

REPORTE ESPECIAL

Clasificación y definición de síndromes de edad de inicio variable de la Liga Internacional contra la Epilepsia: documento de posición del Grupo de Trabajo de la ILAE sobre Nosología y Definiciones

Kate Riney^{1,2} | Alicia Bogacz³ | Ernest Somerville^{4,5} | Edouard Hirsch^{6,7,8} | Rima Nababout^{9,10,11} | Ingrid E. Scheffer¹² | Sameer M. Zuberi^{11,13,14} | Taoufik Alsaadi¹⁵ | Satish Jain¹⁶ | Jacqueline French¹⁷ | Nicola Specchio¹⁸ | Eugen Trinkka^{19,20,21} | Samuel Wiebe²² | Stéphane Auvin^{23,24,25} | Leonor Cabral-Lim²⁶ | Ansuya Naidoo^{27,28} | Emilio Perucca^{29,30} | Solomon L. Moshé^{31,32} | Elaine C. Wirrell³³ | Paolo Tinuper^{34,35}

¹ Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

² Faculty of Medicine, University of Queensland, South Brisbane, Queensland, Australia

³ Institute of Neurology, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

⁴ Prince of Wales Hospital, Sydney, New South Wales, Australia

⁵ University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

⁶ Francis Rohmer Epilepsy Unit, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France

⁷ National Institute of Health and Medical Research 1258, Strasbourg, France

⁸ Federation of Translational Medicine of Strasbourg, University of Strasbourg, Strasbourg, France

⁹ Reference Centre for Rare Epilepsies, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Department of Pediatric Neurology, Necker-Enfants Malades Hospital, Member of Epicare, Paris, France

¹⁰ Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research Mixed Unit of Research 1163, Paris, France

¹¹ University City University, Paris, France

¹² Austin Health, Royal Children's Hospital, Florey Institute and Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

¹³ Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children, Glasgow, UK

¹⁴ Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, Glasgow, UK

¹⁵ Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

¹⁶ Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

¹⁷ New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

¹⁸ Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

¹⁹ Department of Neurology, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

²⁰ Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Center for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria

²¹ Department of Public Health, Health Services Research and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria

²² Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

²³ Institut Universitaire de France, Paris, France

²⁴ Paediatric Neurology, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Robert-Debré Hospital, Paris, France

²⁵ University of Paris, Paris, France

²⁶ Department of Neurosciences, College of Medicine and Philippine General Hospital, Health Sciences Center, University of the Philippines Manila, Manila, the Philippines

²⁷ Neurology Unit, Greys Hospital, Pietermaritzburg, South Africa

²⁸ Department of Neurology, University of KwaZulu Natal, KwaZulu Natal, South Africa

²⁹ Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

³⁰ Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

³¹ Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine, New York, New York, USA

³² Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

³³ Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

³⁴ Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

³⁵ Reference Centre for Rare and Complex Epilepsies, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Bologna, Italy

Elaine C. Wirrell y Paolo Tinuper son coautores senior

Correspondencia

Kate Riney, Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Qld, 4101, Australia. Email: kate.riney@health.qld.gov.au

Traducción

Traducido del inglés al español por el Dr. Jaime Carrizosa (Profesor Titular de Neurología Infantil, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia), coordinador e integrante del [Colegio de traductores de español](#)

Revisión de la traducción por la Dra. Ana Carolina Sierra (Neuropediatra Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Grupo Antioqueño de Neurología Pediátrica CENPI)

Resumen

El objetivo de este artículo es proporcionar criterios diagnósticos actualizados sobre los síndromes de epilepsia que tienen lugar a una edad de inicio variable, según el consenso de expertos del Grupo de Trabajo de Nosología y Definiciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (2017-2021). Se usó un lenguaje consistente con las clasificaciones de epilepsia y de crisis epilépticas vigentes y aceptadas, y se incorporaron los avances en el conocimiento en genética, electroencefalografía e imagenología. El objetivo al definir los síndromes epilépticos que se presentan a una edad variable, es el de ayudar en el diagnóstico y servir de guía en los estudios para determinar la etiología y los tratamientos en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE

Epilepsia con crisis inducidas por la lectura, síndromes de epilepsia focal, epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen.

PUNTOS CLAVE

- La Liga Internacional contra la Epilepsia presenta una clasificación y definiciones para los síndromes de epilepsia que comienzan a una edad variable.

- Los síndromes que comienzan a una edad variable pueden iniciar tanto en los pacientes menores de 18 años, como en aquellos mayores de 19 años de edad.
- Los síndromes se pueden dividir ampliamente en síndromes epilépticos generalizados, focales y combinados (con componente tanto generalizado como focal).
- Algunos síndromes pueden estar asociados con encefalopatía del desarrollo y/o encefalopatía epiléptica en niños, o también con un deterioro neurológico progresivo si comienzan a una edad más tardía en la vida.
- Se discuten algunos ejemplos de síndromes epilépticos con etiología específica.

1 | INTRODUCCIÓN

La epilepsia puede comenzar a cualquier edad a lo largo de la vida. Muchos síndromes epilépticos típicamente tienen su inicio en la época neonatal, del lactante o del precolar y a pesar de que haya habido mayor énfasis en la identificación de síndromes en estas edades, existen varios síndromes importantes que comienzan en una edad variable, donde los resultados del paciente pueden mejorarse mediante su rápido reconocimiento. El propósito de este trabajo es definir estos síndromes epilépticos. La metodología empleada por el Grupo de Trabajo de la ILAE sobre Nosología y Definiciones de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (2017-2021), para definir qué es un síndrome epiléptico, así como su agrupación por edades de inicio, se describe en detalle en el artículo de Wirrell et al.¹ Un síndrome epiléptico se define como un conjunto de características de síntomas clínicos y hallazgos electroencefalográficos (EEG), a menudo apoyado por hallazgos etiológicos específicos (estructurales, genéticos, metabólicos, inmunológicos e infecciosos). El diagnóstico de un síndrome en un individuo con epilepsia acarrea frecuentemente implicaciones en el pronóstico y en el tratamiento. Estos síndromes tienen a menudo presentaciones dependientes de la edad y una gama de comorbilidades específicas. Un síndrome tiene una "edad variable" de inicio, cuando su inicio puede ocurrir tanto en pacientes menores de 18 años, como en los mayores de 19 años (es decir, tanto en pacientes pediátricos como en pacientes adultos). Los síndromes de epilepsia que típicamente inician en la época neonatal, del lactante o en la niñez se abordan en otra parte.^{2,3}

Los síndromes epilépticos que se presentan a una edad variable (Figura 1) se dividen en términos generales en los siguientes grupos:

- Síndromes de epilepsia generalizada con etiología poligénica: en esta categoría están tres de las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI): la epilepsia de ausencia juvenil [EAJ], la epilepsia mioclónica juvenil [EMJ] y la epilepsia con crisis generalizadas tónico – clónicas solamente [EGCTCs].⁴
- Síndromes de epilepsia focal autolimitada con presunta herencia compleja: la epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío de la niñez (EOVN) y la epilepsia lóbulo occipital

fotosensible (ELOF).

- Síndromes epilépticos focales con etiologías genéticas, estructurales o genético/-estructurales: la epilepsia con componente hiperomotor (hipercinético) relacionada con el sueño, la epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar (ELTMF), la epilepsia focal familiar con focos variables (EFFFV) y la epilepsia autosómica dominante con características auditivas (ECA).
- Un síndrome combinado de epilepsia generalizada y focal con etiología poligénica: la epilepsia refleja con crisis inducidas por la lectura (ECIL). Síndromes epilépticos con encefalopatía del desarrollo (ED), encefalopatía epiléptica (EE) o ambas, y síndromes epilépticos con deterioro neurológico progresivo:¹ las epilepsias mioclónicas progresivas (EMP) y el síndrome de estado epiléptico facilitado por fiebre (FIRES).

En este artículo, también se definen otros dos síndromes epilépticos con etiología específica(1) que tienen inicio en edades variables, reconociendo que en el futuro se pueden definir más síndromes epilépticos con etiología específica:

- Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis hipocampal (ETM-HS)
- Síndrome de Rasmussen

Aunque la anterior agrupación de síndromes se emplea en este documento, vale la pena señalar que esto se puede aplicar de manera flexible. Por ejemplo, algunos pacientes con EHS (por ejemplo, aquellos con variantes patogénicas del gen *KCNT1*), se pueden considerar que tienen una encefalopatía del desarrollo (ED), donde el compromiso neurocognitivo es causado por la etiología de la epilepsia. Los pacientes con SR o ETM con EH pueden tener una EE, como lo demuestra la mejora del compromiso neurocognitivo luego de una cirugía de epilepsia exitosa. Los pacientes con EMP pueden presentarse inicialmente como un síndrome de epilepsia generalizada indistinguible de la EMJ, para después desarrollar un deterioro neurológico progresivo que es cuando se puede diagnosticar este síndrome. Por lo tanto, la forma en que se clasifican los síndromes de epilepsia que se presentan a una edad variable, depende de la presentación clínica y de la evolución específica en cada paciente.

Se ha elegido la nomenclatura para cada síndrome que refleje los aspectos clave del fenotipo electro-clínico (como el tipo de crisis característica) y/o la etiología cuando esta sea importante para el diagnóstico del síndrome. Así, el nombre del síndrome evidencia las crisis características en EAJ, EMJ, ECTCs, EHS, EFTM, ETM con EH, ECIL y EMP. Los términos EFFFV y EFTM reflejan la naturaleza familiar de estos síndromes de epilepsia focal. Aunque se haya procurado un distanciamiento del uso de epónimos en determinados síndromes, se ha mantenido el término de SR. El Grupo de Trabajo no pudo proponer una alternativa para este nombre bien establecido, (el cual abarca la epilepsia, los hallazgos característicos de la imagen

y el deterioro neurológico progresivo observado en esta condición). Mientras que el término de encefalitis de Rasmussen ha sido el término prevalente en la publicación histórica de la literatura, el Grupo de Trabajo sugirió denominarlo con el término SR. El término "patogénico" se ha utilizado para referirse a las variantes genéticas que son causantes de síndromes específicos. Se reconoció que las variantes "probablemente patógenas"⁵ en el mismo gen también podrían ser causantes del síndrome. Además de proporcionar definiciones para cada síndrome, el Grupo de Trabajo también estableció los criterios para definir el "síndrome epiléptico sin la confirmación de ayudas diagnósticas" (Tablas 3– 10).¹ En estas tablas se describen los criterios mínimos para el diagnóstico del síndrome, los cuales deben ser utilizados sólo en regiones con recursos limitados, donde el acceso a EEG, imágenes o estudios genéticos, está ausente o es limitado. Para algunos síndromes, el diagnóstico sigue siendo posible solo con la manifestación clínica o con la modificación de las ayudas diagnósticas (por ejemplo, tomografía computarizada [TC] en lugar de resonancia magnética [RMN], video de crisis). El Grupo de Trabajo reconoce, que para algunos síndromes, el diagnóstico no es posible realizarlo de manera correcta en regiones con limitación de recursos.

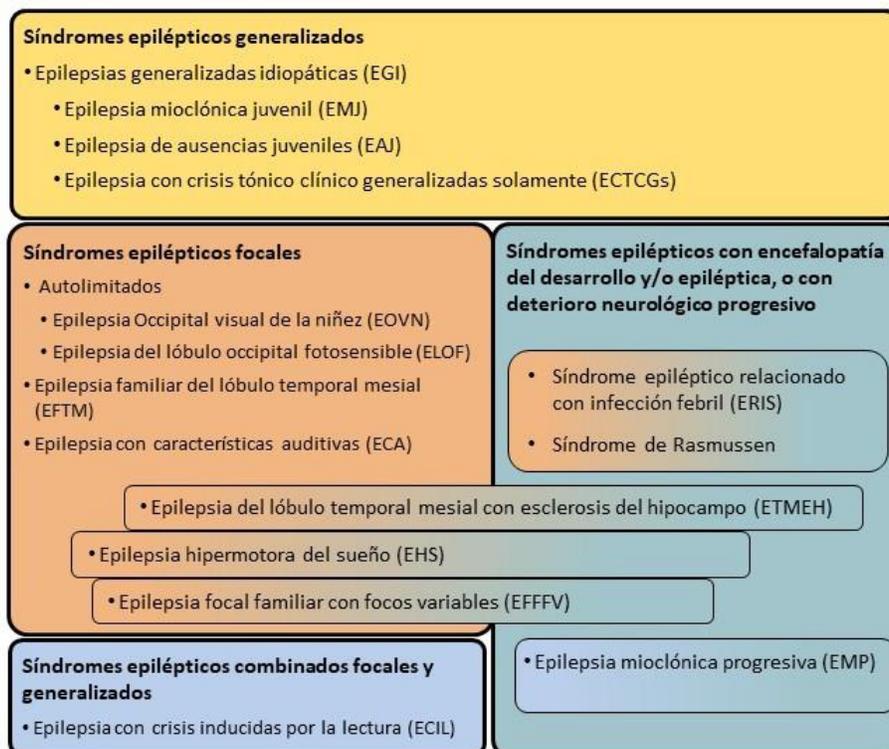


FIGURA 1 Síndromes de epilepsia de edad de inicio variable agrupados por tipo de epilepsia y la asociación con la encefalopatía del desarrollo y/o epiléptica (ED y/o EE) o deterioro neurológico progresivo. Algunos pacientes con síndromes epilépticos focales como ETM con EH, EHS, y EFFFV, pueden tener deterioro cognitivo, neurológico o psiquiátrico relacionado con su etiología o por la epilepsia (D y/o EE). Todos los pacientes con EMP establecida (un síndrome combinado de epilepsia generalizada y focal), SERIF y SR (síndromes epilépticos focales) tendrán ED y/o EE, o un deterioro neurológico progresivo. Los autores señalan que otros síndromes epilépticos se pueden identificar en el futuro.

2 | DEFINICIONES DE SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE EDAD DE INICIO VARIABLE

2.1 | Síndromes de epilepsia generalizada con etiología poligénica

2.1.1 | Epilepsias generalizadas idiopáticas

Las epilepsias más frecuentes que comienzan en la adolescencia y en la edad adulta son las EGI, llamadas EAJ, EMJ y ECTCs. Las EGI son un subgrupo de epilepsias genéticas generalizadas, las cuales (EGG) tienen una importancia epidemiológica particular, tanto que se estima que entre un 15% a un 20% de todas las personas con epilepsia tienen una EGI.⁶ Por esta razón, los síndromes de EGI, que se presentan a una edad variable (JAE, JME, y GTCA), se describen en un artículo separado de Hirsch y cols.⁴

2.2 | Síndromes epilépticos focales autolimitados con presunta herencia compleja

Las epilepsias focales autolimitadas (EFA) representan hasta el 25% de todas las epilepsias en la edad pediátrica.³ Tienen un inicio y una remisión dependiente de la edad, una semiología distintiva de las crisis, unas características específicas del EEG (con un fondo de base del EEG normal), responden a los medicamentos y la cognición suele ser normal. La etiología es genética, apoyada por una mayor incidencia de epilepsia en los familiares y una predisposición familiar al hallazgo electroencefalográfico. Sin embargo, no se han identificado genes y la presunta etiología es de herencia compleja a una edad susceptible. Algunos casos atípicos muestran superposición entre las EGI. Las EFA comienzan predominantemente en la niñez, pero dos síndromes pueden comenzar a una edad variable: EOVN y ELOF. La EOVN es caracterizada por frecuentes crisis de corta duración, de características visuales con aura sensorial visual durante la vigilia, con preservación de la consciencia y frecuentemente seguidas de cefalea. Se ha descrito a una edad de inicio hasta los 19 años.⁷ El EEG muestra un ritmo de fondo normal con actividad epileptiforme interictal consistente en ondas agudas y complejos de punta onda en regiones occipitales, registradas predominantemente durante el sueño. La remisión ocurre en el 50% al 80% de los pacientes dentro de los 2 a 7 años posteriores al inicio, con o sin administración de medicamentos anticonvulsivos (MAC)^{8,9} La ELOF se caracteriza por crisis focales precedidas de auras visuales inducidas por la fotoestimulación. Se ha descrito el inicio en la edad adulta.¹⁰ Hay una predominancia fuerte del género femenino, el EEG muestra un ritmo de fondo normal, con actividad epileptiforme interictal consistente en puntas o polipuntas-onda lenta en región occipital, facilitadas por el cierre palpebral y la fotoestimulación. También se pueden observar descargas de punta – onda lenta generalizadas. Tanto la EOVN como la ELOF se discuten con mayor detalle en un documento separado sobre los síndromes de epilepsia de inicio en la infancia.³

2.3 | Síndromes epilépticos focales con etiologías genéticas, estructurales o genético-estructurales

El grupo de síndromes de epilepsia focal de edad de inicio variable, incluye una serie de síndromes que ha sido adaptada de informes anteriores de la Comisión de la ILAE.¹¹ Estos síndromes son EHS, EFTM, EFFFV y ECA. La “Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal” ha sido renombrada EHS para evidenciar el conocimiento actual de esta entidad, la cual incluye características de varios tipos de crisis motoras (crisis hipercinéticas y/o crisis con componente tónico/distónico), predominantemente ocurren durante el sueño y pueden ser de inicio extra-frontal. Una gama más amplia de etiologías se asocia ahora con estos síndromes, procedente de los avances científicos tanto en imágenes, genética como EEG. Por lo tanto, en este caso, la definición de éstos síndromes se ha ampliado, buscando abarcar tanto las etiologías estructurales como genéticas, que puedan presentarse con la misma manifestación electroclínica. El Grupo de Trabajo también consideró síndromes epilépticos a epilepsias que se presentan con características clínicas y EEG específicas, y que involucran redes neuronales focales determinadas. El grupo de Trabajo decidió incluir definiciones solo para los síndromes de epilepsia focal presentados en este documento, pero reconoce que algunas otras epilepsias focales (por ejemplo, la insular, la del cíngulo anterior, occipital) pueden cumplir con la definición acordada de un síndrome epiléptico.

