

LAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS GENÉTICAS

CHRISTIAN ANDRÉS ROJAS CERÓN, M.D.¹

RESUMEN

La Epilepsia Generalizada Genética (EGG) se clasifica en varios subsíndromes basado en la edad de aparición, características clínicas y electroencefalográficas; correspondiendo entre el 15 al 20% de todas las epilepsias en niños y adultos. La principal característica del EEG es la presencia de complejos bisincrónicos, simétricos de punta onda generalizada sobre un trazado de fondo normal; aunque la presencia de descargas focales, irregulares no es rara. La información animal y humana disponible indican un compromiso en los circuitos talamos corticales como responsables de la generación de los complejos de punta onda lenta generalizados en las EGG. Las variaciones circadianas de las crisis y las descargas epileptiformes generalizadas están bien descritas y pueden ser útiles en el diagnóstico. Las crisis ocurren con frecuencia asociadas al despertar. La realización de rutina de los procedimientos de activación durante la realización del EEG (Hiperventilación, fotoestimulación, cierre ocular) aumenta el rendimiento en la identificación de anomalías ictales e interictales. La temprana y correcta identificación de la EGG es determinante para la instauración del tratamiento farmacológico indicado y la mejoría del pronóstico clínico.

Palabras clave: Epilepsia, punta-onda, Mioclonus, Ausencia, Pronóstico, EEG

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes a nivel mundial, estimándose que afecta a 70 millones de personas, de las cuales el 80% vive en países en vía de desarrollo. Dentro de este grupo se encuentra la epilepsia generalizada genética (EGG), correspondiendo del 15% al 20% de todas las epilepsias cuando se evalúan niños y adultos, esta ha sido caracterizada basándose en la edad de comienzo, tipo de crisis predominante y características electroencefalográficas.

SUMMARY

Generalized Genetics Epilepsy (GGE) is classified into various sub syndromes based on the age of onset, clinical and electroencephalographic characteristics; corresponding between 15 to 20% of all epilepsies in children and adults. The main feature of the EEG is the presence of bisynchronous, symmetric generalized spike-wave complex on a normal background activity; although the presence of focal, irregular discharges are not uncommon. Animal and human available data indicate involvement of the thalamo-cortical circuits in the generation of generalized spike-wave complex in GGE. Circadian variations of seizures and generalized epileptiform discharges are well described and may be useful in diagnosis. Seizures occur often associated with awakening. Performing routine activation procedures in the EEG (hyperventilation, photostimulation, eye closure) increases the yield in the identification of ictal and interictal abnormalities. Early and accurate identification of the GGE is crucial for the establishment of the indicated antiepileptic treatment and improve the clinical prognosis.

Key words: Epilepsy, Spike-wave, Myoclonus, Absence, Prognosis, EEG

Las crisis que caracterizan este grupo de síndromes muestran rasgos clínicos y electroencefalográficos que indican afectación hemisférica bilateral, sincrónica y simétrica desde el inicio del episodio. Sin embargo la frecuencia de presentación evidencia grandes fluctuaciones de país a país según lo documentan algunos autores, que han encontrado desde el 6,8% hasta el 28,4% de las epilepsias.

La Comisión de Clasificación de la ILAE (International League Against Epilepsy) define la EGG de la siguiente manera: "Son formas de epilepsias generalizadas en las que todas las crisis son inicialmente generalizadas, con una expresión en el electroencefalograma que es una descarga generalizada bilateral sincrónica, simétrica. El paciente generalmente tiene un estado interictal normal, sin signos clínicos neurológicos o neuroradiológicos. En general, el

¹Pediatra. Neurólogo. Profesor. Departamento de Pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: enero 15, 2015
Aceptado para publicación: agosto 14, 2015

electroencefalograma interictal muestra un ritmo de fondo normal y descargas generalizadas, tales como puntas, polipunta onda, y polipunta ondas ≥ 3 Hz. Las descargas se incrementan en un sueño lento. Los diversos síndromes de epilepsias generalizadas genética difieren principalmente en la edad de inicio. No se puede encontrar etiología distinta de una predisposición genética hacia estos trastornos. Dichas descargas típicamente no afectan el trazado de fondo, también pueden encontrarse otras alteraciones como respuesta fotoparoxística, actividad delta rítmica intermitente occipital (OIRDA), polipunta y polipunta onda lenta.

