

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler", La Habana, Cuba.

Epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles de evolución desfavorable

Epilepsies and epileptic syndromes with an unfavorable evolution of febrile crisis antecedents

Albia Josefina Pozo Alonso^I y Desiderio Rafael Pozo Lauzán^{II}

^IDoctora en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Pediatría y Neurología. Investigadora Auxiliar. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. albiap@infomed.sld.cu

^{II}Doctor en Ciencias. Profesor. Especialista Segundo Grado en Neurología y Pediatría. Profesor Titular y Consultante de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. pozo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las crisis febriles se presentan en 2-5% de los niños y ocurren entre las edades de 6 y 60 meses, en ausencia de infección del sistema nervioso central, y de crisis epilépticas afebriles previas.

Objetivo: Describir las principales epilepsias y síndromes epilépticos que presentan antecedentes de crisis febriles con pronóstico desfavorable.

Material y Métodos: Se revisaron artículos relacionados con las crisis febriles y epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles de evolución desfavorable que se encontraban disponibles en las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *Scielo* e *Imbiomed*. Se incluyeron en la búsqueda de la información los reportes de investigaciones originales retrospectivas o prospectivas y trabajos de revisión, y un libro relacionado con el tema mencionado. Se incluyeron artículos publicados en los idiomas español, inglés y francés. El período revisado se extendió

desde 1971 hasta 2015.

Desarrollo: Existen diferentes epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles que presentan una evolución desfavorable como el Síndrome de Dravet, el Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, la epilepsia generalizada con crisis febriles plus, la epilepsia mioclónico-atónica, la epilepsia temporal mesial, el Síndrome epiléptico, relacionado a infección febril y la epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental.

Conclusiones: Aunque la mayoría de los niños con crisis febriles evoluciona de forma favorable, se debe considerar que algunos de ellos pueden evolucionar hacia epilepsias y síndromes epilépticos de pronóstico desfavorable.

Palabras clave: Crisis febriles, convulsiones, epilepsia, antecedentes, síndromes.

ABSTRACT

Introduction: Febrile crisis occur in 2-5% of children and happened between the ages of 6 months to five years in the absence of central nervous system infection, and previous afebrile seizures.

Objective: To describe the main epilepsies and epileptic syndromes with a history of febrile crisis with unfavorable prognosis.

Material and Methods: Articles regarding with febrile crisis, epilepsy and epileptic syndromes with a history of febrile crisis with an unfavorable evolution, available in the followings database: Pubmed, Scielo and Imbiomed, were reviewed. Were included in the search for information original research reports and retrospective or prospective and a revision of documents and a book related to the subject mentioned. Articles published in Spanish, English and French were also included. The reviewed period range from 1971 to 2015.

Development: There are different epilepsies and epileptic syndromes with a history of febrile crisis which have an unfavorable evolution as Dravet Syndrome, Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome, generalized epilepsy with febrile crisis plus, myoclonic-atonic epilepsy, mesial temporal lobe epilepsy, epileptic syndrome, related to febrile infection and epilepsy restricted to girls with or without mental retardation.

Conclusions: Although most of the children with febrile crises evolved favorably, shall be considered that some of them may evolve into epilepsies and epileptic syndromes with an unfavorable prognosis.

Keywords: Febrile crisis, epilepsy, seizures, syndrome, antecedents.

INTRODUCCIÓN

Una crisis febril es una crisis epiléptica acompañada de fiebre (temperatura mayor o igual a 38°C, evidenciada por cualquier método), en ausencia de infección del sistema nervioso central que ocurre en niños entre las edades de 6 y 60 meses. Se presentan en 2-5% de todos los niños y constituyen los eventos convulsivos más frecuentes a esas edades.¹ No existe el antecedente de crisis afebriles previas.