Es útil para el diagnóstico de la mayoría de estos síndromes epilépticos focales identificar la semiología característica de las crisis (Tabla 1). La semiología típica de las crisis hipercinéticas ocurren durante el sueño en la EHS y las auras sensoriales auditivas en la ECA sugieren el diagnóstico clínico del síndrome, y ayudan a enfocar los estudios a los diferentes lóbulos cerebrales y a etiologías genéticas específicas. El diagnóstico de algunos de estos síndromes requiere una revisión cuidadosa de la historia familiar. Se han identificado variantes patogénicas en varios genes como causantes de estos síndromes (Tabla 2), que pueden ser hereditarios, surgir de novo o deberse a variantes patogénicas de algunos genes. Es posible que se pase por alto la historia familiar, debido a la penetrancia reducida, variabilidad en la severidad y semiología de las crisis, así como por el antecedente de un diagnóstico erróneo en los miembros de la familia afectada.^{12,13} Si los miembros de la familia tienen crisis focales con preservación de la consciencia (por ejemplo, auras auditivas, déjà vu o solo crisis motoras de corta duración), estos pueden no haber sido identificadas como crisis, a menos que se le pregunte a los miembros de la familia por un médico que es consciente de esa importancia. En algunas familias, solo un estudio detallado de todos los individuos afectados con el fenotipado clínico, EEG y de imagen (excluyendo a los miembros de la familia con anomalías cerebrales por trastornos estructurales adquiridos), junto con la investigación genética, permitirá un diagnóstico seguro de un síndrome específico de epilepsia focal familiar.¹⁴ El diagnóstico puede ser más complicado aún, por las mismas variantes genéticas patogénicas causantes de diferentes síndromes de epilepsia focal (por ejemplo, las variantes patogénicas del gen DEPDC5 se han identificado en EHS,

EFTM y EFFFV). El diagnóstico de un síndrome epiléptico en una familia, puede depender, por lo tanto, de si se puede confirmar en todos los miembros afectados el mismo fenotipo (por ejemplo, EHS, EFTM, ECA) o de si existen diferentes tipos semiológicos de crisis focales observados en los individuos afectados en la familia (EFFFV).

TABLA 1 Características distintivas de EHS, EFTM, EFFFV y ECA

Síndrome	Inicio (usual)	Clínica	EEG interictal	Imágenes
EHS	Segunda década de la vida	Crisis durante el sueño, crisis motoras, cortas, hiperkinéticas o asimétricas tónicas/distónicas	EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; se puede observar anomalía epileptiforme focal (usualmente frontal)	Normal, DCF, o anomalía estructural adquirida
EFTM	Adolescencia o adultez	Típicamente crisis focales con preservación de la consciencia con características intensas de déjà vu y características asociadas como percepción de ensañación, temor o pánico o de movimientos lentos, ilusiones visuales o auditivas y manifestaciones autonómicas.	EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal o puede mostrar un enlentecimiento leve temporal; ocasionalmente se observa anomalía epileptiforme temporal	Normal, rara vez atrofia hipocámpal o hiperintensidad T2
EFFFV	Primera o segunda década de la vida	Crisis focales, la semiología depende del área cortical involucrada en un individuo, pero es constante en ese individuo	EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; se puede observar anomalía epileptiforme focal	Normal o DCF
ECA	Segunda o tercera década de la vida	Crisis sensoriales (auditivas), crisis cognitivas con afasia receptiva	EEG con ritmo de fondo interictal usualmente normal; ocasionalmente se observa anomalía epileptiforme (usualmente temporal)	Usualmente normal, sin embargo con reportes de DCF temporal posterior

Abreviaciones: ECA, Epilepsia con características auditivas; EEG, electroencefalograma; DCF, displasia cortical focal; EFFFV Epilepsia focal familiar con focos variables; EFTM, Epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial; EHS, epilepsia con componente hipermotor (hiperkinético) relacionada con el sueño

TABLA 2 Síndromes epilépticos genéticos focales y genes actualmente implicados

Síndrome epiléptico focal	Genes relacionados
EHS	<i>CHRNA4, CHRNA2, CHRN2, DEPDC5, KCNT1, NPRL2, NPRL3, PRIMA1</i>
EFTM	<i>DEPDC5</i> (la herencia mendeliana es rara, EFTM posee típicamente una herencia compleja)

EFFFV

TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3

ECA

LG1, RELN, MICAL1

Abreviaciones: ECA, Epilepsia con características auditivas; EFFFV Epilepsia focal familiar con focos variables; EFLTM, Epilepsia familiar del lóbulo temporal mesial; EHS, epilepsia con componente hiperomotor (hipercinético) relacionada con el sueño

2.3.1 | Epilepsia hípnica con componente hiperomotor (hipercinético)

La EHS (Tabla 3) se caracteriza por agrupamiento de crisis motoras que ocurre durante el sueño. Las crisis son de inicio y final abruptos, típicamente de corta duración (<2 min), con conservación de la consciencia y un estereotipo hiperquinético o un patrón motor asimétrico distónico/tónico. Este síndrome epiléptico particularmente, si se asocia con una anomalía cerebral estructural o un gen específico (p. ej., KCNT1), y puede ser farmacorresistente. La EHS engloba y sustituye a los síndromes epilépticos anteriormente denominados como epilepsia hipnagógica nocturna con distonías paroxísticas, la epilepsia nocturna del lóbulo frontal (ENLF) y la ENLF autosómica dominante, e incluye etiologías genéticas y estructurales.¹⁵⁻²⁰ Aunque el nombre "epilepsia hiperomotor relacionada con el sueño" es el término utilizado para este síndrome en la literatura reciente,^{15,20-24} el Grupo de Trabajo señala que el término "hipercinético" en lugar de "hipermotor" es el término actualmente aceptado para denominar las crisis motoras focales vigorosas, apreciables en este síndrome.²⁵ El Grupo de Trabajo estuvo de acuerdo en que el nombre de este síndrome podría ser "epilepsia hipercinética relacionada con el sueño" o "epilepsia hiperomotor relacionada con el sueño", ya que algunos pacientes pueden tener crisis hipercinéticas únicamente, pero otros pueden tener crisis motoras focales con características tónicas/distónicas.

Epidemiología

La EHS es un síndrome raro, con una prevalencia estimada de la forma no familiar en la población adulta de 1,8 a 1,9 por 100 000.^{21,22}

Manifestaciones Clínicas

La edad de inicio de las crisis ocurre principalmente en las primeras dos décadas de vida, típicamente en la adolescencia (11-14 años), pero tiene un rango de inicio entre los 2 meses hasta los 64 años de edad.^{13,21,26,27} Existe un leve predominio del género masculino.²¹ La exploración neurológica es normal. La historia perinatal, los hitos del desarrollo y la cognición son típicamente normales, aunque se ha reportado compromiso cognitivo, trastornos neuropsiquiátricos o del comportamiento en este síndrome.^{23,28,29}

Curso de la enfermedad

El curso de la EHS está predominantemente relacionado con la etiología subyacente.²¹ La mayoría de los pacientes el estado cognitivo y las neuroimágenes son normales, suele tener buena respuesta a los medicamentos anticrisis de primera línea.³⁰ Los pacientes con discapacidad

intelectual, examen neurológico alterado, hallazgos anormales en la neuroimagen o con crisis durante la vigilia, tienen menor probabilidad de lograr la remisión de las crisis.^{21,30} La cirugía de epilepsia en etiologías específicas, puede ser eficaz. El mejor resultado quirúrgico se obtiene cuando la etiología está bien definida en la neuroimagen (se observa daño estructural), especialmente si se trata de una displasia cortical focal (DCF) tipo IIb.³¹

Crisis

Se observan crisis motoras focales de características vigorosas, hipercinéticas, o crisis asimétricas con características tónicas/distónicas, que generalmente se asocian a signos autonómicos (taquicardia, taquipnea, respiración irregular), vocalización y expresión emocional negativa como el miedo.²⁴ Puede haber desviación cefálica y ocular. Los movimientos hipercinéticos involucran extremidades proximales o axiales, produciendo movimientos irregulares de gran amplitud, como pedalear, empujar la pelvis, saltar, golpear o movimientos de balanceo.²⁵ Las crisis motoras focales pueden ser clínicamente sutiles (anteriormente denominadas "despertares paroxísticos") o pueden tener una duración más larga y una mayor complejidad (como el "vagabundeo epiléptico").¹³ Los pacientes pueden describir una crisis sensorial o cognitiva consciente previa al inicio de las características motoras. Pueden ocurrir crisis focales que pasan a tónico-clónico bilaterales.^{13,21,30} Aunque la aparición de crisis durante el sueño es la característica de este síndrome, las crisis durante la vigilia ocurren en 27% -45% de los pacientes en algún momento de su vida.^{13,21,26}

Electroencefalograma

El ritmo de fondo del EEG suele ser normal. El EEG en vigilia no tiene hallazgos epileptiformes anormales en la mayoría de los pacientes (50%–90%).¹³ Durante el sueño, se observan anomalías epileptiformes interictales en las áreas frontales en aproximadamente el 50% de los pacientes (Figura 2A).¹³ El EEG ictal puede no mostrar patrones ictales definidos, puede presentar artefactos de movimiento o mostrar cambios típicos de descargas de punta-onda, actividad lenta rítmica, o un aplanamiento del ritmo de fondo difuso sobre las áreas frontales (Figura 2B). Puede observarse un enlentecimiento focal postictal. El registro del video-EEG prolongado es la mejor prueba diagnóstica para identificar los eventos con la semiología estereotipada durante el sueño, especialmente en casos sin una correlación clara por EEG de superficie. Los registros de EEG intracraneales (p. ej., estereoEEG) han demostrado que las descargas ictales se pueden iniciar en varias áreas extrafrontales (cortezas insulo-opercular, temporal, parietal).^{24,32–34}

Imágenes

La neuroimagen suele ser normal. Ocasionalmente se encuentra una anomalía estructural cerebral, más comúnmente una DCF (Figura 2C), con menor frecuencia se puede encontrar un daño estructural adquirido.²⁰

Genética

La etiología de EHS puede ser genética, genético-estructural, o adquirida. Los antecedentes familiares deben buscarse cuidadosamente, pero no están presentes en la EHS esporádica o adquirida.³⁰ La EHS familiar generalmente tiene una herencia autosómica dominante (EHS autosómico dominante [EHSAD]), con una penetrancia de aproximadamente el 70%.²⁶ Una variante genética patógena se encuentra en aproximadamente el 19% de EHSAD y en el 7% en la EHS esporádica.¹⁵ Las causas genéticas de EHSAD incluyen variantes patogénicas en los genes del complejo GATOR1 (DEPDC5, menos frecuentemente en NPRL2 o NPRL3),¹⁶⁻¹⁹ en genes de las subunidades del receptor de acetilcolina (CHRNA4, con menor frecuencia CHRN2 o ARNCH2),³⁵⁻³⁷ y en el gen del canal de potasio activado por el sodio KCNT1.²⁸ Los individuos con variantes de genes patogénicos del complejo GATOR, pueden tener DCF, con implicaciones para la cirugía de epilepsia.¹⁵ Los individuos con variantes patogénicas KCNT1 desarrollan una forma más grave de EHS en la que se encuentra discapacidad intelectual, psicosis y de forma esporádica regresión de hitos del desarrollo, presentando además una mayor penetrancia familiar.^{28,29} Se han identificado algunas pocas familias con EHS autosómica recesiva, y una sola familia con una variante patógena del gen PRIMA1.³⁸

Diagnósticos diferenciales

- Parasomnias del NREM (sin movimiento ocular rápido): los pacientes con EHS pueden ser diagnosticados de forma errónea como parasomnias frecuentemente al inicio antes de reconocer la epilepsia.³⁹ Las crisis en la EHS son típicamente breves (<2 min), con un inicio y terminación abruptos, tiene crisis de características motoras estereotipadas, pueden ocurrir todas las noches y ocurrir varias veces la misma noche (se presentan desde el inicio del sueño hasta en la madrugada), y a menudo se conserva consciencia durante la crisis. Las parasomnias son de mayor duración (>10 min), tienen características variables de un evento a otro y son menos frecuentes, a menudo con un único episodio por noche y se presentan en la primera o segunda hora de sueño, el paciente parece confundido durante el evento, y posteriormente tiene amnesia del mismo.
- Crisis psicógenas no epilépticas (CPNE): los pacientes con EHS pueden diagnosticarse como CPNE de forma errónea ya que pueden conservar la consciencia en presencia de movimientos motores bilaterales durante sus crisis y el EEG ictal puede no mostrar patrones ictales definidos. La EHS puede diferenciarse de las CPNE por las características de las crisis, ya que son hiperkinéticas, estereotipadas, breves y ocurren durante el sueño, mientras que los eventos de las CPNE son menos estereotipados y ocurren durante la vigilia.
- Trastorno de conducta del sueño REM: esta es una parasomnia del sueño REM

(movimientos rápidos de los ojos) comienza generalmente en personas mayores de 50 años. Los movimientos hipercinéticos no son estereotipados y corresponden a sueños vívidos.

- EFFFV: Mientras que pueden ocurrir crisis compatibles con EHS en un individuo de una familia con EFFFV, la EHS familiar se diferencia de la EFFFV, en que todos los individuos afectados en la familia presentan crisis compatibles con EHS.¹⁴

▣ Otras crisis focales que ocurren predominantemente por el sueño: estas crisis no tienen la característica hipercinética o características tónicas/distónicas asimétricas vistas en EHS.

▣

▣ **TABLA 3** Criterios básicos diagnósticos para la epilepsia hipermotora (hipercinética) relacionada con el sueño

	Mandatorios	Alertas	Excluyentes
Crisis	Del sueño predominantemente, crisis motoras breves hipercinéticas o asimétricas tónicas/distónicas	Crisis predominantemente en vigilia	Crisis únicamente durante la vigilia Crisis generalizadas
EEG		Alteraciones epileptiformes frecuentes fuera de los lóbulos frontales Anomalidades epileptiformes generalizadas	
Edad de inicio		< 10 años o > 20 años	< 2 meses o > 64 años
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual moderada a severa	
Examen neurológico		Anormalidades focales en el examen neurológico	

No se requiere una RM para el diagnóstico, pero se debe realizar para evaluar la etiología subyacente.
No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.

Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados se puede diagnosticar la EHS, si se cumplen los criterios mandatorios y excluyentes, y si en el paciente se ha presenciado crisis o se grabado por video crisis hipercinéticas durante el sueño.

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; IRM resonancia magnética; EHS, epilepsia hipermotora(hipercinética) relacionada con el sueño.

^a Los criterios de alerta están ausentes en la gran mayoría de los casos, aunque ocasionalmente se pueden ver. Su presencia debe dar lugar a la precaución en el diagnóstico del síndrome y se deben considerar otras condiciones.

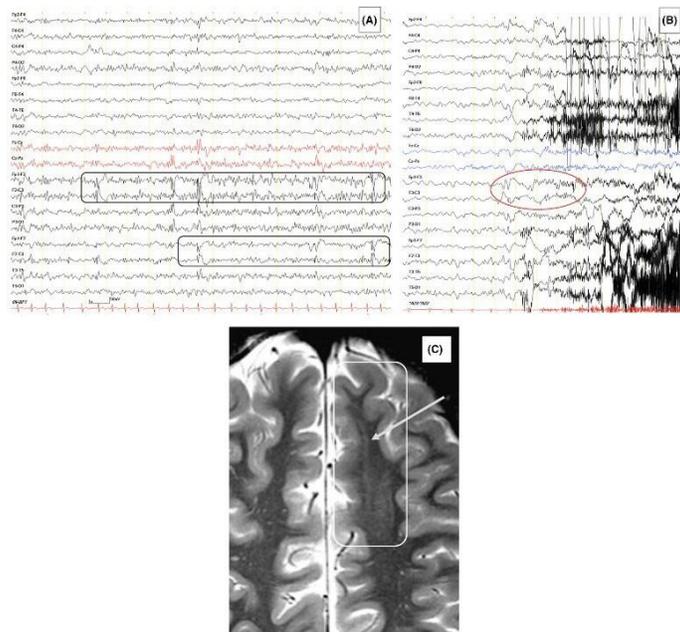


FIGURA 2 Actividad epileptiforme interictal en un niño de 8 años con epilepsia hipermotora (hipercinética) relacionada con el sueño. (A) El electroencefalograma muestra puntas repetitivas sobre las regiones anteriores del hemisferio izquierdo con inversión de fase en los electrodos F3 y F7 (señalado en círculo). (B) Una crisis hiperkinética durante el sueño NREM en el mismo niño. La actividad ictal está casi enmascarada por el artefacto muscular debido al movimiento. Es posible ver una onda aguda seguida de una actividad rápida (elipse) en la región frontal izquierda. (C) La resonancia magnética muestra una sutil heterotopía en banda en la sustancia blanca subcortical del lóbulo frontal izquierdo, vista como una señal anormal, lineal, isointensa a la corteza suprayacente, con una dirección anterior-posterior en la sustancia blanca (flecha), la cual es sutilmente más brillante en T2 en comparación con la misma área en el lóbulo frontal derecho (caja)

2.3.2 | Epilepsia familiar mesial del lóbulo temporal

EFTM (Tabla 4) es un síndrome de epilepsia focal común, con un modo de herencia complejo, típicamente con inicio en la adolescencia o en la edad adulta.⁴⁰

El síndrome se asocia generalmente con crisis focales con preservación de la consciencia, con semiología referente al lóbulo temporal mesial, siendo frecuentes de manera especial las auras sensoriales como *déjà vu*. Los pacientes tienen una resonancia nuclear magnética normal y suelen responder favorablemente al tratamiento. También se han descrito algunas familias que tienen una forma clínicamente heterogénea de EFTM, que comprende el antecedente de crisis febriles, con evidencia de atrofia del hipocampo en la resonancia magnética y una respuesta menos favorable a los MAC.^{41,42}

Epidemiología

Se ha estimado que la EFTM representa casi una quinta parte de los casos de reciente diagnóstico de epilepsia mesial no lesional del lóbulo temporal.⁴³ Por sus características sutiles, la EFTM a menudo no se reconoce sin tener una anamnesis dirigida a los antecedentes

familiares.