Pese a que existe una distribución general para la epilepsia generalizada genética, también se ha documentado la distribución individual de los síndromes perteneciente a esta categoría, dentro de las cuales se encuentran:

1. Epilepsia Mioclónica de la Infancia (EMI): Representa menos de 1% de todas las epilepsias en niños.
2. Epilepsia de Ausencia Infantil (EAI): La frecuencia de varía de 1,5% a 12,1%. Su incidencia se ha estimado en un rango de 0.7 por cada 100.000 personas a 8 por cada 100.000 personas.
3. Epilepsia de Ausencia Juvenil (EAJ): Representa 0,2 a 2,4% de algunas grandes cohortes. La prevalencia se estima en 0,1 por 1.000 personas.
4. Epilepsia Mioclónica juvenil (EMJ): Ha sido estimada una incidencia en 1 por cada 100.000 personas, la prevalencia en 5% a 10% de todas las epilepsias y el 18% de las epilepsias generalizadas genéticas (EEG).
5. Epilepsia con crisis TCG únicamente (ECTCGU): Hay pocos datos epidemiológicos fiables sobre epilepsia con ECTCGU para determinar prevalencia.

Existen otros síndromes dentro de las EGG que aún no han sido reconocidas por la ILAE.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS GENÉTICAS

1. EPILEPSIA MIOCLÓNICA DE LA INFANCIA (EMBI). La epilepsia mioclónica en la infancia (EMI) es, probablemente, la forma reconocida más temprana de un síndrome de la EGG dependiente de la edad y se manifiesta principalmente o exclusivamente por sólo sacudidas mioclónicas. Las sacudidas pueden ser espontáneas, reflejas o ambas.

Datos Demográficos. El inicio es entre los 6 meses y los 3 años, pero en algunos niños puede comenzar antes (4 meses) o posteriormente (4 a 5 años). El género masculino es dos veces más propenso a ser afectado. La prevalencia puede ser alrededor de 1% o 2% de todas las epilepsias que comienzan antes de los 3 años.

Manifestaciones Clínicas. Las crisis mioclónicas son el único tipo de crisis en EMI. Afectan sobre todo a la cabeza, ojos, extremidades superiores y el diafragma. Las sacudidas son breves, únicas o en serie que varían en frecuencia e intensidad.

Las extremidades superiores suelen lanzarse hacia arriba y hacia el exterior, mientras que los globos oculares pueden desviarse hacia arriba. Un breve grito, probablemente como resultado de la contracción del diafragma, algunas veces acompaña las sacudidas. Las caídas pueden ocurrir en el raro caso de que las extremidades inferiores se ven afectadas.

Las crisis mioclónicas son generalmente espontáneas, ocurren al azar en estado de alerta y exageran en somnolencia y el sueño NREM. En algunos pacientes tienden a agruparse al despertar o durante las primeras horas del sueño. Las mioclonías reflejas son a veces prominentes. La duración de las mioclonías es por lo general breve (aproximadamente 1 segundo).

Otros tipos de crisis

Una quinta parte de los pacientes tienen crisis febriles simples, breves y poco frecuentes, por lo general que precede a la aparición de mioclonías. También la quinta parte de los pacientes puede desarrollar ocasionalmente crisis tónico clónicas generalizadas, por lo general en sus primeros años de adolescencia.

Factores Precipitantes. Una quinta parte de los pacientes tienen fotosensibilidad clínica y electroencefalográfica. En el 10% de las sacudidas mioclónicas están predominante o exclusivamente provocados por estímulos táctiles o acústicos inesperados, y estos pueden ser de un mejor pronóstico. Las sacudidas únicas o en series de las extremidades son provocadas por el ruido repentino o estímulos táctiles tanto en vigilia como en sueño despierto o dormido.