Constituyen un motivo frecuente de consulta en los servicios de emergencia. Con frecuencia los niños se ingresan y se les realizan diversos exámenes complementarios y provocan gran ansiedad familiar.²

La causa es compleja con gran evidencia de predisposición genética heterogénea al interactuar con fiebre de cualquier causa.³

Las crisis febriles pueden ser simples y complejas.⁴ Las crisis febriles simples se describen como generalizadas, duran menos de 15 minutos y no recurren en la misma enfermedad febril.⁵ Las crisis febriles complejas duran más de 15 minutos, repiten en 24 horas y son focales.⁴

Las crisis febriles que duran más de 15 minutos se han asociado con un riesgo mayor de epilepsia en la evolución posterior. El tratamiento inicial contribuye a prevenir su evolución hacia estatus epiléptico febril.⁶

El estatus epiléptico febril se define como toda crisis epiléptica febril que dura más de 30 minutos.⁷

Se ha establecido que las crisis febriles no tienen consecuencias a largo plazo en la cognición o la conducta.^{3,8} Sin embargo, los antecedentes de crisis febriles complejas pueden incrementar el riesgo de epilepsia.^{9,10}

Se ha señalado¹¹ que los principales factores para la aparición de epilepsia después de la ocurrencia de crisis febriles son: crisis febriles complejas, edad al comienzo de las crisis febriles después de los 3 años de edad, antecedentes familiares de epilepsia y múltiples episodios de crisis febriles (alrededor de 10 veces).

Los pacientes con estatus epiléptico febril focal pueden evolucionar a epilepsia focal compleja en 5% de los casos aproximadamente.¹² Los niños con crisis febriles muy prolongadas pueden evolucionar a la epilepsia del lóbulo temporal mesial y a esclerosis temporal mesial aunque el grado de riesgo permanece incierto.³

Se ha referido que en pacientes que presentan crisis febriles las descargas generalizadas en el electroencefalograma no son predictivas de la aparición posterior de epilepsia; sin embargo, las descargas focales sí son predictivas de epilepsia futura.¹³

OBJETIVO

Describir las principales epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles que presentan una evolución desfavorable.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos relacionados con las crisis febriles y epilepsias y síndromes epilépticos con antecedentes de crisis febriles que se encontraban disponibles en las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *Scielo* e *Imbiomed*

Se incluyeron en la búsqueda de la información, los reportes de investigaciones originales prospectivas o retrospectivas y trabajos de revisión. También se revisó un libro relacionado con el mencionado tema. Se incluyeron artículos publicados en los idiomas español, inglés y francés. El período revisado se extendió desde 1971 hasta 2015.

Se utilizó el tesoro DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud). Se consultó además el Mesh (*Medical Subject Headings*) para el idioma inglés. Se emplearon los términos: crisis, febriles, convulsiones, epilepsia, antecedentes, síndromes, *seizures, febrile, convulsions, epilepsy, antecedents, syndromes*.

DESARROLLO

Existen diferentes epilepsias y síndromes epilépticos que se asocian con la ocurrencia previa de crisis febriles. Se mencionan a continuación:

- Epilepsia mioclónica grave del lactante (Síndrome de Dravet).
- Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia.
- Epilepsia generalizada con crisis febriles plus.
- Epilepsia mioclónico-atónica (Síndrome de Doose).
- Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo.
- Síndrome epiléptico relacionado a infección febril (FIRES)
- Epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental (Síndrome de Juberg y Hellman).

Síndrome de Dravet

Es un síndrome epiléptico raro, que se caracteriza por crisis febriles y afebriles, crisis tónico-clónicas o clónicas generalizadas y unilaterales, que ocurren en el primer año de vida en lactantes normales. Con posterioridad aparecen crisis epilépticas mioclónicas, ausencias atípicas y crisis focales.¹⁴

El retraso en el neurodesarrollo se hace aparente en el segundo año de vida y es seguido por afectación cognitiva definitiva y trastornos de la personalidad de intensidad variable. Es una canalopatía epiléptica y los estudios genéticos han mostrado una mutación en el gen que codifica la subunidad alfa 1 del canal de sodio dependiente del voltaje (SCN1A) en 70-80% de los pacientes.¹⁴

El electroencefalograma (EEG) es con frecuencia normal al inicio de las manifestaciones clínicas.¹⁴ Los hallazgos electroencefalográficos cambian progresivamente: aparición de anomalías generalizadas, focales o multifocales. Sin embargo, no existe un patrón electroencefalográfico específico.¹⁵

De forma habitual los estudios de neuroimagen no demuestran lesión cerebral, sobre todo de tipo malformativo. Sin embargo, la tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y la imagen por resonancia (IRM) de cráneo pueden evidenciar signos discretos o moderados de atrofia cerebral difusa, de atrofia cerebelosa, a veces un aumento de la señal en la sustancia blanca en T2.¹⁵ Todas las crisis epilépticas son resistentes a los medicamentos antiepilepticos.¹⁴