Manifestaciones Clínicas

La edad de inicio de las crisis varía entre los 3 y 63 años, los síntomas que generalmente comienzan en la adolescencia o en la edad adulta.^{40,44} Se ha reportado un predominio femenino.^{40,44,45} Los pacientes con EFTM generalmente tienen un desarrollo intelectual normal y no presentan anomalías neurológicas asociadas. El antecedente de crisis febriles es poco frecuente en los pacientes con la presentación típica, pero puede estar presente en pacientes con las presentaciones más graves, y a menudo con un fenotipo resistente a los medicamentos.

Curso de la enfermedad

La EFTM generalmente muestra un pronóstico favorable en estudios de cohortes cuando es diagnosticada en la primera crisis (teniendo en cuenta la historia familiar). Muchos individuos afectados consideran sus experiencias de déjà vu como fenómenos fisiológicos, y por lo tanto no buscan atención médica. El diagnóstico a menudo se sospecha por la aparición de una crisis focal con compromiso motor tónico-clónico bilateral y la búsqueda sobre antecedentes de crisis no reconocidas y la identificación de posibles familiares afectados.⁴³ Los individuos con manifestaciones leves pueden no requerir tratamiento farmacológico. La mayoría de los pacientes logran el control de las crisis al inicio del tratamiento cuando se indica algún MAC, pocos requieren politerapia, y solo de manera excepcional se requiere cirugía de epilepsia.⁴⁰ Se observa que el curso de la epilepsia es menos favorable, con crisis más frecuentes y necesidad de cirugía de epilepsia, en cohortes identificadas con presentación de epilepsia farmacorresistente o en procesos de evaluación quirúrgica en centros de especializados de epilepsia.^{41,46} Los resultados del control de las crisis en personas, que requieren cirugía de epilepsia, no parece diferir de los pacientes con EMT esporádica.⁴⁷

Crisis

Los pacientes suelen presentar crisis focales con preservación de la consciencia, que consisten principalmente en un intenso déjà vu, que es reportado por más del 70% de los individuos afectados. Las manifestaciones comúnmente asociadas con déjà vu incluyen percepciones de ensueño, miedo o pánico, sensación de cámara lenta, ilusiones visuales o auditivas, y manifestaciones autonómicas (sensación ascendente visceral o epigástrica, náuseas, taquicardia, sudoración, rubor o palidez).^{40,44} Estas crisis pueden progresar a un compromiso de la consciencia, y raras veces al componente motor tónico-clónico bilateral; en la mayoría de los pacientes con la forma típica de EFTM, las crisis son leves y ocurren con poca frecuencia.⁴⁰

Electroencefalograma

En aproximadamente el 60% de los individuos afectados, el EEG es normal o muestra un discreto enlentecimiento temporal.^{40,43} El resto de los casos muestran anomalía epileptiforme temporal interictal, con mayor frecuencia de forma unilateral. En algunos individuos las anomalías epileptiformes focales son favorecidas durante el sueño.⁴⁴

Imágenes

Los pacientes con la presentación típica no muestran anomalías manifiestas en la resonancia magnética.⁴⁰ La presencia de atrofia del hipocampo o el aumento de la señal T2 generalmente se

asocia con una menor capacidad de respuesta al tratamiento médico.^{41,42}

Genética

La evidencia de una etiología genética se basa en reporte de casos con una alta concordancia en gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos.⁴⁴ El síndrome ocurre en familiares de pacientes con una frecuencia menor que la predecible por los modelos mendelianos dominantes, y en sólo una minoría de las familias la frecuencia es compatible con un tipo de herencia recesiva.⁴⁰ Con base en estos hallazgos, la EFTM es conceptualizada principalmente como un síndrome genético con herencia compleja (ya sea poligénica o multifactorial). Se han reportado pocos casos de familias, que muestran herencia mendeliana con variantes patogénicas en el gen DEPDC5.⁴⁸

Diagnósticos diferenciales

- EFFFV: Mientras que las crisis compatibles con ETM pueden ocurrir en un individuo en una familia con EFFFV, para el diagnóstico de EFTM se requiere que todos los individuos afectados en la familia tengan crisis compatibles con ETM.
- ETM con anomalía cerebral estructural: los pacientes con EFTM tienen antecedentes familiares de personas con crisis compatibles con ETM, que no presentan anomalías cerebrales estructurales en la resonancia magnética, a excepción de raros casos con atrofia/esclerosis del hipocampo.
- Déjà vu fisiológico: el déjà vu fisiológico difiere del déjà vu epiléptico ya que típicamente es leve, fugaz, esporádico (anual o menos), no ocurre en salvas, no está asociado a otras características (incluida la progresión a otros tipos de crisis), y a menudo es precipitado por circunstancias específicas (por ejemplo, visitar un lugar nuevo, al realizar actividades específicas).⁴³

TABLA 4 Criterios diagnósticos básicos para la epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Focales cognitivas (particularmente déjà vu), crisis sensoriales o autonómicas		Crisis generalizadas
EEG		Anormalidad epileptiforme generalizada	
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual	
Examen neurológico		Anormalidades focales en el examen neurológico	
Imágenes	Normal o atrofia/ esclerosis hipocampal		
Otros estudios: genética, etc.	Antecedentes familiares de personas con crisis focales que surgen del lóbulo temporal mesial		
Se requiere una RM para el diagnóstico para excluir otras causas.			
No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.			
Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados, se requiere de RM para excluir otras etiologías estructurales.			

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética.

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

2.3.3 | Epilepsia focal familiar con focos variables

EFFFV (Tabla 5) es un síndrome epiléptico focal familiar autosómico dominante, con penetrancia incompleta, caracterizado por crisis focales derivadas de diferentes regiones corticales (más comúnmente frontal o temporal), con gravedad variable en los diferentes integrantes de una familia, pero cada individuo de la familia tiene un solo tipo de crisis focal. Este síndrome se conocía anteriormente como "epilepsia parcial familiar con focos variables" y "epilepsia parcial autosómica dominante con focos variables".^{12,14} Las etiologías incluyen causas genéticas y estructurales. La mayoría de los casos responden a los MAC. En los pacientes adecuadamente seleccionados, que presentan resistencia a los medicamentos y tienen una DCF, la cirugía de epilepsia puede resultar en una remisión completa. En la evaluación prequirúrgica se pueden identificar etiologías genéticas específicas, como por ejemplo, un gen patógeno que conlleva el riesgo de desarrollar múltiples displasias.

Epidemiología

No existen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de este síndrome epiléptico. Se considera infrecuente.

Manifestaciones Clínicas

La edad de inicio de las crisis suele ser entre la primera y la segunda década (edad pico entre 12–13,5 años), aunque tiene un amplio rango, incluso en la misma familia, que va desde 1 mes hasta los 52 años.^{12,14} No se reporta un predominio de género. Los antecedentes del embarazo y perinatales suelen ser normales. El examen neurológico es normal. Los primeros hitos del desarrollo y la cognición son típicamente normales, aunque la discapacidad intelectual leve y algunas características neuropsiquiátricas incluyendo el trastorno del espectro autista y los trastornos del comportamiento, han sido reportados en algunos casos.^{49,50}

Curso de la enfermedad

La mayoría de los casos responden a los MAC. No obstante la tasa de resistencia a los medicamentos pueden llegar hasta el 30%.⁵¹ La cirugía de epilepsia en casos seleccionados, puede ser efectiva y resultar en la remisión total de las crisis.⁵²

Crisis

Se presentan crisis focales, con una semiología que depende de la localización de la red implicada en el individuo. Toda persona afectada en una familia, típicamente tiene un solo tipo de crisis focal. Se han descrito crisis cognitivas, sensoriales, autonómicas o motoras. Las crisis pueden aparecer durante el sueño, la vigilia o en ambas circunstancias. También pueden aparecer crisis focales que pasan a tónico-clónico bilaterales.

Electroencefalograma

La actividad de fondo del EEG es normal. El EEG interictal suele mostrar anomalías epileptiformes focales (frontal, temporal, centroparietal más que occipital).¹⁴ En cada individuo

afectado de una familia, esta área focal permanece constante en el tiempo. Se observa favorecimiento de la anormalidad epileptiforme por la privación del sueño y durante el sueño. En el EEG ictal se observa patrones ictales focales relacionados con la red cerebral focal involucrada en la persona afectada.

Imágenes

Las neuroimágenes pueden ser normales o pueden mostrar una DCF (la cual puede ser sutil).^{16,52}

Genética

La etiología de EFFFV puede ser genética o genético-estructural con la coexistencia de DCF (típicamente DCF tipo II).⁵² La herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta.^{14,53} Se han identificado variantes patogénicas en DEPDC5, NPRL2 y NPRL3. Algunas familias con variantes patogénicas de TSC1 o TSC2 cumplen los criterios para este síndrome.

Diagnósticos diferenciales

- EHS familiar: mientras que las crisis nocturnas son compatibles con EHS, también pueden ser comunes en individuos en familias con EFFFV;¹⁴ en este síndrome, todos los individuos afectados en la familia deben tener crisis compatibles con EHS. El predominio de crisis en vigilia también es una distinción útil entre EFFFV y EHS.¹⁴ EFTM: para este síndrome, todos los individuos afectados en la familia debe tener crisis compatibles con ETM.
- ECA familiar: para este síndrome, todos los individuos afectados en la familia deben tener crisis compatibles con ECA.

TABLA 5 Criterios diagnósticos básicos para la epilepsia familiar focal con focos variables

	Mandatorios	Alertas ^a	Excluyentes
Crisis	Crisis de inicio focal		Crisis de inicio generalizadas
EEG		Anormalidad epileptiforme generalizada	
Edad de inicio		Inicio neonatal	
Desarrollo al inicio			Discapacidad intelectual moderada a profunda
Examen neurológico		Anormalidades focales en el examen neurológico	
Imágenes	Normal o displasia cortical focal		
Otros estudios: genética, etc.	Antecedentes familiares de personas con crisis focales que surgen de regiones corticales que difieren entre miembros de la misma familia		Antecedentes familiares de crisis focales que ocurren exclusivamente antes de los 20 meses de edad
Se requiere una RM para el diagnóstico para excluir otras causas. Los antecedentes familiares de convulsiones focales pueden ser incidentales debido a una causa adquirida. No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.			

Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados, la EFFFV se puede diagnosticar sin EEG en un paciente, si se cumplen los criterios obligatorios y de exclusión. Sin embargo, se requiere una RM o una TC para excluir otras etiologías estructurales.

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computada.

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

2.3.4 | Epilepsia con características auditivas

La ECA (Tabla 6) es un síndrome de epilepsia focal que se presenta en la adolescencia/edad adulta sin historia de antecedentes relevantes y se caracteriza por crisis focales con preservación de la consciencia con síntomas auditivos y/o afasia receptiva (Wernicke). Los pacientes rara vez presentan crisis focales que pasan a tónico-clónico bilaterales, y algunos pacientes pueden experimentar crisis precipitadas por sonidos específicos. Este síndrome se conocía anteriormente como “epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica dominante” y como “epilepsia parcial autosómica dominante con características auditivas.” La ECA puede ocurrir como un síndrome epiléptico focal familiar, ECA familiar (ECAAF), que se puede heredar de forma autosómica dominante (ECA autosómico dominante [ECAAD]) con penetrancia reducida.

Epidemiología

Se desconoce la prevalencia de este síndrome.

Manifestaciones Clínicas

La edad de inicio de las crisis se presenta entre los 10 y los 30 años (rango 5–54 años).⁵⁴ No se reporta un predominio de género. Los antecedentes personales y perinatales suelen ser normales. El examen neurológico es normal. El neurodesarrollo y el intelecto/cognición con frecuencia son normales.

Curso de la enfermedad

La presentación de las crisis puede variar desde crisis leves con remisión espontánea a epilepsia farmacorresistente. Aquellas crisis asociadas a lesiones estructurales pueden ser tratadas quirúrgicamente.⁵⁴ La tasa acumulada de remisión de crisis en el seguimiento mínimo por 5 años consecutivos fue de aproximadamente 50% en pacientes con 30 años del diagnóstico epilepsia.⁵⁴ Los predictores de mal pronóstico a largo plazo son una edad temprana de inicio (<10 años), anormalidad epileptiforme focal en el EEG interictal y las crisis focales cognitivas con preservación de la consciencia manifestadas por alucinaciones auditivas complejas.⁵⁴

Crisis

Son mandatorias para este síndrome las crisis focales sensoriales (auditivas) y/o cognitivas con afasia receptiva) con preservación de la consciencia. Los síntomas sensoriales auditivos típicamente consisten en sonidos simples (p. ej., zumbidos o repiques) o con menos frecuencia distorsiones auditivas (como alteración en volumen) o sonidos complejos (por ejemplo, canciones específicas o voces). La afasia receptiva ictal consiste en una incapacidad de comprender el lenguaje hablado en ausencia de un deterioro de la consciencia. Otras crisis focales adicionales pueden presentarse con otros síntomas sensoriales, como alteración de la

visión (distorsiones de caras/objetos) y vértigo.^{55,56} Pueden ocurrir crisis focales con compromiso de la consciencia o crisis focales que pasan a tónico-clónico bilaterales (a menudo durante el sueño). Por lo tanto, una anamnesis cuidadosa es importante para obtener una historia de estos tipos de crisis previas ya que pueden no ser apreciadas previamente como fenómenos epilépticos. Las crisis reflejas precipitadas por el sonido (por ejemplo, el timbre de un teléfono) ocurren en algunos pacientes.⁵⁴

Electroencefalograma

El EEG interictal es normal en la mayoría de los pacientes. Si ocurre alguna anomalía, esta se caracteriza por ser focal (generalmente temporal) consistente en punta onda aguda o de espigas. Estos hallazgos también pueden ser generalizados.⁵⁴ Pueden presentarse anomalías epileptiformes en el EEG favorecidas por la hiperventilación, la privación del sueño y el sueño. Rara vez se informan registros ictales.

Imágenes

La neuroimagen suele ser normal, pero rara vez se puede encontrar una etiología estructural.⁵⁵

Genética

La ECA ocurre principalmente de manera esporádica, aunque la forma familiar ECAF también ocurre con una herencia autosómica dominante (ECAAD) con penetrancia incompleta.⁵⁴ Aproximadamente la mitad de los casos de ECAAD se deben a variantes patogénicas (o microdelecciones) en LGI1 (epitempina) o RELN.⁵⁷⁻⁶⁰ Las variantes en el gen MICAL1 son una causa más rara.⁵⁹ También se han descrito variantes patogénicas en los genes DEPDC5, CNTNAP2 y SCN1A.⁶¹

Diagnósticos diferenciales

- EFFFV: mientras que las crisis compatibles con ECA pueden ocurrir en un individuo en una familia con EFFFV, para poder realizar el diagnóstico de ECAF, todos los individuos afectados en la familia deben tener crisis compatibles con ECA.
- Trastornos psiquiátricos: las alucinaciones auditivas son fáciles de distinguir de la ECA, por su naturaleza más crónica y por la complejidad de las alucinaciones auditivas psiquiátricas.
- Tinnitus: este trastorno es común y por lo tanto, puede coincidir en la familia del paciente con ECA. Se diferencia de las crisis focales sensoriales auditivas porque generalmente la duración del tinnitus es más larga en los trastornos del sistema auditivo periférico, y por la presencia de otras características de las crisis que acompañan a las auras auditivas ictales.

TABLA 6 Criterios diagnósticos básicos para la epilepsia con características auditivas

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Crisis focales sensoriales auditivas focales y/o o crisis cognitivas focales con afasia receptiva		Crisis de inicio generalizadas Otras crisis de inicio focal
EEG		Anormalidad epileptiforme generalizada	

Desarrollo al inicio	Discapacidad intelectual moderada a severa
Examen neurológico	Anormalidades focales en el examen neurológico
Imágenes	Normal o displasia cortical focal
Se requiere una RM para el diagnóstico para excluir otras causas. No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.	
Síndrome sin confirmación de ayudas. Diagnósticas: en regiones con recursos limitados se requiere una RM para excluir otras etiologías estructurales.	

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética.

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

2.4 | Síndromes epilépticos con etiología específica

Los síndromes epilépticos con etiología específica se pueden identificar cuando existe una etiología de la epilepsia que se asocia con un fenotipo clínico claro, definido, relativamente uniforme y distintivo en la mayoría de los individuos afectados (presentación del fenotipo clínico, tipos de crisis, comorbilidades, curso de la enfermedad y/o respuesta a terapias específicas), así como como EEG, neuroimágenes y/o correlatos genéticos consistentes.¹ Se discuten en esta sección dos síndromes epilépticos con etiología específica que comienzan a una edad variable. El trabajo futuro puede ampliar las definiciones de más síndromes epilépticos de etiología específica. Esto puede ayudar al reconocimiento clínico más temprano de algunas etiologías autoinmunes o metabólicas, las cuales se benefician del tratamiento puntual inmediato (por ejemplo, la deficiencia del transportador de glucosa).

2.4.1 | Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo

La ETM es una epilepsia focal frecuente en adultos, aunque también se presenta en la infancia. Aunque muchos factores contribuyentes pueden conducir a la EH, incluidos los genéticos, genético-estructurales y patologías inmunitarias, el síndrome de ETM-HS (Tabla 7) requiere confirmación por imágenes de la EH — como causa de la epilepsia— para realizar el diagnóstico. Este síndrome epiléptico es a menudo farmacorresistente; sin embargo, la cirugía de epilepsia puede transformar el resultado a una remisión completa de la epilepsia.