Etiología. La EMI es probablemente la forma más temprana de una EGG. No hay evidencia esta de que está vinculada directamente con otras epilepsias

mioclónicas. Una historia familiar de epilepsia o convulsiones febriles está presente en 30% de los casos.

Hallazgos Electroencefalográficos

Hallazgos interictales. El electroencefalograma (EEG) interictal es normal, son excepcionales las descargas interictales de polipunta onda generalizada sin asociarse a mioclonías.

Hallazgos ictales. El EEG ictal durante las mioclonías muestra descargas de polipunta onda generalizada o punta onda lenta generalizada, con una duración de 1-3 segundos. Con frecuencia, las descargas ictales se limitan a las regiones rolándica y del vértice. La somnolencia y primeras etapas del sueño exacerban las descargas de EEG que pueden ocurrir con o sin sacudidas. Las descargas principalmente de múltiples puntas generalizadas con mioclonías a menudo son evocadas por estimulación fótica o estímulos acústicos o táctiles inesperadas.

Diagnóstico Diferencial. La EMI debe diferenciarse de condiciones no epilépticas como sacudidas hipnagógicas y Síndrome de Fejerman. Las sacudidas hipnagógicas no ocurren en estado de vigilia y el EEG es normal. El mioclono benigno no epiléptico se asemeja a espasmos epilépticos en lugar de las sacudidas mioclónicas de EMI.

Pronóstico. La remisión por lo general ocurre entre los 6 meses y 5 años de inicio. Los pacientes con mioclonías provocadas por estímulos auditivos o táctiles tienen un mejor pronóstico, se controlan fácilmente con medicamentos antiepilépticos y evitar los factores precipitantes. El 10-20% de los pacientes con EMI desarrollan crisis tónico clónicas generalizadas en la adolescencia temprana cuando la medicación ha sido retirada. El 10-20% de los niños pueden desarrollar déficit motor cognitivo, conductual leve, particularmente en los casos que no se tratan.

Tratamiento. La respuesta al tratamiento antiepiléptico suele ser excelente. Con valproato 80% de los pacientes llegan a estar libre de crisis convulsión. Otros fármacos para la monoterapia incluyen clonazepam y levetiracetam.

2. EPILEPSIA CON CRISIS MIOCLÓNICO ASTÁTICAS (ECMA)

Datos demográficos. La prevalencia puede ser de aproximadamente 1% a 2% del total de las epilepsias de la infancia; dos tercios son varones. El inicio es entre 7 meses y 6 años (pico 2-4 años).

Manifestaciones Clínicas. ECMA se caracteriza por crisis mioclónicas- astática que a menudo ocurren junto con crisis atónicas, mioclónicas y de ausencia; el estatus epiléptico mioclónico- astático es común. Los niños son normales antes de la aparición de convulsiones. En dos tercios, aparecen primero con CTG y afebriles, varios meses antes de la aparición de crisis de mioclónico-astática.

Crisis Mioclónico – Astática. (De hecho, mioclónico-atónicas): Son los síntomas que definen (100% de los casos). Estos se manifiestan con sacudidas mioclónicas simétricas, seguidas inmediatamente por la pérdida de tono muscular. Además, se producen crisis atónicas y ausencias con frecuencia, a veces varias veces por día en el período activo de la enfermedad. Las crisis atónicas de pérdida súbita, breve y grave de tono postural pueden involucrar el cuerpo entero o sólo la cabeza. Los ataques son breves, (1-4 segundos de duración) y frecuentes. Las sacudidas mioclónicas preceden o con menos frecuencia se intercalan con las manifestaciones atónicas.

Estado epiléptico no convulsivo. (estado epiléptico mioclónico-atónico) que dura horas o incluso días es común, y afecta a un tercio de los pacientes. Se manifiesta con diversos grados de deterioro cognitivo o alteración de la conciencia, intercalado con crisis mioclónicas y atónicas repetitivas. Las mioclonías de los párpados y la boca pueden ser continuas, junto con sacudidas irregulares de las extremidades y convulsiones atónicas de cabeceo o caídas. Pueden ocurrir estados epilépticos mioclónico-atónicos varias veces durante un período de 1 o 2 años.