De forma habitual, este síndrome epiléptico se diagnosticaba a los 3-4 años de vida, pero el mejor conocimiento de las características de las crisis epilépticas en los últimos años y el hallazgo de la alteración genética causal más frecuente han permitido que se diagnostique más precozmente.¹⁶

Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia

Este síndrome se presenta en la mayoría de los niños entre los 6 meses y 4 años de edad. Se caracteriza por la presencia de convulsiones que afectan principalmente un hemicuerpo (hemiconvulsiones), seguidas de forma inmediata por una hemiplejía flácida, de duración variable, en el mismo hemicuerpo donde se manifiestan las convulsiones.¹⁷ En muchos pacientes, la epilepsia se presenta de 1 a 3 años después del inicio de las convulsiones, con la ocurrencia de crisis epilépticas focales con generalización secundaria y episodios de estatus epiléptico.

La mayoría de los niños presentan algún grado de afectación cognitiva.¹⁸ Las crisis epilépticas iniciales son hemiclónicas, de larga duración, varias horas, en ausencia de tratamiento y ocurren en el curso de infecciones como otitis, infecciones nasofaríngeas, infecciones pulmonares o infecciones inespecíficas.¹⁷

En 2013 se comunicó¹⁹ que en un paciente con este síndrome se identificó una microdelección en el cromosoma 1q44 y en 2015 se reportó un paciente²⁰ con este síndrome en el que se demostró una microdelección en el cromosoma 16p13.11 lo que identifica otro factor causal potencial en este síndrome.

Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

Constituye un síndrome epiléptico genético que presenta fenotipos epilépticos heterogéneos que incluyen crisis febriles típicas y una variedad de fenotipos de epilepsia generalizada que se inician en la infancia.²¹ Fue descrito en 1997 por Scheffer y Berkovic.²² El fenotipo más común incluye crisis febriles y crisis febriles plus,²¹⁻²³ en el cual las crisis febriles tónico-clónicas persisten más allá de los 6 años de edad o la ocurrencia de crisis afebriles en la infancia.²¹ Las crisis febriles plus pueden asociarse a otros tipos de crisis epilépticas: ausencias, mioclónicas, atónicas o a un síndrome más grave de epilepsia generalizada, la epilepsia mioclónico-atónica. Se han observado también crisis epilépticas focales, aunque no son frecuentes.²³ Se ha planteado además,²⁴ que el Síndrome de Dravet forma parte del espectro clínico de la epilepsia generalizada con crisis febriles plus, situado en el extremo más grave del síndrome.

La respuesta al tratamiento es variable. Algunos pacientes responden bien a la monoterapia, mientras que otros pueden ser resistentes a los medicamentos antiepilepticos. Algunos pacientes pueden desarrollar discapacidad intelectual.²³

Los EEG son normales o pueden mostrar una actividad epileptiforme generalizada en el período activo de la epilepsia.²¹

Epilepsia mioclónico-atónica

Constituye un síndrome epiléptico generalizado que se caracteriza por la presencia de varios tipos de crisis epilépticas: mioclónico-atónicas, ausencias atípicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y eventualmente crisis tónicas que se manifiestan en niños previamente normales, entre las edades de 18 a 60 meses con un pico alrededor de los 3 años.²⁵ Se ha reportado la ocurrencia de crisis febriles, por lo general simples, antes de la aparición de crisis epilépticas afebriles en 11-28% de los niños,²⁵ Estas crisis febriles se han observado en varios pacientes que pertenecen a familias que presentan la epilepsia generalizada con crisis febriles plus.²² Las crisis febriles ocurren en la mayoría de los niños entre los 17 y 40 meses.²⁵

El pronóstico varía desde la remisión hasta crisis resistentes al tratamiento con retraso mental profundo. El inicio temprano de las crisis epilépticas y las descargas de puntas focales son indicadores de mal pronóstico.²⁶

Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo

Se ha planteado que existe una relación significativa entre los antecedentes de crisis febriles prolongadas en la infancia temprana y esclerosis temporal mesial.²⁷⁻²⁹