Epidemiología

Existen pocos estudios epidemiológicos poblacionales sobre ETM. La mayoría de los estudios se derivan de centros de atención de tercer nivel (por ejemplo, centros de cirugía de epilepsia), teniendo un sesgo por derivación de los pacientes farmacorresistentes. La prevalencia de ELT se calculó en 1.7/1000 personas en un estudio de población.⁶² El estimativo de la prevalencia de resistencia a los medicamentos en ETM-HS es mucho menor, .51–.66 por 1000 personas, con una incidencia estimada de 3.1–3.4 por 100 000 personas por año.⁶³

Contexto clínico

La edad de inicio de las crisis suele ser en adolescentes y adultos jóvenes, aunque se informa un

inicio más tardío o más temprano. No hay predominio de género. Los antecedentes personales y perinatales suelen ser normales. El examen neurológico es normal, aunque puede notarse un movimiento facial reducido en el lado contralateral.⁶⁴ El antecedente de crisis febriles se puede encontrar en la primera infancia,⁶⁵⁻⁶⁷ y las crisis febriles prolongadas en la infancia pueden causar la EH.^{65,68} El neurodesarrollo están dentro de los límites normales. Se reconoce comorbilidad cognitiva, con déficits en la memoria verbal asociada a ETM-HS cuando se afecta el lóbulo temporal mesial dominante (generalmente izquierdo) y déficits en la memoria visual asociada con ETM-HS cuando se encuentra afectado el lóbulo temporal no dominante.

Curso de la enfermedad

La ETM-HS a menudo es resistente a los medicamentos. La cirugía de epilepsia en etiologías específicas, puede transformar el resultado de crisis resistentes a los medicamentos en la remisión total de la epilepsia. El mejor resultado quirúrgico se observa cuando la anomalía estructural está bien definida en las imágenes.

Crisis

Las crisis focales con preservación de la consciencia o con consciencia alterada, ocurren con características semiológicas atribuibles a redes del lóbulo temporal mesial. Las crisis focales conscientes pueden ser autonómicas (p. ej., una sensación epigástrica ascendente, malestar abdominal, náuseas, náuseas, palidez, sofoco, taquicardia), cognitivas (p. ej., déjà vu, jamais vu), emocionales (p. ej., miedo) o sensorial (p. ej., olfativas, gustativas). Las crisis focales con preservación de la consciencia pueden ser el único tipo de crisis iniciales y es posible que no se reconozcan como crisis, así que pueden ocurrir durante algún tiempo antes de que se considere el diagnóstico de epilepsia. En las crisis focales con alteración de la consciencia, generalmente hay un arresto motor, automatismos que pueden ser orales (masticación, chasquido de labios, deglución), vocal (habla, en ETM-HS no dominante), o gestuales. Los automatismos de miembros superiores pueden ser unilaterales y puede lateralizar la crisis al hemisferio ipsilateral. Puede desarrollarse distonía de miembros superiores contralaterales. Puede ocurrir una versión oculocefálica contralateral,^{69,70} aunque en algunos pacientes puede haber una versión cefálica ipsilateral inicial para luego girar al lado contralateral.⁷¹ Se puede conservar el habla en crisis de ETM-HS no dominante. Por el contrario, la afasia es común en crisis de ETM-HS dominante. Las crisis tienen una instauración gradual y por lo general duran de 1 a 5 minutos, aunque las crisis focales con preservación de la consciencia pueden ser más breves. Los pacientes pueden experimentar confusión de varios minutos después de presentar las crisis focales con compromiso de la consciencia. Las crisis pueden pasar de crisis focales a tónico-clónico bilaterales, y pueden presentarse sacudidas clónicas y giro de la cabeza antes de la fase tónico-clónico bilateral (siendo la expresión motora de la cara más pronunciada, que la del brazo y la pierna).

Las crisis focales autonómicas, cognitivas, emocionales y sensoriales también pueden surgir en otras redes cerebrales; sin embargo, los síntomas y signos de aparición durante la progresión de las crisis y el período postictal son diferentes. Los siguientes síntomas y signos iniciales sugieren el inicio de una crisis en redes distintas de las de la región temporal mesial: molestias en la garganta como aclaramiento, movimientos clónicos o distónicos, síntomas sensoriales somáticos, actividad hipercinética, síntomas visuales, síntomas auditivos y la risa.

Electroencefalograma

El ritmo de fondo del EEG es normal o puede mostrar lentitud focal sobre la(s) región(es) temporal(es). El enlentecimiento focal puede ser favorecido por la hiperventilación. La anomalía epileptiforme característica temporal anterior o mesial temporal se incrementa a menudo durante el sueño (Figura 3A). Puede estar presente la actividad delta rítmica temporal intermitente.⁷² La actividad epileptiforme puede activarse ocasionalmente por hiperventilación.⁷³ La actividad epileptiforme puede ser bilateral o independiente, o bilateralmente sincrónica. El EEG ictal (Figura 3) comienza con actividad rápida electrodecremental focal a bajo voltaje que reemplaza el ritmo de fondo normal del EEG. Luego puede evolucionar a un ritmo alfa o theta frontotemporal, con o sin descargas de puntas o de onda aguda onda lenta superpuestas. La aparición de los síntomas o signos clínicos pueden preceder a la aparición del ritmo ictal en el EEG de superficie. El enlentecimiento postictal ipsilateral es común.

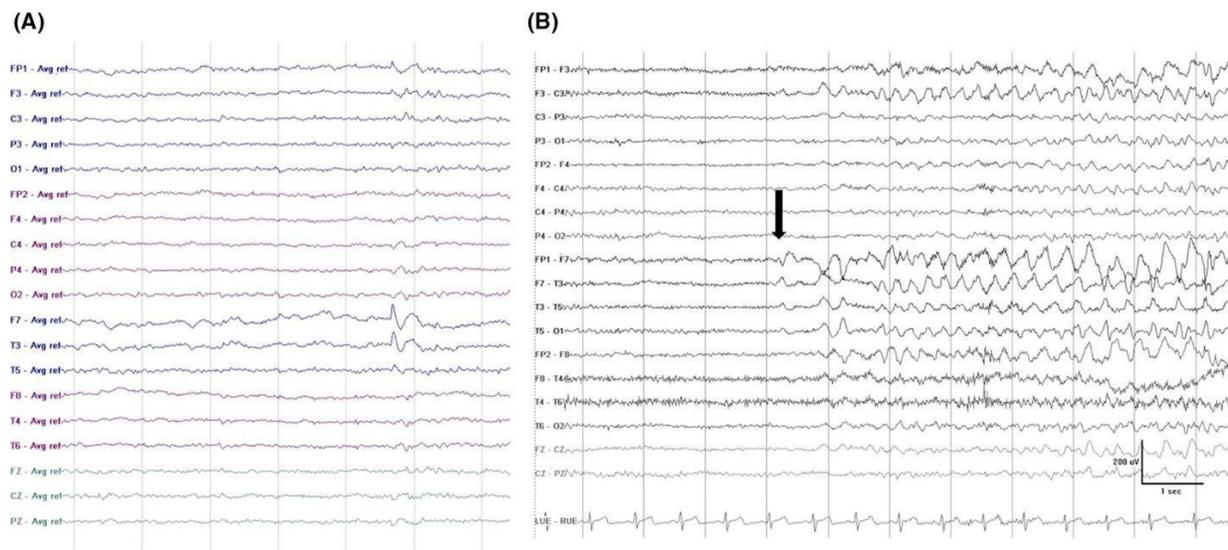


FIGURA 3 Electroencefalograma en paciente de 53 años con epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo (lado izquierdo). (A) Interictal: Hay un enlentecimiento continuo polimorfo y una punta seguida de una onda lenta en el electrodo F7 (montaje de referencia AVERAGE, somnolencia). (B) Ictal: el inicio de la crisis se representa mediante la flecha (montaje bipolar longitudinal)

Imágenes

La EH se caracteriza por una disminución del volumen del hipocampo (mejor vista en la resonancia cerebral en el corte coronal eco de gradiente o en secuencias ponderadas por T1 en ángulo recto con respecto a la eje largo del hipocampo), con aumento de la intensidad de la señal del hipocampo (mejor vista en las imágenes coronales de inversión-recuperación atenuadas por el líquido [FLAIR] y secuencias T2; Figura 4). Hasta el 15% de los pacientes puede tener EH coexistente con otra anomalía estructural, como DCF o patologías adquiridas ("patología dual")⁷⁴⁻⁷⁶; por lo tanto, estas lesiones se deben buscar con cuidado. El hallazgo de DCF con EH en las clasificaciones de DCF de la ILAE, se clasifican como DCF tipo IIIa⁷⁶; las que se asocian con una edad más temprana de inicio de las crisis en la infancia, y por lo tanto justifican un

cuidado adicional en la evaluación prequirúrgica para determinar cuál lesión es la que produce la epilepsia.

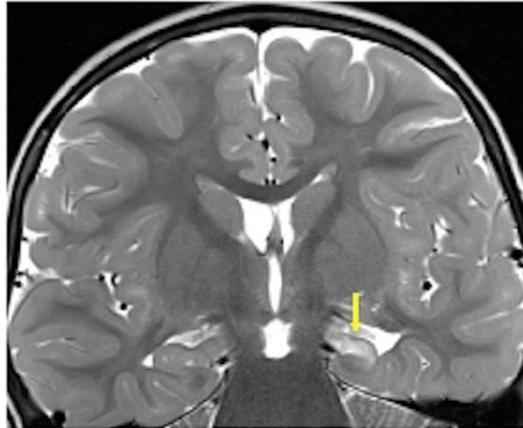


FIGURA 4 Imágenes en T2 en un plano coronal en ángulo recto al eje largo del hipocampo que muestran un aumento de señal y pérdida de volumen en el hipocampo izquierdo (flecha)

Genética

La ETM-HS es predominantemente una patología adquirida⁶⁵; por lo tanto, los estudios genéticos no suelen estar indicados. Las crisis prolongadas, incluidas las crisis febriles, pueden causar EH; por lo tanto, las epilepsias genéticas que se acompañan de crisis febriles, especialmente si son prolongadas, puede predisponer a un individuo al desarrollo de ETM-HS (por ejemplo, síndrome de Dravet o epilepsia genética con crisis febriles plus; genes SCN1A o SCN1B). Encontrar uno de estos genes puede provocar cambios en el tratamiento, que pueden mejorar el control de las crisis (por ejemplo, considerar la posibilidad de agravamiento de las crisis por los MAC que bloquean los canales de sodio). La identificación de una etiología genética no es necesariamente una contraindicación para la cirugía de epilepsia en los pacientes farmacorresistentes, pero requieren de un asesoramiento cuidadoso sobre la etiología.⁷⁷

Diagnóstico diferencial

- La encefalitis límbica viral (por ejemplo, herpesvirus) y autoinmune puede presentarse con crisis con semiología temporal, pero posteriormente los pacientes desarrollan una encefalopatía subaguda.
- ETM debido a causas distintas a EH: los ejemplos incluyen DCF y causas genéticas (ver EFTM).
- Crisis extratemporales que se propagan a las redes del lóbulo temporal mesial, especialmente desde la corteza orbitofrontal y la región insular-opercular, pero también de los lóbulos occipitales o parietales.
- Las crisis no epilépticas pueden ser difíciles de diferenciar de la ETM cuando las crisis no progresan a un compromiso de la consciencia, o cuando presentan características motoras, ya que el EEG de superficie puede ser normal durante las crisis focales sin compromiso de la consciencia, y las anomalías incidentales del hipocampo (como la asimetría en el tamaño) no son infrecuentes. Además se suma la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo como comorbilidades comunes en pacientes con ETM.

TABLA 7 Criterios diagnósticos básicos para la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Crisis con preservación de la consciencia o con alteración de la consciencia con semiología inicial referible a las redes del lóbulo temporal mesial (ver texto)	Semiología inicial referible a las redes que no sean mesial temporales (por ejemplo, molestia en la garganta, movimientos clónicos o distónicos, síntomas sensoriales somáticos, actividad hiperquinéticos, síntomas visuales, síntomas auditivos, risa)	Crisis de inicio generalizadas
EEG		Falta constante de anormalidad epileptiforme temporal, a pesar de EEG repetidos Anomalía epileptiforme generalizada De gran amplitud, puntas centrotemporales con dipolo horizontal Anomalía epileptiforme interictal o focal con lentitud por fuera de las regiones temporales o sobre la región temporal posterior	Crisis registradas con inicio generalizado EEG con registros con inicio en regiones fuera del lóbulo temporal
Edad de inicio		< 2 años	
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual moderada a severa	
Examen neurológico		Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia (excluyendo asimetría facial)	
Imágenes	Esclerosis del hipocampo (unilateral o bilateral) en RM		
Se requiere una RM que documente la esclerosis del hipocampo para el diagnóstico. No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.			
Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados se requiere una RM para confirmar el diagnóstico.			

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética.

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

2.4.2 | Síndrome de Rasmussen

El SR (anteriormente conocido como encefalitis de Rasmussen; (Tabla 8) es un trastorno que se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes. La atrofia hemisférica progresiva se observa en las neuroimágenes. La causa de la atrofia es desconocida, y no se ha identificado ningún anticuerpo causal. El líquido cefalorraquídeo suele ser normal, pero puede mostrar una pleocitosis leve, así como proteínas ligeramente elevadas o bandas oligoclonales. Los pacientes tienen crisis focales (generalmente crisis motoras, incluyendo epilepsia parcial continua), que progresan con el tiempo en frecuencia y gravedad. La biopsia no es necesaria, pero si se realiza

muestra inflamación cortical multifocal, pérdida neuronal y gliosis confinadas a un hemisferio. El SR se considera un síndrome epiléptico con una etiología específica, porque aunque la causa de la atrofia hemisférica se desconoce, esta patología en sí, es la etiología del síndrome electro-clínico del SR.

Epidemiología

El SR es una enfermedad rara, con una incidencia de 1,7-2,4 por 10 millones de individuos.^{80,81}

Contexto clínico

La edad de inicio ocurre entre 1 a 10 años (mediana = 6 años). Las formas tardías de inicio, a partir de la adolescencia o la edad adulta, comprenden aproximadamente el 10% de los casos.⁸² Ambos sexos se ven igualmente afectados. Los antecedentes personales y la historia perinatal suelen ser normales; sin embargo, se han observado complicaciones del embarazo o alteraciones perinatales, que fueron informadas en el 19% de los pacientes en una serie quirúrgica operados entre 1945 y 1987.⁸³ En la presentación inicial, los niños tienen un neurodesarrollo normal, con la evolución de la enfermedad se instaura el deterioro cognitivo. El examen físico es normal al inicio de la enfermedad. En raras ocasiones, los niños pueden presentar distonía unilateral de las extremidades o coreoatetosis previa al inicio de las crisis. Con el tiempo, los pacientes desarrollan una hemiparesia progresiva y pueden desarrollar hemianopsia. La disfunción del lenguaje adquirido se observa en los casos que afectan el hemisferio dominante. La progresión del SR es más lenta en pacientes con un inicio en la adolescencia o en la adultez, y con déficits iniciales y finales menos severos, que en aquellos que inician en la infancia.^{82,84}

Curso de la enfermedad

El SR se asocia con crisis frecuentes, crisis farmacorresistentes y a un deterioro neurológico progresivo (hemiparesia, hemianopsia homónima, deterioro cognitivo). Se describen de manera típica tres etapas en el SR: una fase prodrómica inicial (que dura de meses a años, aunque más corto en los niños más pequeños), con crisis poco frecuentes y hemiparesia leve; una fase aguda (que dura de meses a años, aunque más corto en niños más pequeños), con una frecuencia cada vez mayor de crisis, a veces con epilepsia parcial continua y con hemiparesia progresiva, hemianopsia, deterioro cognitivo y del lenguaje (este último si el compromiso es del hemisferio dominante); y finalmente, una fase crónica, con hemiparesia estable permanente y otras discapacidades neurológicas, y crisis continuas (aunque menos frecuentes que en la etapa aguda).⁷⁹ La cirugía de desconexión hemisférica o la hemisferectomía son los únicos tratamientos definitivos conocidos para las crisis, que pueden alterar el curso de esta entidad.

Crisis

Las crisis focales, generalmente son crisis motoras, ocurren y pueden ser clínicamente sutiles al inicio. En el SR de inicio infantil, las crisis son de tipo focal con preservación de la consciencia, mientras que en el inicio en pacientes mayores, se presentan con mayor frecuencia crisis focales con compromiso de la consciencia.⁸⁴ Las manifestaciones clínicas motoras clínicas son contralaterales al hemisferio afectado. De manera típica, las crisis van en aumento de la frecuencia durante

semanas a meses y puede incluir epilepsia parcial continua, con contracciones continuas de un lado del cuerpo, más comúnmente en la cara y la parte superior de una extremidad. Las crisis focales pueden evolucionar a tónico-clónicas bilaterales. También pueden ocurrir crisis atónicas focales. Las crisis pueden involucrar rápidamente las redes cerebrales bilaterales, y se pueden observar crisis que parecen generalizadas.

Electroencefalograma

En el EEG el ritmo de fondo puede ser normal en la presentación inicial, pero generalmente muestra enlentecimiento de los ritmos normales y pérdida de la arquitectura del sueño en el lado afectado. Con el tiempo, la asimetría del ritmo de fondo se vuelve más destacada. La anomalía epileptiforme generalmente tiene su máxima expresión sobre el hemisferio afectado (Figura 5). Con el tiempo, se puede ver la anomalía epileptiforme en el hemisferio contralateral; lo que no excluye a un paciente de la evaluación quirúrgica. La anomalía epileptiforme puede ser facilitada por el sueño. El EEG ictal muestra descargas ictales focales. Las crisis pueden surgir de varios focos dentro del hemisferio afectado. La epilepsia parcial continua a menudo no se acompaña de un ritmo ictal claro en el EEG superficie. Con la atrofia del hemisferio afectado, el EEG ictal puede mostrar asimetría con mayor énfasis de las crisis en el lado contralateral. Sin embargo, también se ha notificado raramente un verdadero inicio de crisis focales independiente en ambos hemisferios (RS "bilateral") (2% de los casos)⁷⁹.