Etiología. ECMA puede ser determinada genéticamente en un modo multifactorial. Un tercio de los pacientes tienen trastornos convulsivos familiares y principalmente epilepsias generalizadas genéticas.

Hallazgos electroencefalográficos

Hallazgos Interictales. El EEG Interictal puede ser normal en la etapa de crisis tónico clónica generalizadas febriles o afebriles. La actividad rítmica theta en regiones parasagitales así como actividad delta a 4 Hz en la región occipital pueden ser la única anomalía significativa. Posteriormente, cuando aparecen convulsiones mioclónico-atónicas, hay descargas generalizadas de punta onda lenta a 3 Hz en salvas, interrumpidas por ondas de alta amplitud en los casos con crisis atónicas o predominantemente o mioclónico-atónicas. En los niños con predominio de convulsiones mioclónicas, prevalecen los paroxismos de complejos de espigas o polipunta onda. Las focalidades (pseudofocos) son vistas a menudo, por lo general van cambiando de lateralidad. La respuesta fotoparoxística es común, particularmente entre los 5 y 15 años de edad.

Hallazgos Ictales. El EEG ictal de las crisis mioclónicas y atónicas se manifiesta con descargas de complejos irregulares de punta-onda o polipunta onda a una frecuencia de 2,5-3 Hz o más. La atonía generalmente concurrente con la onda lenta de un único o complejo de polipunta onda, y la intensidad de la atonía es proporcional a la amplitud de la onda lenta.

El mioclono de la EMAS parece ser primordialmente un fenómeno epiléptico generalizado, que difiere del síndrome de Lennox-Gastaut, que se origina de la corteza frontal, se extiende a contralateral y áreas corticales ipsilaterales. El estatus epiléptico mioclónico-atónico, en el EEG muestra de manera continua o discontinua descargas de PO generalizadas repetitivas.

Diagnóstico Diferencial. Es principalmente entre la epilepsia mioclónica benigna en la infancia, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de West de inicio tardío. Una condición similar, pero reversible clínico-electroencefalográficamente puede ser inducida por carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina en unos pocos niños con crisis focales benignas de la infancia (convulsiones rolándicas o síndrome de Panayiotopoulos).

Pronóstico. La forma genética de EMAS (Síndrome Doose), logran un estado libre de crisis y un desarrollo normal o cerca de lo normal. Los otros, probablemente pertenecen a casos sintomáticos o probablemente sintomáticos, u otros síndromes que continúan con

convulsiones, deterioro grave de las funciones cognitivas y anomalías de comportamiento.

Tratamiento. El tratamiento farmacológico es determinado por el tipo de convulsión. El valproato, que es eficaz en crisis mioclónicas, convulsiones atónicas y ausencias, es el más preciso de los antiepilépticos para esta condición. La adición de pequeñas dosis de lamotrigina tiene una interacción farmacodinámica beneficiosa con el valproato. El topiramato y levetiracetam reduce la frecuencia de crisis atónicas.

3. EPILEPSIA DE AUSENCIA INFANTIL (EAI)

Datos Demográficos. El inicio es entre 4 y 10 años de edad (pico a 5-7 años). Las dos terceras partes son niñas. La prevalencia es de aproximadamente 10% y la tasa de incidencia anual es de aproximadamente 7 / 100.000 de los niños con crisis epilépticas menores de 15 o 16 años de edad.

Manifestaciones Clínicas. También conocida como «picnolepsia». Se caracteriza por la presencia de crisis de ausencia típica, durante éstas se produce una alteración de la conciencia breve y transitoria, que se repite decenas e incluso cientos de veces al día. El inicio y el fin de las ausencias típicas son abruptos, sin manifestaciones premonitorias ni confusión posterior, lo cual las diferencia de las crisis parciales complejas y las ausencias atípicas. Durante cada episodio el niño interrumpe su actividad, cambia la expresión facial y desconecta del entorno. Pueden acompañarse de automatismos sutiles, mioclonías faciales, desviación cefálica o contractura tónica, en general siempre de intensidad leve. La hiperventilación invariablemente provoca ausencias. En algunos niños el cuadro está precedido por crisis febriles simples, en el 40% aparecen crisis GTC años después del inicio de las ausencias, generalmente durante la adolescencia.