Una posibilidad es que las crisis febriles en etapas tempranas de la vida, dañen el hipocampo y es por lo tanto causa de la esclerosis temporal mesial.^{27,29} Otra posibilidad es que el niño presente una crisis prolongada debido a daño previo en el hipocampo ocasionado por factores prenatales o perinatales o por predisposición genética.²⁹

La asociación entre crisis febriles y epilepsia del lóbulo temporal probablemente resulta de interacciones complejas entre varios factores ambientales y genéticos.²⁹

La primera crisis es de forma habitual una convulsión generalizada o una crisis focal compleja, a menudo febril, seguida por un intervalo libre o un período de crisis bien controladas con dosis bajas de los medicamentos antiepilépticos.²⁸ Las crisis epilépticas pueden ocurrir varias veces por semana, pero por lo general se presentan varias veces durante el mes. La generalización secundaria de las crisis y los estados de mal epilépticos son raros.³⁰ Entre los factores precipitantes de las crisis epilépticas se encuentran el estrés, la privación de sueño y en el sexo femenino los cambios hormonales asociados al ciclo menstrual.

Los episodios se inician por lo general por un aura, con una sensación epigástrica ascendente asociados con trastornos emocionales como la ansiedad y el miedo. Son frecuentes otras manifestaciones psíquicas y se observan manifestaciones autonómicas como palidez, rubicundez, midriasis y taquicardia. Algunos pacientes pueden presentar sensaciones olfativas.³⁰ Al final del aura se observa una mirada vaga y automatismos oroalimentarios con un trastorno progresivo de la conciencia. Los automatismos manuales son frecuentes.

La IRM de cráneo muestra en la mayoría de los casos una atrofia unilateral del hipocampo, con aumento de la señal y un hipocampo contralateral aparentemente normal.³⁰

Esta epilepsia es muy refractaria al tratamiento. El 60% de los pacientes no logran el control óptimo de las crisis epilépticas a pesar de recibir tratamiento antiepiléptico adecuado.³¹ En estos casos debe valorarse el tratamiento quirúrgico.³⁰

Sin embargo, se ha descrito³² un subgrupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial con excelente respuesta a los medicamentos antiepilépticos y se ha denominado epilepsia del lóbulo temporal mesial benigna. El inicio de las crisis epilépticas tiende a ser en la adolescencia o en la edad adulta y los pacientes con frecuencia presentan antecedentes familiares de crisis febriles y epilepsia.

Síndrome epiléptico relacionado a infección febril

Este síndrome epiléptico se manifiesta en niños previamente normales, los que presentan una enfermedad febril y a continuación desarrollan un estatus epiléptico refractario multifocal que con posterioridad evoluciona hacia una epilepsia focal refractaria con dificultades cognitivas y de conducta.³³

Se caracteriza por 3 fases: la fase inicial que se manifiesta por una convulsión febril simple, pocos días después se presenta la fase aguda que se manifiesta por convulsiones recurrentes o estatus epiléptico refractario, a menudo sin fiebre y generalmente sin compromiso neurológico adicional y por último una fase crónica, que se manifiesta como una epilepsia resistente al tratamiento y compromiso neuropsicológico grave.

Es un síndrome raro y parece ser esporádico.³⁴ La etiología se desconoce²³ aunque se ha demostrado que no pertenece al grupo de las canalopatías.^{35,36}

Los estudios de neuroimagen en la fase aguda son normales o inespecíficos.³⁷ En la fase crónica se ha evidenciado atrofia cortical difusa moderada y/o atrofia del hipocampo o esclerosis del hipocampo moderada.³³

Debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras entidades como la encefalitis viral, encefalomielitis, síndrome de Rasmussen, anomalías estructurales cerebrales y trastornos metabólicos.²³

Epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental (Síndrome de Juberg y Hellman)

En 1971, Juberg y Hellman³⁸ reportaron una familia de 15 niñas con inicio precoz de crisis tónico-clónicas generalizadas y retraso mental.

El patrón de herencia es atípico, dominante ligado al cromosoma X. El hombre es portador y el sexo femenino presenta la enfermedad. Se asocia al gen protocadherina 19 (PCDH19).²³ Por lo general las niñas comienzan con convulsiones alrededor de los 3 a 36 meses (antes de los 3 años), la mayoría de las veces asociadas a cuadro febril y en ocasiones relacionadas a cuadro postvacunal.