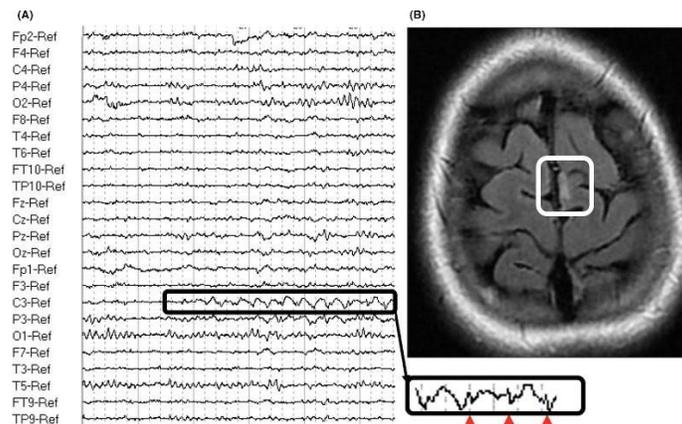


FIGURA 5 Niña de 12 años con síndrome de Rasmussen que afecta el hemisferio izquierdo, 18 meses después del inicio de las crisis. a) El electroencefalograma interictal (montaje referencial) muestra una descarga de punta onda de bajo voltaje en C3 (el cuadro muestra las puntas denotadas por flechas). (B) La resonancia magnética de inversión recuperación atenuada por líquido axial realizada a la misma edad muestra la hiperintensidad y atrofia en el área motora suplementaria izquierda (cuadrado)

Imágenes

La RM suele ser normal en la fase temprana de la enfermedad, aunque se ha reportado SR en pacientes con DCF o con anomalías vasculares.⁸⁵ Se puede observar hiperintensidad en el T2/FLAIR en la región insular. La atrofia ipsilateral de la cabeza del caudado es también un signo imaginológico temprano (Figura 6). Con el tiempo, se observa atrofia progresiva del hemisferio afectado, que comienza a menudo en la región insular, con aumento del volumen del cuerno temporal del ventrículo lateral y de la cisura de Silvio.^{79,86} (Figura 7) La atrofia hemisférica generalmente se observa dentro del primer año de inicio y se correlaciona con la hemiparesia progresiva.

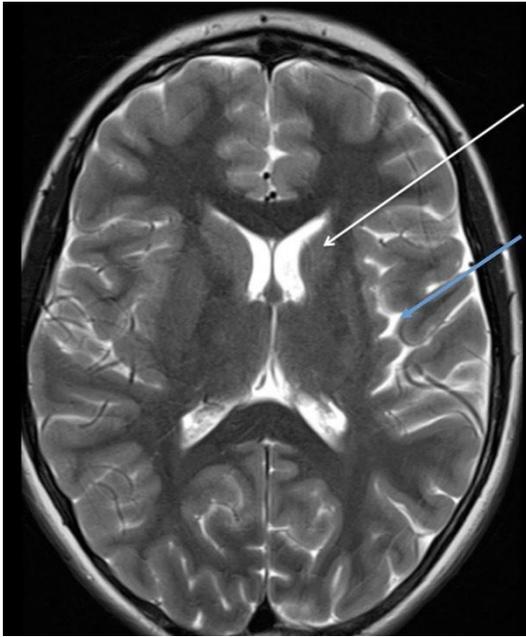


FIGURA 6 Imagen axial en T2 en un paciente con Síndrome de Rasmussen que muestra atrofia del caudado (flecha blanca) con pérdida sutil del volumen de la región insular izquierda (flecha azul, evidente aumento de los espacios entre los surcos)

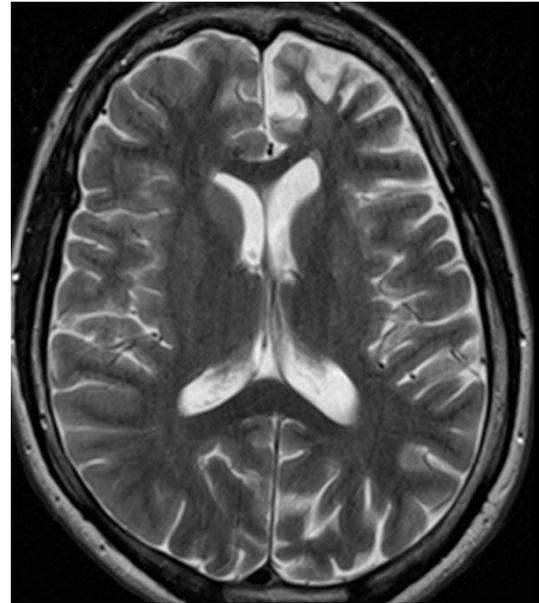


FIGURA 7 Imagen axial en T2 en el mismo paciente (Figura 6) con Síndrome de Rasmussen, que muestra un aumento de la atrofia del hemisferio izquierdo a lo largo del tiempo (intervalo de 8 años entre imágenes)

Genética

Este trastorno no se considera genético en su etiología.

Diagnóstico diferencial

- Encefalitis autoinmune: es infrecuente en la encefalitis autoinmune que esté limitada a un hemisferio y los síntomas psiquiátricos, cognitivos, conductuales y el trastorno del movimiento, suelen preceder a las crisis.
- Trastornos mitocondriales: ejemplos son los trastornos relacionados con los defectos en la polimerasa mitocondrial (POLG) y la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios similares a los accidentes cerebrovasculares (MELAS).
- Anomalías estructurales hemisféricas (por ejemplo, vasculares, DCF tipo I): estas pueden estar asociadas con crisis, hemiparesia y hemiatrofia en la resonancia magnética; sin embargo, la disminución progresiva sobre la función motora y cognitiva no se espera en el transcurso del tiempo.
- Síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía: la condición se caracteriza por una convulsión inicial prolongada, que luego es seguida inmediatamente por hemiparesia no progresiva.

TABLA 8 Criterios diagnósticos básicos para el Síndrome de Rasmussen

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Crisis focales/hemisféricas que a menudo aumenta en frecuencia durante semanas a meses	Inicio focal de forma independiente en ambos hemisferios (sólo el 2% de SR es bilateral)	Crisis de inicio generalizadas
EEG	Enlentecimiento hemisférico y anomalía epileptiforme	Punta onda generalizada	
Edad de inicio		Adolescencia o adultez	
Desarrollo al inicio		Desarrollo anormal antes del inicio de las crisis	
Examen neurológico			Hemiparesia presente al inicio (si la hemiparesia es permanente y está presente inmediatamente después del estado epiléptico, considerar EHH)
Imágenes	Hemiatrofia progresiva (precoz atrofia de ínsula y cabeza del caudado; ver texto)	Ausencia de señal hiperintensa y/o atrofia de la cabeza del caudado ipsilateral y/o falta de señal hiperintensa en T2/FLAIR de la sustancia gris o blanca	Las imágenes muestran síndrome de Sturge-Weber
Otros estudios: genética, etc.			Causa metabólica de epilepsia parcial continua La condición se debe a encefalitis mediada por anticuerpos encefalitis
Descenlace a largo plazo	Resistencia a los medicamentos Déficit neurológicos progresivos		

Se requiere una RM para el diagnóstico
No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico

Síndrome en evolución: Niños con crisis hemisféricas, focales, farmacorresistentes, que aumentan progresivamente en frecuencia, con déficits neurológicos progresivos, pero cuya RM permanece normal, y donde se han excluido otras etiologías metabólicas y autoinmunes, deben tener una alta sospecha de SR emergente.

Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados, el SR se puede diagnosticar sin EEG en un paciente con crisis focales de inicio hemisférico, que muestre la evolución clínica típica, que cumpla con todos los demás requisitos clínicos obligatorios y excluyentes, y que no tenga criterios de alerta. Sin embargo, se requiere de imágenes (TC o RM) para excluir otras causas.

Abreviaciones: TC, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; FLAIR, imágenes de inversión recuperación por atenuación de fluido; EHH, Síndrome epiléptico de hemiconvulsión-hemiplejía; RM, resonancia magnética; SR, síndrome de Rasmussen.

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

2.5 | Síndrome epiléptico generalizado y focal combinado con etiología poligénica

2.5.1 | Epilepsia con crisis inducidas por la lectura

La ECIL (Tabla 9) es un síndrome epiléptico infrecuente combinado focal y generalizado, caracterizado por crisis mioclónicas reflejas desencadenadas por la lectura, que afectan a los músculos orofaciales. Si se continúa con la lectura, puede ocurrir una crisis tónico-clónica generalizada. Es necesario una anamnesis muy detallada como dato fundamental para el diagnóstico; al igual que tener el conocimiento de este síndrome. La provocación de síntomas por una tarea específica puede dar lugar a diagnósticos erróneos como crisis psicógenas no epilépticas, tics o tartamudeo. Las crisis se inducen principalmente por la lectura, pero también por otras tareas relacionadas con el lenguaje. El pronóstico es favorable, ya que no se esperan crisis espontáneas, las mismas responden al tratamiento y se pueden evitar a través de la reducción de la exposición al estímulo desencadenante. En la mayoría de los pacientes, las crisis requieren tratamiento a largo plazo, aunque algunos pacientes remiten en el tiempo.

Epidemiología

Este es un síndrome epiléptico raro; por lo tanto, la verdadera incidencia es desconocida.

Contexto clínico

La edad de inicio suele ser al final de la adolescencia (mediana = 17,5 años, rango 10–46 años).⁸⁷ Se reconoce un predominio del género masculino (~2:1).^{87,88} Los antecedentes personales y perinatales son habitualmente normales. El desarrollo y la cognición son típicamente normales. El examen neurológico es normal.

Curso de la enfermedad

Debido a la rareza de este síndrome (solo informes de casos), poco se sabe de su curso. El pronóstico generalmente se considera favorable, con una buena respuesta a los MAC, que ha sido descrito en la literatura. El potencial de remisión ocurre en una minoría de pacientes a través de los años. El evitar la exposición al estímulo desencadenante puede ser exitosa en la reducción de crisis; sin embargo, limitar la lectura puede resultar en restricciones en las oportunidades de educación, empleo, estilo de vida, e incluso para la práctica religiosa.⁸⁹

Crisis

Se producen crisis con mioclonías de baja amplitud, que afectan principalmente los músculos masticatorios, orales y periorales (mandíbula, labio, lengua). Estos pueden causar una sensación de click, tartamudeo, o alteración de la articulación del lenguaje.⁹⁰ El tiempo entre la lectura hasta el inicio de la crisis varía de paciente a paciente, e incluso en el mismo paciente.⁸⁷ Si el paciente continúa leyendo después de que aparece el mioclono, este se puede incrementar en severidad, extenderse al tronco y a los músculos de las extremidades, y pueden llegar a un compromiso de la consciencia, o puede emerger una crisis tónico-clónica. Las sacudidas mioclónicas orofaciales se pueden precipitar no solo por la lectura, sino también por otras tareas del lenguaje en el mismo paciente como el hablar en un estado de tensión o discusión argumentativa (crisis

inducidas por el lenguaje), al escribir, o al tomar decisiones complejas.^{87,91} Se han observado crisis mioclónicas de las manos al escribir. En un paciente individual, el disparador puede ser específico; por ejemplo, las crisis pueden ocurrir cuando se lee en silencio pero no cuando se lee en voz alta,⁹² al leer un idioma específico pero no matemáticas,⁸⁶ al leer música, o al leer un idioma pero no otro.⁸⁹ Se ha descrito que una minoría de pacientes con ECIL tiene la coexistencia de crisis oculares y visuales como manifestaciones ictales (p. ej., parpadeo, dificultad con la fijación de los ojos, nistagmus, alucinaciones visuales complejas)^{87,91} o raras mioclonías espontáneas.⁸⁷

Electroencefalograma

El ritmo de fondo del EEG es normal. No se observan anomalías epileptiformes interictales, aunque estas se pueden facilitar durante el sueño o al despertar. Las crisis mioclónicas se acompañan de descargas breves de puntas, ondas agudas, espiga-onda o punta onda-onda, que pueden ser de bajo voltaje (ver Figura 8). Aproximadamente el 75% de los casos muestran descargas ictales generalizadas, y aproximadamente el 25% tienen descargas bilaterales, pero de tipo asimétrico o unilaterales (lateralizando al hemisferio dominante en todos; 10% tienen descargas focales temporoparietales).⁸⁷ Los hallazgos electroencefalográficos pueden ser difíciles de distinguir de los artefactos miogénicos acompañantes. Las características de las crisis pueden ser difíciles de apreciar en el video, debido a la sutil naturaleza de las mioclonías orofaciales y a la limitada visión de la resolución de los rasgos faciales durante el video-EEG.

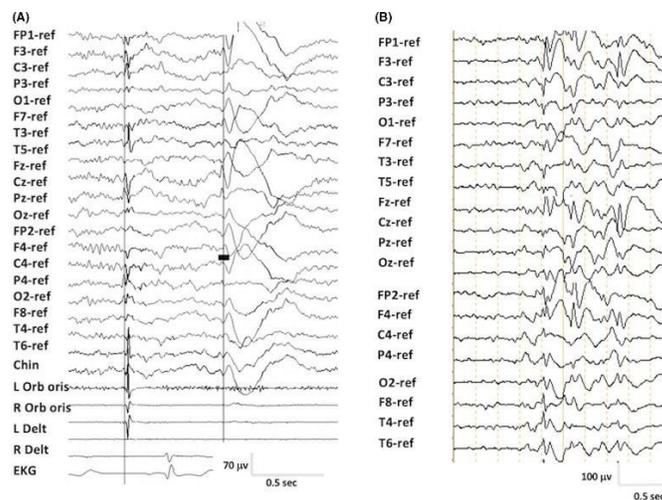


FIGURA 8 Mujer de 42 años con epilepsia con crisis inducidas por la lectura a partir de los 18 años de edad. El electroencefalograma muestra (A) espigas con mioclonía bilateral perioral, seguidas de un espiga onda bilateral; y (B) descargas generalizadas de espigas ondas de 3 a 6 Hz sin crisis (no se observó asimetría consistente de las descargas de espigas y ondas a lo largo del registro del EEG)

Imágenes

En la mayoría de los casos la neuroimagen es normal. Si hay características atípicas en la presentación clínica, se debe considerar realizar neuroimágenes para excluir una etiología estructural.

Genética

Se encuentra en los pacientes con ECIL, un antecedente familiar positivo de epilepsia en un 20%

-40%, por lo general con uno de los síndromes de EGI o de EGG.^{87,91} Esto se considera que muestra una fuerte contribución genética entre los síndromes.⁸⁸

Diagnósticos diferenciales

- Tartamudeo no epiléptico: el tartamudeo no epiléptico se caracteriza por repeticiones involuntarias, prolongaciones de sonidos, sílabas, palabras o frases, así como pausas silenciosas involuntarias, durante las cuales la persona que tartamudea es incapaz de producir sonidos.
- EMJ: en ECIL, el mioclono está relacionado siempre o casi siempre (es decir, en un 80%–90%) relacionado con la lectura o el lenguaje;^{88,93} el mioclono está localizado en la mandíbula, y no ocurre predominantemente en la mañana.⁸⁷ En la EMJ, el mioclono ocurre espontáneamente, afectando a las extremidades superiores, siendo más frecuente en las mañanas, y con una respuesta fotoparoxística en el EEG (aunque se ha reconocido la inducción cognitiva por praxis—al pensar o en la toma de decisiones).⁹⁴
- Las crisis focales en las redes occipitotemporales rara vez pueden ser inducidas por la lectura, pero no presentan mioclonías orofaciales.⁹⁵

TABLA 9 Criterios diagnósticos básicos para la epilepsia con crisis inducidas por la lectura

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Crisis mioclónicas reflejas que afectan músculos orofaciales activados por tareas relacionadas con la lectura/lenguaje	Sacudidas mioclónicas prominentes que afectan las extremidades superiores	Todos los demás tipos de crisis, excepto las crisis tónico-clónico generalizadas
EEG			Enlentecimiento del ritmo de fondo, excluyendo la fase postictal de una crisis tónico-clónico generalizada
Edad de inicio		> 20 años	
Desarrollo al inicio	Normal		
Examen neurológico	Normal		
Imágenes	Normal		

Se requiere una RM para el diagnóstico para excluir otras causas estructurales.

No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico; sin embargo, la observación durante la lectura (ya sea directamente o por video) es muy recomendable, ya que muestra el mioclono característico que afecta a los músculos orofaciales.

Síndrome sin confirmación de ayudas diagnósticas: en regiones con recursos limitados, este síndrome se puede diagnosticar en niños y adultos que cumplen con todos los criterios obligatorios y no tener tipos de crisis excluyentes.

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética.

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

¿QUÉ ES UNA CRISIS REFLEJA?

Una CRISIS refleja es una crisis que siempre o casi consistentemente se provoca por un estímulo específico, que puede ser sensorial, sensoriomotor, o cognitivo. El estímulo puede ser "elemental" (por ejemplo, luz, eliminación de la fijación visual, tacto), o "complejo" (por ejemplo, cepillado de dientes, comer), o cognitivo (por ejemplo, leer, calcular, pensar, escuchar música). Tal estímulo tendrá una alta probabilidad de provocar una crisis, en contraste con un estímulo que puede facilitar la anomalía epileptiforme (como respuestas fotoparoxísticas en el EEG) o provocar una crisis, pero no de manera constante.

¿SON LAS EPILEPSIAS CON CRISIS REFLEJAS SÍNDROMES DE EPILEPSIA?