Etiología. Aunque la EAI está determinada genéticamente, la precisión del modo de herencia y los genes implicados permanecen en gran parte sin identificar. Por otra parte, la evidencia actual sugiere que las mutaciones en genes que codifican el receptor de GABA o canales de calcio dependientes de voltaje expresados en el cerebro pueden ser la base de EAI.

Hallazgos electroencefalográficos

Hallazgos Interictales. Aunque la frecuencia clásica es 3 Hz, a veces son encontradas variaciones con frecuencias más bajas y más altas. Fragmentos de descargas de punta-onda generalizada definidas como breves descargas epileptiformes (<2 s) con la morfología de Punta onda, que no necesariamente son generalizadas y no se asocian a síntomas cénicos se observan en el 92% de los casos. Estas descargas se ven con más frecuencia en la somnolencia y el sueño. Algunos estudios han identificado polipuntas interictales y polipunta onda. Algunos estudios han reportado respuesta fotoparoxística.

La presencia de actividad delta occipital rítmica intermitente es otra anomalía interictal evidenciada en pacientes con EAI aunque no es específica de este tipo de epilepsia.

Hallazgos Ictales. El patrón ictal consisten en descargas de punta onda generalizada a 3 Hz simétricas, sincrónicas y bilaterales. Las puntas del complejo son únicas, dobles u ocasionalmente triples. Estas son rítmicas, alrededor de 3 Hz (2.5 – 4 Hz), con una ralentización gradual y regular desde la fase inicial hasta la fase terminal de la descarga.

Diagnóstico Diferencial. Es el tipo de síndrome epiléptico más fácil de diagnosticar debido a que las crisis tienen comienzo y terminación brusca, frecuencia diaria y son casi invariablemente provocados por la hiperventilación.

Pronóstico. El pronóstico es generalmente favorable; las ausencias remiten antes de los 12 años en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente en un 10% persisten crisis GTC durante la adolescencia e incluso en la edad adulta, pero es raro que las ausencias persistan más allá de la adolescencia.

Tratamiento. La recomendación de primera línea para el tratamiento es etosuximida; valproato de sodio y lamotrigina si los anteriores son inefectivos o no tolerados. No se recomienda el tratamiento con carbamazepina, vigabatrina ni fenitoina porque pueden exacerbar las crisis.

4. EPILEPSIA CON AUSENCIAS MIOCLÓNICAS (EAM)

Datos Demográficos. Es un síndrome infrecuente que afecta a niños con desarrollo neurológico normal o con discapacidad intelectual, en ocasiones relacionado con cromosomopatías. El Inicio varía desde los primeros meses de vida a principios de la adolescencia (pico 7 años). Predomina en el sexo masculino.

Manifestaciones Clínicas. Las ausencias mioclónicas son el síntoma definitorio de EAM. Se manifiestan con alteración de la conciencia, que varía de leve a grave, y mioclonías rítmicas, principalmente de los hombros, brazos y piernas, con una contracción tónica concomitante. El blefaroespanto es prácticamente ausente, pero las mioclonías periorales son frecuentes. La contracción tónica puede ser unilateral o asimétrica y la desviación unilateral cabeza / cuerpo puede ser una constante característica en algunos pacientes. La contracción tónica afecta principalmente a los músculos del hombro y deltoides que puede causar la elevación de los brazos. La duración de las ausencias varía de 8 a 60 segundos. Las ausencias mioclónicas pueden ocurrir muchas veces al día. Estado epiléptico de ausencia es infrecuente.

Otras convulsiones, tales como TCG o crisis atónicas, ocurren en dos tercios de los pacientes, a menudo predicen un pronóstico desfavorable (estos son probablemente casos con etiología metabólico-estructural).

Etiología. Las ausencias mioclónicas (las convulsiones, no el síndrome) se deben a causa desconocida, sintomática o genéticas incluyendo anomalías cromosómicas. Un tercio llegan a ser genéticas y solo estos llegar a pertenecer al síndrome.

