Kurosaki T, Nakada S, Furusima W, Motoyoshi Y. Clinical study of convulsions with mild gastroenteritis (en japonés). *Nihon Shonika Gakkai Zasshi (Tokio)* 2002;106:368-71.
- Pryles CV, Livingston S, Ford FR. Familial paroxysmal choreoathetosis of Mount and Reback: study of a second family in which this condition is found in association with epilepsy. *Pediatrics* 1952;9:44-7.
- Posner E. "Benign convulsión with mild gastroenteritis" a worldwide clinical entity. *Brain Dev* 2003;25:529.
- Ryan SG, Wiznitzer M, Hollman C, Torres MC, Szekeresova M, Schneider S. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1991;29:469-73.
- Sadamatsu M, Masui A, Sakai T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Familial paroxysmal kinesigenic choreoathetosis: an electrophysiologic and genotypic analysis. *Epilepsia* 1999;40:942-9.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512-21.