El Grupo de Trabajo consideró si las condiciones distintas a la ECIL, en los que se presentan crisis reflejas, podrían ser considerados síndromes epilépticos. Aunque los pacientes con estas condiciones tienen en común un estímulo específico que desencadena sus crisis, sus características electro-clínicas, etiologías y pronóstico son diversos. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo decidió no incluir estas condiciones como síndromes de epilepsia en el momento actual. La fotosensibilidad es una característica común de muchas personas con epilepsia y el Grupo de Trabajo concluyó que los trastornos asociados con la fotosensibilidad eran demasiado diversos, cuando se intentaban agrupar, como para satisfacer los criterios de un síndrome epiléptico.

2.6 | Síndromes epilépticos con encefalopatía del desarrollo (ED) y/o epiléptica (EE) y epilepsia condeterioro neurológico progresivo

El término "ED" se aplica cuando inicia una condición, que se manifiesta con deterioro cognitivo, neurológico o psiquiátrico, estancamiento o regresión, debidos directamente a la etiología subyacente. Por el contrario, una EE se presenta cuando la encefalopatía es causada por la actividad epiléptica. El término "encefalopatía epiléptica y del desarrollo" (EED) se utiliza cuando ambos factores contribuyen a la condición. El término "ED" puede ser difícil de aplicar en una persona mayor, que ha completado con normalidad todo el desarrollo. Para hacer frente a esta situación, el Equipo de Trabajo propone el término "deterioro neurológico progresivo" en lugar de ED, para aquellos pacientes que desarrollan un deterioro cognitivo, neurológico o psiquiátrico debido directamente a una etiología subyacente. En esta sección del documento, discutimos las EMP, que, dependiendo de la etiología y la edad de inicio, se puede tratar de un síndrome epiléptico con EED o de un síndrome epiléptico con deterioro neurológico progresivo. Dependiendo de la edad de inicio, el síndrome epiléptico con etiología específica, SR, (discutido anteriormente), también se considera como un síndrome epiléptico con EED o con deterioro neurológico progresivo. SERIF puede iniciar a diferentes edades, pero es raro en adultos; se discute en un artículo separado sobre los síndromes epilépticos que comienzan en la infancia.³

2.6.1 | Epilepsias mioclónicas progresivas

El síndrome de las EMP (Tabla 10) es raro y es causado por un grupo heterogéneo de etiologías genéticas subyacentes. Se reconoce en presencia de (1) mioclonías, (2) deterioro motor y cognitivo progresivo, (3) signos sensoriales y cerebelosos y (4) enlentecimiento del ritmo de fondo en el EEG⁹⁶ y que (5) aparece en un individuo con normalidad previa en su desarrollo y cognición. La fotosensibilidad es una característica común de muchas etiologías de las EMP.

Puede haber antecedentes familiares con herencia autosómica recesiva en la mayoría de los casos, aunque también puede ser esporádica. La prevalencia varía de una región a otra, con una mayor prevalencia en regiones aisladas o en culturas que favorecen a la consanguinidad. Por lo tanto indagar el origen geográfico y étnico del paciente puede ser importante para el diagnóstico de la causa genética subyacente.

Las siguientes entidades representan la mayoría de las EMP: enfermedad de Unverricht-Lundborg (EUL), enfermedad de Lafora, lipofuscinosis neuronal ceroides (LNC), trastornos mitocondriales (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, trastornos relacionados con POLG, MELAS), y sialidosis. Tres de ellas se analizan más a fondo en este documento y se resumen en la Tabla 11. Con menos frecuencia, se identifican las siguientes entidades: atrofia dentadorubro – palidosilviana, enfermedad de Huntington juvenil, síndrome de mioclonus de acción y falla renal, distrofia neuroaxonal juvenil, neurodegeneración asociado a la pantotenato cinasa, enfermedad de cuerpos de inclusión de neuroserpina, leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, variantes patogénicas de GOSR2, epilepsia mioclónica en síndrome de Down, gangliosidosis GM2, deficiencia de tetrahidrobiopterina, enfermedad de Gaucher neuronopática no-infantil, enfermedad de Niemann-Pick tipo C y enfermedad celiaca. Se requieren pruebas genéticas para la mayoría de estas entidades para confirmar el diagnóstico clínico e identificar la etiología. Se pueden utilizar pruebas histológicas o bioquímicas para apoyar el diagnóstico en circunstancias específicas (por ejemplo, cuerpos de Lafora en las células del conducto sudorífero, fibras rojas rasgadas en biopsia muscular).

TABLA 10 Criterios diagnósticos básicos para las epilepsias mioclónicas progresivas

	Mandatorios	Alertas^a	Excluyentes
Crisis	Crisis mioclónicas		
EEG	Punta/polipunta-onda generalizadas		Anormalidad epileptiforme focal persistente, diferente a la occipital
Edad de inicio	2 a 50 años	> 20 años	
Desarrollo al inicio	Normal al inicio		
Examen neurológico	Normal al inicio		
Comorbilidades	Deterioro neurocognitivo progresivo (en algunos casos la observación a lo largo del tiempo es necesaria para distinguir EMP de EMJ)		
Imágenes	Normal al inicio		
Progresión de la enfermedad	Empeoramiento progresivo del mioclonos, de las crisis mioclónicas y tónico-clónico generalizadas, declive cognitivo, signos cerebelosos progresivos		
	Deterioro EEG con enlentecimiento progresivo del ritmo de fondo y/o aumento de la anomalía epileptiforme		

No se requiere una RM para el diagnóstico, pero a menudo se realiza para evaluar la etiología subyacente. No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.

Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, se puede sospechar la EMP en personas que cumplen con requisitos obligatorios y los criterios de exclusión, no tengan alertas, y que presenten un empeoramiento progresivo de las crisis mioclónicas y de las funciones neurológicas y cognitivas.

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; RM, resonancia magnética; EMP, Epilepsia mioclónica progresiva; EMJ, Epilepsia mioclónica juvenil.

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

Tabla 11 Características clave de las etiologías de las epilepsias mioclónicas progresivas discutidas en este artículo

Tipo de EMP	Edad de inicio	Progresión	Diagnóstico
EUL	7 a 13 años	Deterioro cognitivo y motor lento con estabilización en la edad adulta	Las variaciones de expansión de cistatina B (EMP1) representan ~90% de los casos en todo el mundo
EL	6 a 19 años	Deterioro rápido y temprano cognitivo, visual y motor; fatalidad una década después del inicio aproximadamente; crisis focales con síntomas visuales son una característica temprana	Variante del gen patógeno de laforina (EMP2A) en el 70%, variante del gen patógeno de malina (EMP2B) en el 27%, no se encontró variante patógena en el 3%; cuerpos de Lafora se observan en las células de los conductos sudoríparos u otros tejidos
LNC2	2 a 4 años	Retraso inicial del habla y crisis, posteriormente deterioro en la cognición y en habilidades motoras, y luego pérdida de la visión a los 4 a 6 años de edad	Variantes del gen patógeno CLN2/TPP1; TPP1 reduce la actividad enzimática; EEG puede mostrar una respuesta fotoparoxística a frecuencias bajas (1–3 Hz); cuerpos curvilíneos perfil de acumulación de lipofuscina en tejidos (p. ej., piel) o en linfocitos
LNC3	4 a 10 años	Pérdida de la visión rápidamente progresiva, con degeneración macular, atrofia óptica ± retinitis pigmentosa; supervivencia: adolescencia tardía a los 30 años	Variantes del gen patógeno CLN3; perfil de huellas dactilares de acumulación de lipofuscina en tejido (p. ej., piel) o en linfocitos; los linfocitos se vacuolan
LNC de inicio adulto (tipo A)	11 a 50 años	Desarrollo lento de demencia y ataxia; no se espera discapacidad visual.	Variantes del gen patógeno CLN6 (también se han informado variantes patógenas en CTSD, PPT1, CLN3, CLN5, CTSF, y GRN); inclusiones de tipo mixto (huella dactilar, curvilínea, rectilínea) en tejido (p. ej., piel) o linfocitos

Abreviaciones: TPP1, tripeptidil-peptidase 1; EMP, epilepsia mioclónica progresiva; RM, resonancia magnética; EUL, Enfermedad de Unverricht–Lundborg; EL, Enfermedad de Lafora; LNC, lipofuscinosis neuronal ceroida; EEG, electroencefalograma.

Enfermedad de Unverricht–Lundborg

También conocida como epilepsia mioclónica progresiva 1 o epilepsia mioclónica del Báltico Esta es la causa más frecuente de EMP en todo el mundo y se asocia con un fenotipo menos severo que el observado en otras EMP.⁹⁷ La mayoría de los casos son provenientes de las regiones

escandinavos bálticos de Europa, o en África septentrional. La prevalencia puede ser tan alta como 1:20000 en Finlandia⁹⁸. La gravedad de la afección y, por lo tanto la esperanza de vida varía ampliamente.⁹⁷⁻⁹⁹ La EUL comienza antes de los 18 años de edad, típicamente entre los 7 a 13 años de edad,⁹⁹ se manifiesta con crisis tónico-clónicas o mioclónicas; y pueden ocurrir crisis de ausencia. Las mioclonías se pueden inducir por estimulación táctil o fótica, y suelen ser más marcadas al despertar. Se pueden incrementar de manera significativa con la fenitoína.¹⁰⁰ Se observa la progresión de la enfermedad durante la adolescencia, generalmente comenzando en los primeros 6 años después del inicio de las crisis, con empeoramiento de las mioclonías, aparición de ataxia y de un deterioro cognitivo leve. La condición tiende a estabilizarse en la edad adulta temprana, con un mínimo o ausencia de deterioro cognitivo adicional; incluso las mioclonías y la ataxia pueden mejorar. El ritmo de fondo del EEG puede ser normal al inicio; suele aparecer un enlentecimiento progresivo del ritmo de fondo con el paso del tiempo. La estimulación fótica facilita las descargas de punta-onda en la mayoría de los casos ⁹⁶, lo que se observa de forma temprana en la condición. Se observan puntas generalizadas y polipunta-onda generalizadas interictales. El EEG durante las crisis mioclónicas muestra polipunta-onda generalizada. La resonancia magnética suele ser normal en las primeras etapas de la afección; más tarde se puede observar atrofia leve. Una variación de la expansión repetida en el gen de la cistatina B (CSTB, EMP1), representa aproximadamente el 90% de los casos en todo el mundo; la herencia es autosómica recesiva. El tipo de variante patógena puede relacionarse con la gravedad clínica.⁹

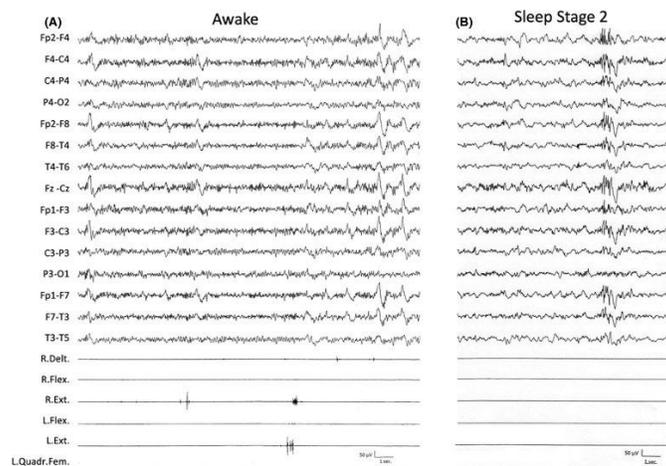


FIGURA 9 Registro poligráfico en un niño de 16 años con enfermedad de Unverricht-Lundborg. (A) En el estado de vigilia, se observan abundantes ritmos rápidos (debido a las benzodiazepinas) y descargas bilaterales de espigas y ondas agudas; en el electromiograma (EMG), hay ráfagas de actividad mioclónica sin descarga electroencefalográfica simultánea. (B) En la etapa 2 del sueño, las descargas de polipunta se ven con un predominio anterior y sin actividad mioclónica en la EMG. I.Ext./D.Ext., extensores del brazo izquierdo/derecho; I.Flex./D.Flex., brazo izquierdo/derecho Flexores; I.Cuadr.Fem., cuádriceps femoral izquierdo; D.Delt., deltoides derecho

Enfermedad de Lafora

También conocida como enfermedad de cuerpos de inclusión de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva 2A y 2B. La enfermedad de Lafora es más prevalente en el sur de Europa, el norte de África y el centro y el sur de Asia.¹⁰¹ El trastorno suele ser fatal aproximadamente 10 años después de su inicio; sin embargo, también se ha descrito una forma lentamente progresiva.¹⁰² Este subtipo de EMP comienza entre los 6 y los 19 años de edad, típicamente entre los 14 a 15 años, con deterioro cognitivo, signos cerebelosos (ataxia, incoordinación), pérdida de la visión, crisis

mioclónicas y crisis tónico-clónico generalizadas. Una manifestación temprana característica son las crisis focales con síntomas visuales (ceguera transitoria, fenómenos visuales simples o alucinaciones visuales).¹⁰¹ Las crisis mioclónicas empeoran gradualmente y se vuelven intratables, y continúa el declive progresivo de las funciones cognitivas. A los 10 años del inicio, los individuos afectados tienen mioclonías casi continuas asociadas a crisis de ausencia, frecuentes crisis tónico-clónicas generalizadas y demencia profunda o se encuentran en un estado vegetativo. Al inicio, el EEG tiene un ritmo de fondo normal, con descargas de punta-onda o polipunta interictales, que se activan con la estimulación fótica a bajas frecuencias. En contraste con la EMJ, la anomalía epileptiforme generalizada no se activa durante el sueño,¹⁰¹ aunque se puede apreciar actividad epileptiforme focal en las regiones posteriores.¹⁰³ Con el tiempo, el ritmo de fondo del EEG se vuelve más lento, y la anomalía epileptiforme aumenta en frecuencia y puede tener énfasis en las regiones posteriores (Figura 10). Los pacientes con enfermedad de Lafora pueden desarrollar mioclonías erráticas sin correlación en el EEG, una diferencia adicional con respecto a la EMJ. La resonancia magnética suele ser normal, pero la espectroscopia de la resonancia magnética puede mostrar una reducción significativa de la tasa de N-acetilaspártato/creatina en la corteza frontal, los ganglios basales y los hemisferios cerebelosos.¹⁰⁴ La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede mostrar áreas extensas de disminución del metabolismo de la glucosa, cuya gravedad puede correlacionarse con la etapa de enfermedad.¹⁰⁵ Se encuentran las variantes génicas patogénicas en EPM2A (laforina) y EPM2B (malin) en el 70% y 27% de los casos, respectivamente, y no se encuentra una variante patogénica en el 3% de los casos.¹⁰⁶ Los cuerpos de Lafora (acumulación de glicógeno; Figura 11) se ven en las células de los conductos sudoríparos y en otros tejidos.¹⁰⁷ Este hallazgo hace una diferencia con la EUL en presencia de un deterioro cognitivo temprano y progresión rápida de la EMP.

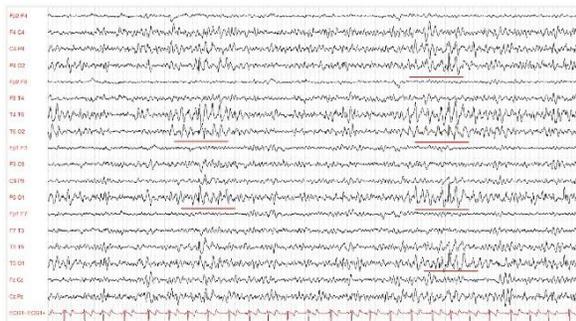


FIGURA 10 Electroencefalograma en una mujer adulta con enfermedad de Lafora, que muestra puntas de baja amplitud en las regiones posteriores (ejemplos subrayados)

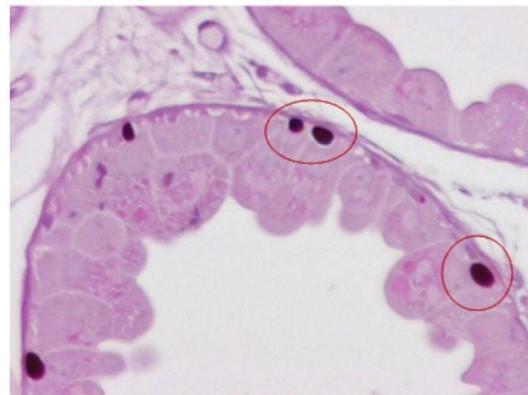


FIGURA 11 Biopsia axilar de piel de un paciente con enfermedad de Lafora. La imagen se toma de las células de la glándula apocrina bajo microscopía de luz. Se observa intenso material ácido-Schiff positivo (cuerpos de Lafora) dispersos aleatoriamente en el citoplasma de varias células (círculos)

LNC

También conocida como enfermedad de Batten, lipofuscinosis ceroidea. Las LNC son un grupo de trastornos neurodegenerativos de almacenamiento lisosomal, que resultan de una acumulación excesiva de lipopigmentos (lipofuscina). Originalmente se clasificaban por la edad de inicio: la forma de inicio infantil ("forma finlandesa"; no es una EMP), la forma de inicio infantil tardía, la forma de inicio juvenil y la forma de inicio en adultos. Con la identificación de las variantes génicas causales, se clasifican la LNC según el gen patógeno subyacente y la edad de inicio. A la fecha, más de una docena de enfermedades genéticamente distintas han sido identificadas.^{108,109} El diagnóstico se basa en las pruebas genéticas y en algunos casos con ensayos de actividad enzimática. La microscopía electrónica de linfocitos o de otros tejidos puede ser útil para la identificación de presentaciones no clásicas. Los LNC más frecuentes son:

- Lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2 (CLN2; previamente conocida como NCL tipo 2, la forma clásica de inicio infantil tardío NCL, enfermedad de Jansky-Bielschowsky). Esta es la LNC más prevalente y se ha informado en diferentes grupos étnicos.^{110,111} Con la aparición de epilepsia, en un niño de 2 a 4 años de edad, con el antecedente de retraso temprano del lenguaje, se debe considerar precozmente la posibilidad de LNC2. Pueden ocurrir múltiples tipos de crisis, incluyendo crisis febriles, tónico-clónico generalizadas, ausencias, mioclonías, atónicas y crisis focales (con o sin componente motor bilateral). Las crisis mioclónicas pueden no estar presentes al inicio. Se reconoce a menudo el retraso en el desarrollo del lenguaje antes del inicio de las crisis. La progresión de la enfermedad suele ser rápida, con pérdida de movilidad y del lenguaje a la edad de 4 a 5 años. En los siguientes años hay un mayor deterioro con pérdida progresiva de la visión. Los pacientes mueren entre las edades de 8 y 12 años. El EEG puede mostrar una respuesta fotoparoxística a bajas frecuencias de estimulación con flash (1–3 Hz; Figura 12)¹¹²; las descargas de punta onda se bloquean con el estímulo fótico con el tiempo. La resonancia magnética muestra alteración de la señal de la sustancia blanca posterior o atrofia cerebelosa. El diagnóstico precoz es importante en la enfermedad de LNC2, porque el tratamiento de reemplazo enzimático está disponible, logrando retrasar el deterioro motor y del lenguaje.¹¹³ La LNC2 es causada por variantes génicas patogénicas en el gen de la tripeptidil-peptidasa 1 (TPP1), resultando en la deficiencia de la enzima TPP1 y su posterior acumulación de lipopigmentos (lipofuscina) en las neuronas y otros tejidos. Las variantes de LNC de inicio infantil tardío también pueden ser causadas por variantes génicas patogénicas en CLN1, CLN5, CLN6, CLN7, CLN8 y CTSD.^{108,109}
- LNC3 (anteriormente conocido como LNC tipo 3, LNC juvenil clásica, enfermedad de Batten o enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjögren. Es frecuente en Escandinavia (cerca del 1% se los suecos portan el gen)⁹⁶, pero es rara en otras regiones. Esta LNC es clínicamente similar a la forma infantil tardía, pero la edad de inicio es posterior (4 a 10 años), y el tiempo de supervivencia es más largo (13 a 30 años). La pérdida visual es rápidamente progresiva, con degeneración macular, atrofia óptica y retinitis pigmentosa.¹¹⁴ Esta forma se debe a variantes patogénicas del gen CLN3. La proteína mutante de la LNC3 conserva una función residual, lo que explica por qué esta forma de LNC muestra un inicio más tardío y manifestaciones clínicas menos graves en comparación con otras formas de LNC.¹¹⁵ Algunas variantes de LNC juvenil también pueden ser causadas por variantes patogénicas en los genes CLN1, CLN2, CLN9 y ATP13A2.^{108,109}

- LNC de inicio en adultos. Esta LNC (anteriormente conocida como enfermedad de Kufs) es rara y aparece como una condición esporádica. Se presenta de dos formas: la tipo A tiene una EMP como presentación inicial con posterior desarrollo de demencia y ataxia, y la tipo B (no es una EMP) los PME) se caracteriza por demencia y síntomas cerebelosos u otros síntomas motores extrapiramidales. No se espera discapacidad visual. La edad de inicio ocurre entre 11 a 50 años, típicamente 30 años.¹¹⁶ El pronóstico es pobre, con muerte aproximadamente 10 años después del inicio. El material de depósito de los lipopigmentos tiene diferentes patrones ultraestructurales con combinaciones de perfiles mixtos de "granular", "curvilíneos" y "huellas dactilares" (Figura 13). Esta LNC es causada por variantes patogénicas en el gen LNC 6.¹¹⁷ Las variantes de LNC de inicio en adultos también pueden ser causadas por variantes de genes patogénicos en genes CTSD, CLN1, CLN3, CLN5, CLN6, CTSF y GRN.^{108,109}

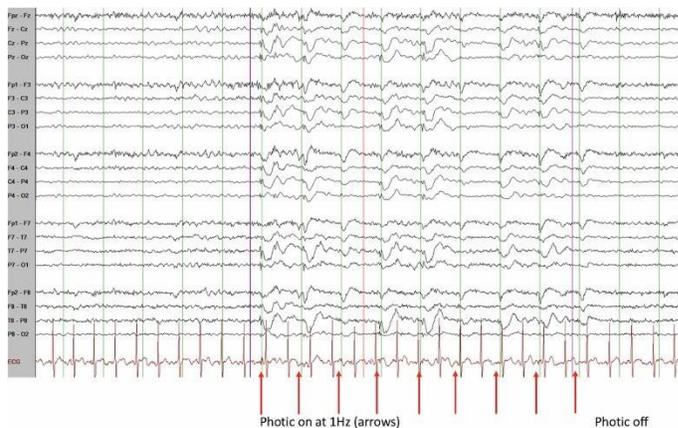


FIGURA 12 Electroencefalograma que muestra una respuesta fotoparoxística a la estimulación fótica a baja frecuencia de 1-Hz (aplicada en el momento de las flechas en la imagen) en un niño de 3 años y 9 meses de edad con enfermedad de lipofuscinosis neuronal ceroida tipo 2

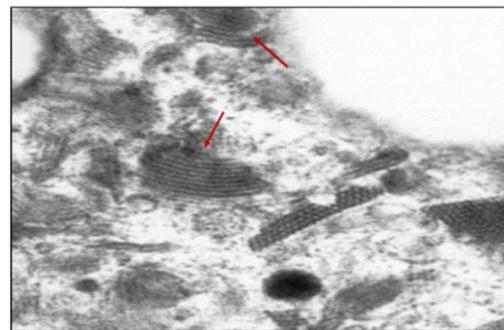


FIGURA 13 Cuerpos típicos de inclusión en "huellas dactilares" (flechas) en un paciente con lipofuscinosis neuronal ceroida de inicio adulto, observado a través de microscopía electrónica de una biopsia de piel

3 | DISCUSION

Aunque no todas las personas con epilepsia pueden caracterizarse en un síndrome epiléptico, su identificación puede proporcionar una guía importante en la investigación de la etiología, manejo y pronóstico. El diagnóstico del síndrome se basa predominantemente en la presentación electro-clínica con tipos de crisis en contextos clínicos y patrones electroencefalográficos interictales específicos. En la era moderna, la fenotipificación clínica se ha mejorado mediante el uso del video casero de las crisis, lo que permite a los médicos acceder a los detalles de la semiología de las crisis, que a menudo complementa o es superior al video obtenido durante un video-EEG.¹¹⁸ Los médicos pueden orientar las maniobras de favorecimiento del EEG (despierto con estimulación fótica, dormido, prolongado, toda la noche o con grabación poligráfica simultánea) que ayudan a confirmar la información específica del síndrome epiléptico. Con la identificación del síndrome de epilepsia se presume la etiología probable; el diagnóstico de un síndrome permite a los médicos sacar el mayor rendimiento y la mayor rentabilidad de los exámenes paraclínicos para obtener un diagnóstico etiológico, limitando la incomodidad y el

riesgo para el paciente. El indagar sobre los antecedentes familiares del individuo afectado (incluidos los estudios clínicos, EEG y de imágenes), así como el fenotipo de cada miembro afectado, es esencial para el diagnóstico de varios síndromes de epilepsia focal que se presentan a una edad variable. Lo anterior mejora la evaluación de la patogenicidad de variantes génicas identificadas durante la investigación genómica, que se utiliza cada vez más en la era actual.

Identificar un síndrome también puede dar información sobre las decisiones de terapia. La remisión de la epilepsia se puede esperar en la mayoría de los pacientes con EOVN y ELOF. Un paciente con EMJ puede tener un agravamiento de su epilepsia, imitando una EMP, cuando se trata con bloqueadores de los canales de sodio (como la carbamazepina).¹ Las crisis en la EMP pueden agravarse significativamente por los bloqueadores de canales de sodio (como la fenitoína).¹⁰⁰ Aunque aparentemente son una epilepsia focal, raras veces los pacientes con ETM-HS se agravan de su epilepsia con bloqueadores de canales de sodio, si tienen una canalopatía de sodio concomitante. Además, para los síndromes de epilepsia focal (EHS, EFTM, EFFFV, EEP, ETM-HS, y RS), la cirugía de epilepsia puede ser eficaz si las crisis no responden a los MAC. Esto incluye una etiología genética-estructural subyacente (específicamente genes mamíferos de rapamicina [mTOR] como TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2 y NPRL3); pero la cirugía de epilepsia no se ha asociado con libertad de crisis en el síndrome de Dravet asociado a ETM-HS.⁷⁷ De esta manera, tanto el síndrome como la etiología son importantes para personalizar el tratamiento y el asesoramiento sobre la opción de cirugía y el probable resultado quirúrgico. No obstante el reconocimiento de epilepsias ligadas a autoinmunidad,¹¹⁹ diferente a la ER, es importante, ya que su pronta identificación permite un tratamiento precoz con mejores resultados cognitivos; la literatura sobre estas epilepsias (diferentes a las crisis agudas o provocadas abruptamente por enfermedades autoinmunes) es cada día mayor. Los autores reconocen que algunos anticuerpos específicos asociados con autoinmunidad en epilepsias, pueden cumplir los criterios de una etiología específica para un síndrome epiléptico y que el trabajo futuro desarrollará las definiciones para tales síndromes.

Afortunadamente, los síndromes epilépticos con EED y los síndromes de epilepsia con deterioro neurológico progresivo que se presentan a una edad variable son raros, específicamente SERIF, SR y las EMP. En estos síndromes, la función cognitiva y el deterioro neurológico están casi indefectiblemente presentes. Las opciones terapéuticas son limitadas para estos síndromes; por ejemplo, desconexión hemisférica en SR, que aunque resuelve la epilepsia, resulta en un déficit neurológico hemisférico permanente. Las opciones terapéuticas son limitadas para muchas EMP, aunque recientemente el reemplazo enzimático está disponible para LNC2.¹¹³ Existe una gran necesidad de mejores terapias para estos trastornos, y su identificación es fundamental para facilitar que los pacientes sean incluidos en los ensayos clínicos.

Las definiciones de los síndromes epilépticos proporcionadas en este artículo requerirán validación en estudios longitudinales y pueden refinarse aún más a medida que se publiquen nuevos datos con el tiempo. Históricamente, los síndromes epilépticos evolucionaron a partir de pacientes (y familias) que se agrupaban en presentaciones electro-clínicas definidas empíricamente, y luego los datos de investigaciones de esas cohortes, describieron su fenotipo

(clínico, EEG, imagenología) y las etiologías asociadas. Este enfoque pasado ha influido fuertemente en la caracterización temprana de los síndromes epilépticos. Con el paso del tiempo, y con los aportes de la investigación genética, el espectro fenotípico para algunos síndromes se ha expandido y los síndromes epilépticos con etiología específica se están caracterizando cada vez más. Es probable que esto continúe, y los síndromes con etiología específica serán cada vez más importantes. La delineación estricta de los síndromes epilépticos puede ser perjudicial si se excluyen los pacientes que no cumplen estrictamente con los criterios de un síndrome para beneficiarse de tener un abordaje diagnóstico y terapéutico apropiado. Los síndromes deberían, por lo tanto, ser revisados en el futuro para exponer fenotipos ampliados, o alternativamente fenotipos más restringidos, cuando se reconozcan como relevantes, e incluir las etiologías recién descubiertas e identificadas. Esto puede tener importancia para la planificación familiar específica, para el desarrollo de intervenciones preventivas o mitigadoras acorde a la etiología y/o para la prevención del desarrollo de secuelas neurológicas y cognitivas, como por ejemplo las estrategias de antiepileptogénesis emergentes antes del inicio de las crisis en mTORopatías específicas.¹²⁰ Mirando hacia el futuro, con la investigación en curso sobre las anomalías cerebrales estructurales, las patologías inmunomediadas y las variantes de genes patogénicas, es probable que emerjan más síndromes con etiología específica. Los síndromes de epilepsia seguirán teniendo relevancia, ya que los fenotipos asociados con algunas etiologías pueden no ser específicos (por ejemplo, DEPDC5), y la identificación del síndrome seguirá siendo importante para dirigir la investigación hacia un grupo de etiologías potenciales, orientación del tratamiento y asesoramiento pronóstico. El trabajo futuro que establezca criterios diagnósticos para síndromes epilépticos con una etiología específica serán importantes para la investigación en terapias de precisión (p. ej., inhibidores de mTOR para mTORopatías: TSC1, TSC2, DEPDC5, NPRL2, NPRL3), avanzando en el conocimiento de la patogenia y para la identificación de subgrupos dentro de etiologías específicas que tienen una mejor respuesta al tratamiento. Se anticipa que este será el papel de los futuros Grupos de Trabajo de la ILAE.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos las contribuciones a este artículo final a los integrantes del Grupo de Trabajo Ampliado sobre Nosología y Definiciones de la ILAE (2017-2021), la revisión por el Grupo de Trabajo de la ILAE (2021-2022), a los expertos de todo el mundo que contribuyeron a nuestra metodología Delphi, y a la comunidad de epilepsia más amplia, que proporcionó comentarios sobre un borrador de este artículo publicado en el sitio web de la ILAE (abril-julio 2021). Agradecemos específicamente a:

ILAE Nosology and Definitions Task Force (2017–2021): Elissa Yozawitz, Helen Cross, Jo Wilmschurst, O. Carter Snead, Ronit Pressler, Sunao Kaneko, Paula Samia.

ILAE Review Task Force (2021–2022): Chahnez Triki, Fatema Abdulla, Marilissa Guerreiro, Michael Sperling, Sam Gwer, Santiago Galicchio.

Delphi experts (pediatric): Ana Carolina Coan (Brazil), Angelina Kakooza (Uganda), Charles Newton (Kenya), Eliane Roulet-Perez (Switzerland), Floor Jansen (Netherlands), Helen Yue-Hua

Zhang (China), Kelly Knupp (USA), Loreto Rios (Chile), Lieven Lagae (Belgium), Lynette Sadlier (New Zealand), Mary Connolly (Canada), Mitsuhiro Kato (Japan), Raidah Al Baradi (Saudi Arabia), Renee EHSIIhaas (USA), Roberto Carraballo (Argentina), Thomas Bast (Germany), Vrajesh Udani (India).

Delphi experts (adult): Ahmed Beydoun (Egypt), Barbara Jobst (USA), Birinus Adikaibe (Nigeria), Christian Bien (Germany), Daniel San Juan-Orta (Mexico), Danielle Andrade (Canada), Dong Zhou (China), John Dunne (Australia), Jose Serratosa (Spain), Kurupath Radakrishnan (India), Luis Carlos Mayor (Colombia), Meng-Han Tsai (Taiwan), Natela Okujava (Georgia), Reetta Kaiviainen (Finland), Sammy Ohene (Ghana), EHSryl Haut (USA), Silvia Kochen (Argentina).

CONFLICTOS DE INTERÉS

K.R. has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and/or consultancy work from Eisai, LivaNova, Novartis, and UCB Australia. Her institution has supported clinical trials for Biogen Idec Research, DSLP, Eisai, Epigenyx Therapeutics, GW Research, Janssen-Cilag, Marinus Pharmaceuticals, Medicure International, LivaNova, Neurocrine Biosciences, Noema Pharma, Novartis, SK Lifesciences, UCB Australia, UCB Biopharma, and Zogenix. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynerva, Marinus, SK Life Sciences, UpEHSr-Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He has received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speaker's fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. EHS has received consulting fees from Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, and Takeda and honoraria from Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes, and Eisai. EHS has received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma and academic research grants from EJP-RD (Horizons 2020) and IDEAL-EPISTOP. I.E.S. has served on scientific advisory boards for UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics, and Xenon Pharmaceuticals; has received speaker honoraria from GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, and Eisai; has received funding for travel from UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, BioMarin, and Eisai; has served as an investigator for Zogenix, for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics, and Marinus Pharmaceuticals. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, UCB Pharma, Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapeutics, and Encoded Therapeutics. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte,

Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Sciences, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, and Vogelstein Foundation), Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. EHS is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology Today*. EHS is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. EHS has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. N.S. has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, BioMarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, BioMarin, UCB, and Roche. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial–Portela & C^a, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, Zynerba, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerba Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and Scottish Government Digital Health & Care. His institution has undertaken commercial trials for GW Pharma, Zogenix, Stoke Therapeutics, Encoded Therapeutics, and Marinus Pharmaceuticals. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, UCB Pharma, Eisai, Zogenix, Arvelle Therapeutics, GRIN Therapeutics, Jaguar Gene Therapeutics, and Encoded Therapeutics. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Sciences, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, and Vogelstein Foundation), Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. EHS is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology*

Today. EHS is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. EHS has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. N.S. has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, BioMarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, BioMarin, UCB, and Roche. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial-Portela & C^a, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, and Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank outside the submitted work. S.W. has received research support from the Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates Health Solutions. He chairs the Clinical Research Unit at the University of Calgary, which receives support from the Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. S.A. has served as a consultant for or received honoraria for lectures from Biocodex, BioMarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharm, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been an investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is an Associate Editor for *Epilepsia*. A.N. has received speaker or writer honoraria from Sanofi, Genzyme Sanofi, Ann Lake Publications, and Novartis. EHS has received research funding from the University of KwaZulu Natal and the KM Browse Scholarship. The unit at Greys Hospital or its members have received educational or travel support from National Bioproducts Institute, Boehringer Ingelheim, Allergan, and Equity Pharmaceuticals. E.P. has received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. He has also received royalties from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwer. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the National Institutes of Health (U54 NS100064 and NS43209), US Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), Heffer Family and Segal Family Foundations, and Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. S.L.M. is serving as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*. He is on the editorial board of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals of Neurology*, *MedLink*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as an Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as an Associate Editor; and royalties from two books he coedited. E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and BioMarin. EHS is the Editor-in-Chief of Epilepsy.com. P.T. has received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. None of the other authors has any conflict of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ORCID

Kate Riney <https://orcid.org/0000-0002-1122-3555>

Ernest Somerville <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>
Edouard Hirsch <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
Rima Nabbout <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>
Ingrid E. Scheffer <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>
Taoufik Alsaadi <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>
Jacqueline French <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>
Nicola Specchio <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>
Eugen Trinkla <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>
Samuel Wiebe <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>
Stéphane Auvin <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>
Emilio Perucca <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>
Solomon L. Moshé <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>
Elaine C. Wirrell <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

REFERENCIAS

1. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French J, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
2. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst J, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes in the neonate and infant: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
3. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
4. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling M, et al. ILAE definition of idiopathic generalized epilepsy syndromes: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
5. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405–24. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
6. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
7. Gastaut H, Zifkin BG. Benign epilepsy of childhood with occipital spike and wave complexes. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston, MA: Butterworths; 1987. p. 47–81.
8. Gastaut H, Roger J, Bureau M. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss F, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey & Company; 1992. p. 201–17.
9. Caraballo RH, Cersósimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy of Gastaut: a study of 33 patients. *Epilepsia*. 2008;49(2):288–97.
10. Koutroumanidis M, Tsirka V, Panayiotopoulos C. Adult-onset photosensitivity: clinical significance and epilepsy syndromes including idiopathic (possibly genetic) photosensitive occipital epilepsy. *Epileptic Disord*. 2015;17(3):275–86.
11. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;51:676–85.
12. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE, Saling MM, Wrennall JA, Wallace RH, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol*. 1998;44:890–9.

13. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*. 1999;122(Pt 6):1017–31.
14. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA, Xiong L, Andermann E, Diaz-Otero F, et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia*. 2004;45:1054–60.
15. Licchetta L, Pippucci T, Baldassari S, Minardi R, Provini F, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy (SHE): contribution of known genes in 103 patients. *Seizure*. 2020;74:60–4.
16. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, Mandelstam S, Crompton DE, Hodgson BL, et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol*. 2014;75:782–7.
17. Picard F, Makrythanasis P, Navarro V, Ishida S, de Bellescize J, Ville D, et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 2014;10(82):2101–6.
18. Ricos MG, Hodgson BL, Pippucci T, Saidin A, Ong YS, Heron SE, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy. *Ann Neurol*. 2016;79:120–31.
19. Korenke GC, Eggert M, Thiele H, Nürnberg P, Sander T, Steinlein OK. Nocturnal frontal lobe epilepsy caused by a mutation in the GATOR1 complex gene NPRL3. *Epilepsia*. 2016;57:e60–3.
20. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;10(86):1834–42.
21. Licchetta L, Bisulli F, Vignatelli L, Zenesini C, Di Vito L, Mostacci B, et al. Sleep-related hypermotor epilepsy: long-term outcome in a large cohort. *Neurology*. 2017;3(88):70–7.
22. Vignatelli L, Bisulli F, Giovannini G, Licchetta L, Naldi I, Mostacci B, et al. Prevalence of sleep-related hypermotor epilepsy-formerly named nocturnal frontal lobe epilepsy-in the adult population of the Emilia-Romagna region, Italy. *Sleep*. 2017;1:40.
23. Licchetta L, Poda R, Vignatelli L, Pippucci T, Zenesini C, Menghi V, et al. Profile of neuropsychological impairment in sleep-related hypermotor epilepsy. *Sleep Med*. 2018;48:8–15.
24. Gibbs SA, Proserpio P, Francione S, Mai R, Cardinale F, Sartori I, et al. Clinical features of sleep-related hypermotor epilepsy in relation to the seizure-onset zone: a review of 135 surgically treated cases. *Epilepsia*. 2019;60:707–17.
25. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58:522–30. 26.
26. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain*. 1995;118(Pt 1):61–73.
27. Oldani A, Zucconi M, Asselta R, Modugno M, Bonati MT, Dalprà L, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1998;121(Pt 2):205–23.
28. Heron SE, Smith KR, Bahlo M, Nobili L, Kahana E, Licchetta L, et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2012;44:1188–90.
29. Derry CP, Heron SE, Phillips F, Howell S, MacMahon J, Phillips HA, et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia*. 2008;49:2125–9.
30. Perucca P. Genetics of focal epilepsies: what do we know and where are we heading? *Epilepsy Curr*. 2018;18:356–62.
31. Losurdo A, Proserpio P, Cardinale F, Gozzo F, Tassi L, Mai R, et al. Drug-resistant focal sleep related epilepsy: results and predictors of surgical outcome. *Epilepsy Res*. 2014;108(5):953–62.
32. Ryvlin P, Minotti L, Demarquay G, Hirsch E, Arzimanoglou A, Hoffman D, et al. Nocturnal hypermotor seizures, suggesting frontal lobe epilepsy, can originate in the insula. *Epilepsia*. 2006;47:755–65.

33. Nobili L, Francione S, Mai R, Cardinale F, Castana L, Tassi L, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130:561–73.
34. Proserpio P, Cossu M, Francione S, Tassi L, Mai R, Didato G, et al. Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: a stereo-EEG study. *Epilepsia*. 2011;52:1781–91.
35. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11:201–3.
36. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 2000;26:275–6.
37. Aridon P, Marini C, Di Resta C, Brilli E, De Fusco M, Politi F, et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet*. 2006;79:342–50.
38. Hildebrand MS, Tankard R, Gazina EV, Damiano JA, Lawrence KM, Dahl HH, et al. PRIMA1 mutation: a new cause of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015;2:821–30.
39. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet*. 1994;26(343):515–7.
40. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I, Cook MJ, McKelvie PA, Vears DF, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*. 2010;133:3221–31.
41. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA, Sousa SC, Guerreiro MM, Cendes F. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001;23(56):166–72.
42. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*. 1998;50:554–7.
43. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol*. 2017;82:166–76.
44. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, Mitchell A, Sheffield LJ, Hopper JL. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol*. 1996;40:227–35.
45. Cvetkovska E, Kuzmanovski I, Babunovska M, Boshkovski B, Cangovska TC, Trencavska GK. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*. 2018;58:13–6.
46. Morita ME, Yasuda CL, Betting LE, Pacagnella D, Conz L, Barbosa PH, et al. MRI and EEG as long-term seizure outcome predictors in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2012;79:2349.
47. Kobayashi E, D'Agostino MD, Lopes-Cendes I, Andermann E, Dubeau F, Guerreiro CAM, et al. Outcome of surgical treatment in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44:1080–4.
48. Striano P, Serioli E, Santulli L, Manna I, Labate A, Dazzo E, et al. DEPDC5 mutations are not a frequent cause of familial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:e168–71.
49. Callenbach PMC, Van Den Maagdenberg AMJM, Hottenga JJ, Van Den Boogerd EH, De Coo RFM, Lindhout D, et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia*. 2003;44:1298–305.
50. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K, Heron SE, Mulley JC, Foote S, et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia*. 2012;53:e151–5.
51. Picard F, Baulac S, Kahane P, Hirsch E, Sebastianelli R, Thomas P, et al. Dominant partial epilepsies. a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain*. 2000;123(Pt 6):1247–62.

52. Baulac S, Ishida S, Marsan E, Miquel C, Biraben A, Nguyen DK, et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol*. 2015;77:675–83.
53. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S, Heron SE, Hodgson BL, Chintawar S, et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet*. 2013;45:546–51.
54. Bisulli F, Menghi V, Vignatelli L, Licchetta L, Zenesini C, Stipa C, et al. Epilepsy with auditory features: long-term outcome and predictors of terminal remission. *Epilepsia*. 2018;59:834–43.
55. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR, Secolin R, Sardinha LAC, Lopez-Cendes I, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol*. 2003;60:1546–51.
56. Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology*. 2000;13(54):2173–6.
57. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav*. 2017;68:103–7.
58. Fanciulli M, Santulli L, Errichiello L, Barozzi C, Tomasi L, Rigon L, et al. LGI1 microdeletion in autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Neurology*. 2012;24(78):1299–303.
59. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, et al. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol*. 2018;83: 483–93.
60. Dazzo E, Fanciulli M, Serioli E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet*. 2015; 4(96):992–1000.
61. Pippucci T, Licchetta L, Baldassari S, Palombo F, Menghi V, D'Aurizio R, et al. Epilepsy with auditory features: a heterogeneous clinico-molecular disease. *Neurol Genet*. 2015;1:e5.
62. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia*. 1975;16:1–66. 63.
63. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg*. 2017;99:662–6.
64. Cascino GD, Luckstein RR, Sharbrough FW, Jack CR Jr. Facial asymmetry, hippocampal pathology, and remote symptomatic seizures: a temporal lobe epileptic syndrome. *Neurology*. 1993;43:725–7.
65. Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Bello JA, Chan S, et al. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol*. 2014;75:178–85.
66. Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. 1995;82:220–7.
67. Davies KG, Hermann BP, Dohan FC Jr, Foley KT, Bush AJ, Wyler AR. Relationship of hippocampal sclerosis to duration and age of onset of epilepsy, and childhood febrile seizures in temporal lobectomy patients. *Epilepsy Res*. 1996;24:119–26.
68. Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:197–201.
69. Bleasel A, Kotagal P, Kankirawatana P, Rybicki L. Lateralizing value and semiology of ictal limb posturing and version in temporal lobe and extratemporal epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38: 168–74.
70. Dupont S, Samson Y, Nguyen-Michel V-H, Zavanone C, Navarro V, Baulac M, et al. Lateralizing value of semiology in medial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2015;132:401–9.
71. Fakhoury T, Abou-Khalil B. Association of ipsilateral head turning and dystonia in temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1995;36(11):1065–70.

72. Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995;36(2):122–9.
73. Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*. 1977;34:371–3.
74. Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004;109:126–31.
75. Mehvari Habibabadi J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R, et al. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci*. 2019;40:495–502.
76. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Vinters HV, Palmini A, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52:158–74.
77. Stevelink R, Sanders MWCB, Tuinman MP, Brilstra EH, Koeleman BPC, Jansen FE, et al. Epilepsy surgery for patients with genetic refractory epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disord*. 2018;1(20):99–115.
78. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, Ciarlini PDSC, Poduri A, Gooty VD, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. *Epilepsia*. 2013;54:1753–60.
79. Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. *Brain*. 2005;128: 454–71.
80. Bien CG, Tiemeier H, Sassen R, Kuczaty S, Urbach H, von Lehe M, et al. Rasmussen encephalitis: incidence and course under randomized therapy with tacrolimus or intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2013;54:543–50.
81. Lamb K, Scott WJ, Mensah A, Robinson R, Varadkar S, Cross J. Prevalence and clinical outcome of Rasmussen encephalitis in children from the United Kingdom. *Dev Med Child Neurol*. 2013;55:14.
82. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Jensen FE, Bauer J, Pardo CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol*. 2014;13:195–205.
83. Oguni H, Andermann F, Rasmussen TB. The syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. A study based on the MNI series of 48 cases. *Adv Neurol*. 1992;57:419–33.
84. Dupont S, Gales A, Sammey S, Vidailhet M, Lambrecq V. Late-onset Rasmussen encephalitis: a literature appraisal. *Autoimmun Rev*. 2017;16:803–10.
85. Prayson RA. Dual pathology in Rasmussen's encephalitis: a report of coexistent focal cortical dysplasia and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:569170.
86. Chiapparini L, Granata T, Farina L, Ciceri E, Erbetta A, Ragona F, et al. Diagnostic imaging in 13 cases of Rasmussen's encephalitis: can early MRI suggest the diagnosis? *Neuroradiology*. 2003;45: 171–83.
87. Radhakrishnan K, Silbert PL, Klass DW. Reading epilepsy. An appraisal of 20 patients diagnosed at the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, between 1949 and 1989, and delineation of the epileptic syndrome. *Brain*. 1995;118 (Pt 1):75–89.
88. Haykal MA, El-Feki A, Sonmezturk HH, Abou-Khalil BW. New observations in primary and secondary reading epilepsy: excellent response to levetiracetam and early spontaneous remission. *Epilepsy Behav*. 2012;23:466–70.
89. Miller S, Razvi S, Russell A. Reading epilepsy. *Pract Neurol*. 2010;10:278–81.
90. Valenti MP, Rudolf G, Carre S, Vrielynck P, Thibault A, Szepetowski P, et al. Language-induced epilepsy, acquired stuttering, and idiopathic generalized epilepsy: phenotypic study of one family. *Epilepsia*. 2006;47:766–72.

91. Wolf P. Reading epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London, UK: John Libbey; 1992. p. 281–98.
92. Millichap JG. Reading epilepsy response to anticonvulsants. *Pediatr Neurol Briefs*. 2012;26:39–40.
93. Striano P, Striano S. Reading epilepsy and its variants: a model for system epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:591.
94. Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain*. 2005;128:700–10.
95. Koutroumanidis M, Koepp MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain*. 1998;121(Pt 8):1409–27.
96. Genton P, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Bureau M. Chapter 33: Progressive myoclonus epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Tassinari CA, Thomas P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 5th ed. London, UK: John Libbey Eurotext;2012. p. 575–606.
97. Magaudda A, Ferlazzo E, Nguyen VH, Genton P. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20 patients. *Epilepsia*. 2006;47:860–6.
98. Norio R, Koskiniemi M. Progressive myoclonus epilepsy: genetic and nosological aspects with special reference to 107 Finnish patients. *Clin Genet*. 1979;15:382–98.
99. Hypponen J, Aikia M, Joensuu T, Julkunen P, Danner N, Koskenkorva P, et al. Refining the phenotype of Unverricht-Lundborg disease (EPM1): a population-wide Finnish study. *Neurology*. 2015;14(84):1529–36.
100. Ferlazzo E, Trenite D-N, Haan G-J, Felix Nitschke F, Ahonen S, Gasparini S, et al. Update on pharmacological treatment of progressive myoclonus epilepsies. *Curr Pharm Des*. 2017;23:5662–6. 101.
101. Turnbull J, Tiberia E, Striano P, Genton P, Carpenter S, Ackerley CA, et al. Lafora disease. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):38–62.
102. Ferlazzo E, Canafoglia L, Michelucci R, Gambardella A, Gennaro E, Pasini E, et al. Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014;55:e129–33.
103. Tassinari CA, Bureau-Paillas M, Dalla Bernardina B, Picornell-Darder I, Mouren MC, Dravet C, et al. La maladie de lafora. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1978;8(1):107–22.
104. Villanueva V, Alvarez-Linera J, Gómez-Garre P, Gutiérrez J, Serratosa JM. MRI volumetry and proton MR spectroscopy of the brain in Lafora disease. *Epilepsia*. 2006;47:788–92.
105. Muccioli L, Farolfi A, Pondrelli F, d’Orsi G, Michelucci R, Freri E, et al. FDG-PET assessment and metabolic patterns in Lafora disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47:1576–84.
106. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Posada I, Shih S, Drury I, Berciano J, et al. The gene for progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type maps to chromosome 6q. *Hum Mol Genet*. 1995;4:1657–63.
107. Carpenter S, Karpati G. Sweat gland duct cells in Lafora disease: diagnosis by skin biopsy. *Neurology*. 1981;31:1564–8.
108. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord*. 2016;1(18):73–88.
109. Mole SE, Williams RE. Neuronal ceroid-lipofuscinoses –retired chapter, for historical reference only. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA: University of Washington; 2013. [cited 2022 Apr 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1428/>

110. Moore SJ, Buckley DJ, MacMillan A, Marshall HD, Steele L, Ray PN, et al. The clinical and genetic epidemiology of neuronal ceroid lipofuscinosis in Newfoundland. *Clin Genet*. 2008;74:213–22.
111. Santorelli FM, Garavaglia B, Cardona F, Nardocci N, Bernardina BD, Sartori S, et al. Molecular epidemiology of childhood neuronal ceroid-lipofuscinosis in Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;2(8):19.
112. Specchio N, Bellusci M, Pietrafusa N, Trivisano M, de Palma L, Vigevano F. Photosensitivity is an early marker of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Epilepsia*. 2017;58:1380–8.
113. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, et al. Study of intraventricular cerliponase alfa for CLN2 disease. *N Engl J Med*. 2018;17(378):1898–907.
114. Boustany RM. Neurology of the neuronal ceroid-lipofuscinoses: late infantile and juvenile types. *Am J Med Genet*. 1992;15(42): 533–5.
115. Kitzmüller C, Haines RL, Codlin S, Cutler DF, Mole SE. A function retained by the common mutant CLN3 protein is responsible for the late onset of juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Hum Mol Genet*. 2008;15(17):303–12.
116. Berkovic SF, Carpenter S, Andermann F, Andermann E, Wolfe LS. Kufs' disease: a critical reappraisal. *Brain*. 1988;111(Pt 1):27–62.
117. Arsov T, Smith K, Damiano J, Franceschetti S, Canafoglia L, Bromhead C, et al. Kufs disease, the major adult form of neuronal ceroid lipofuscinosis, caused by mutations in CLN6. *Am J Hum Genet*. 2011;13(88):566–73.
118. Tatum WO, Hirsch LJ, Gelfand MA, Acton EK, LaFrance WC, Duckrow RB, et al. Assessment of the predictive value of outpatient smartphone videos for diagnosis of epileptic seizures. *JAMA Neurol*. 2020;1(77):593–600.
119. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*. 2020;61:1341–51. 120.
120. Kotulska K, Kwiatkowski DJ, Curatolo P, Weschke B, Riney K, Jansen F, et al. Prevention of epilepsy in infants with tuberous sclerosis complex in the EPISTOP trial. *Ann Neurol*. 2021;89:304–14.

Cómo citar este artículo: Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022;63: 1443–1474. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>