Las pacientes pueden presentar varios tipos de crisis epilépticas: tónico-clónicas, focales, mioclónicas, ausencias, atónicas e incluso estatus hemiclónico. La mayoría evoluciona hacia crisis permanentes con deterioro intelectual.²³

Scheffer y otros ³⁹ en 2008 estudiaron a 27 niñas con este síndrome que procedían de 4 familias no relacionadas entre sí. El 63% de las niñas afectadas presentaron crisis febriles y el cese de las crisis ocurrió como promedio a los 12 años. Algunas pacientes permanecieron con intelecto normal mientras otras desarrollaron retraso mental severo. El trastorno del espectro autista se observó en varias pacientes así como conductas obsesivas o rasgos obsesivos.

Estos mismos autores ³⁹ observaron que los EEG en la infancia temprana mostraron características variables: normales o lentos generalizados o en regiones centrales o temporales o mostraron descargas de punta-onda y polipunta-onda focales o generalizadas. No se han comunicado anomalías en la TAC cerebral o IRM cerebral.

CONCLUSIONES

Aunque la mayoría de los niños con crisis febriles evoluciona de forma favorable, existen epilepsias y síndromes epilépticos que se asocian a las crisis febriles y tienen un pronóstico desfavorable en relación con el control de las crisis epilépticas y el desarrollo intelectual y de la conducta. Es importante la identificación precoz de estas entidades para instaurar un tratamiento temprano de acuerdo con las manifestaciones clínicas y orientar de forma adecuada a las familias de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duffner PK, Berman PH, Bauman RJ, Fisher PG, Green JL, Schneider S, Davidson C. Febrile seizures: guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics*. 2011;127(2): 389-394.
2. Zeballos J, Cerisola A, Pérez WG. Primera convulsión febril en niños asistidos en un servicio de emergencia pediátrica. *Arch Pediatr Urug*. 2013;84(1):18-25.
3. Camfield P, Camfield C. Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizure plus (GEFS+). *Epileptic Disord*. 2015;17(2):124-133.
4. Shah PB, James S, Elagaraja S. EEG for children with complex febrile seizures. *Cochrane Database Syst Rev* [serie en Internet]. 2014 ene 24. [Citado 31 de enero de 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007196.pub2/abs>
5. Khair AM, Elmagrabi D. Febrile seizures and febrile seizures syndromes: an updated overview of old and current knowledge. *Neurol Res Int*[serie en Internet]. 2015 nov 30. [Citado 31 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677235/>
6. Bassan H, Barzilay M, Shinnar S, Shorer Z, Matuth I, Tsur VG. Prolonged febrile seizures, clinical characteristics, and acute management. *Epilepsia*. 2013;54(6):1092-1098.
7. Hesdorffer DC, Benn EKT, Bagiella E, Nordli D, Pellock J, Hinton V, *et al*. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol*. 2011;70:93-100.

8. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr*. 2014;173(8): 977-982.
9. Seinfeld SA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO, Corey LA. Epilepsy after febrile seizure: twins suggest genetic influence. *Pediatr Neurol*. 2016;55:14-6.
10. Elshana H, Özmen M, Aksu UT, Uzunhan O, Ünüvar E, Kiliç A, *et al*. A tertiary care center's experience with febrile seizures: evaluation of 632 cases. *Minerva Pediatr* [serie en Internet] .2015 jun 4. [Citado 31 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-pediatria/article.php?>
11. Parlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia*. 2013;54(12):2101-2107.
12. Parlidou E, Hagel C, Panteliadis C. Febrile seizures are typically observed in infants and children affecting 2-5% of the pediatric population and are the commonest seizures in childhood. *Childs Nerv Syst*. 2013; 29(11):2011-2017.
13. Gradisnik P, Zagradisnik B, Palfy M, Kokalj-Vokac N, Marcan-Varda N. Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain Dev*. 2015; 37(9):868-873.
14. Dravet C, Oguni H. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). *HandbClin Neurol*.2013; 11:627-633.
15. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O.L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (syndrome de Dravet). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème ed. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd. 2005, p. 89-114.
16. Sánchez R, Núñez MT, Aznárez N, Narbona J. Crisis con fiebre en el primer año de vida: ¿Epilepsia del espectro Dravet?. *An Pediatr*. 2012; 76: 218-223.
17. Chauvel P, Dravet C. Le síndrome HHE (hémiconvulsion, hémiplegie, épilepsie). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème ed. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd. 2005, p. 277-294.
18. Abernethy LJ. Hemiconvulsion-hemiplegia syndrome: new insights from neuroimaging. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013; 55 (12): 1073-1074.
19. Gupta R, Agarwae M, Boqqula VR, Phadke RV, Phadke SR. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome with 1q44 microdeletion: causal of chance association. *Am J Med Genet Part A*. 2013; 164A: 186-189.
20. Miteff CI, Smith RL, Bain NL, Subramaniani G, Brown JE, Kamien B. 16p13.11 microdeletion in a patient with hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: a case report. *J Child Neurol*. 2015; 30(1): 83-6.
21. Picard F, Scheffer I. Syndromes épileptiques génétiques récemment définies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari Ca, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème ed. Montrouge: John Libbey Eurotext, Ltd. 2005, p.519-536.

22. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain*.1997; 120:479-490.
23. Moreno N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2013; 73 (Supl.1):63-70.
24. Veggiotti P, Cardinali S, Montalenti E, Gatti A, Lanzi G. Generalized epilepsy with febrile seizures plus and severe myoclonic epilepsy in infancy: a case report of two Italian families. *Epileptic Disord*. 2001; 3:29-32.
25. Kaminska A, Ickowicz A, Plouin P, Bru Mf, Dellatolas G, Dulac O, Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsia Res*.1999; 36:15-29.
26. Inoue T, Ihara Y, Tomonoh Y, Nakamura N, Ninomiya S, Fujita T, Ideguchi H, Yasumoto S, Zhang B, *et al*. Early onset and focal spike discharges as indicators of poor prognosis for myoclonic astatic epilepsy. *Brain Dev*.2014; 36(7):613-619.
27. Abou-Khalil B, Andermann E, Andermann F, Olivier A, Quesney LF. Temporal lobe epilepsy after prolonged febrile convulsions: excellent outcome after surgical treatment. *Epilepsia*. 1993; 34: 878-883.
28. Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, *et al*. Early childhood prolonged febrile convulsions, atrophy and sclerosis of mesial structures and temporal lobe epilepsy: an MRI volumetric study. *Neurology*.1993a; 43: 1083-87.
29. Cendes F. Febrile seizure and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2004; 17(2): 161-64.
30. Cendes F, Kahane P, Brodie M, Andermann F. Le syndrome d'épilepsie méso-temporale. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème ed. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd. 2005, p.555-575.
31. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2008; 21: 173-78.
32. Labate A, Gambardella A, Andermann E, Aguglia U, Cendes F, Berkovic SF, *et al*. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7 (4): 237-240.
33. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, *et al*. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia*. 2012; 53(1): 101-110.
34. Van Baalen A, Häusler M, Plecko-Startinig B, Strautmanis J, Vlaho S, Gebhardt B, *et al*. Febrile infection-related epilepsy syndrome without detectable autoantibodies and response to immunotherapy: a case series and discussion of epileptogenesis in FIRES. *Neuropediatrics*. 2012; 43(4): 209-216.
35. Carranza D, Harvey AS, Iona X, Dibbens LM, Damiano JA, Arsov T, *et al*. Febrile infection-related epilepsy syndrome is not caused by SCN1A mutations. *Epilepsy Res*. 2012; 100 (1-2): 194-198.

36. Appenzeller S, Helbig I, Stephani U, Häusler M, Kluger G, Bungeroth M, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) is not caused by SCN1A, POLG, PCDH19 mutations or rare copy number variations. *Dev Med Child Neurol.* 2012; 54 (12): 1144-1148.
37. Nozaki F, Kumada T, Miyajima T, Kusunoki T, Hiejima I, Hayashic A, *et al.* Febrile infection-related epilepsy syndrome is a severe epileptic syndrome that manifests with refractory seizures of status epilepticus in previously healthy children after banal febrile illness. *Neuropediatrics.* 2013; 44(5):291-4.
38. Juberg RC, Hellman CD. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr.* 1971; 79: 726-732.
39. Scheffer I, Turner S, Dibbens L, Bayley M, Friend K, Hodgson B, *et al.* Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognised disorder. *Brain.* 2008; 131: 918-927.

Recibido: 1 de marzo de 2016.

Aprobado: 9 de mayo de 2016.