Procedimientos Diagnóstico. Se requiere una evaluación completa, incluyendo la realización de neuroimagen (preferiblemente resonancia magnética cerebral) y test genéticos necesarios para la detección de casos sintomáticos.

Electroencefalografía

Hallazgos interictales. En el EEG el ritmo de fondo suele ser normal al inicio, pero se puede deteriorar o ser anormal en los casos sintomáticos. En la mitad de los casos, el EEG interictal muestra punta y onda lenta

breve, generalizada, focal o multifocal. Las ausencias mioclónicas son muchas veces provocadas por la hiperventilación, somnolencia y despertar del sueño superficial. La fotoestimulación intermitente desencadena las ausencias mioclónicas.

Hallazgos ictales. El EEG ictal muestra descargas de punta onda lenta generalizada rítmica a 3 Hz incluso en los que presentan manifestaciones clínicas unilaterales o asimétricos.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial del EAM de otros síndromes con ausencias es fácil debido al tipo de características de las ausencias mioclónicas. La dificultad está en diferenciar los casos genéticos y los sintomáticos o probablemente sintomáticos que se manifiestan con el mismo tipo de crisis pero que presentan generalmente pronósticos diferentes.

Pronóstico. Casi la mitad de los niños con EAM tienen alteración cognitiva instalada antes de la aparición de las ausencias, pero estos son probablemente casos sintomáticos. Sin embargo, la mitad de los que eran normales antes de la aparición de las ausencias desarrollan deterioro cognitivo y conductual. Esto puede significar un efecto deletéreo de las descargas corticales sobre la cognición.

Tratamiento. El tratamiento con frecuencia requiere altas dosis de valproato combinado a menudo con etosuximida o pequeñas dosis de lamotrigina. Clonazepam y acetazolamida pueden ser utilizados en politerapia.

5. EPILEPSIA AUSENCIAS JUVENILES (AJ)

Datos demográficos. La EAJ según la clasificación de la ILAE 1989 se caracteriza por la aparición de crisis de ausencias en pacientes adolescentes entre los 10 y 17 años, estas crisis son menos frecuentes y tienen una menor alteración del nivel de conciencia en comparación con la EAI. Es frecuente la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), que incluso pueden aparecer más precozmente que las propias crisis de ausencias. Los pacientes también pueden presentar mioclonías. Afecta igual a mujeres que a hombres. Se estima que tiene una prevalencia del 2 al 3% de todas las epilepsias, pero hay muchos interrogantes a su alrededor, ya que se no se conoce con precisión su historia natural.

Manifestaciones Clínicas. Las crisis cursan con afectación parcial del nivel de conciencia, con automatismos (20%) y a veces componente motor o autónomo. Son de breve duración, pasando en ocasiones desapercibidas, se presentan preferentemente al despertar. Las ausencias suelen ser más frecuentes al despertar. La falta de sueño, el alcohol y las luces intermitentes pueden precipitar crisis TCG. El estatus de ausencias, es más frecuente que en la EAI. En el 80% de los pacientes se asocian a crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) y en un 15% a crisis mioclónicas.

Etiología. La EAJ está determinada por factores genéticos, pero su modo de transmisión y la relación con otras formas de EGG, particularmente EAI y EMJ, aún no ha sido adecuadamente establecida.

Hallazgos electroencefalográficos

Hallazgos ictales. El patrón ictal muestra descargas de polipunta onda generalizada a 3 -4 Hz. La frecuencia en la fase inicial de la descarga es generalmente rápida. La descarga es regular, con puntas y polipuntas bien formadas, las cuales se mantienen en constante relación con las ondas lentas.

Hallazgos Interictales. El EEG intercrítico es normal. Las anomalías focales epileptiformes y brotes asimétricos de puntas y polipunta onda son comunes durante el sueño. La morfología de las descargas de punta-onda en EAJ no es diferente de la de los EAI. Sin embargo, la frecuencia de las descargas de punta-onda en EAJ puede ser más rápida (3,5-4 Hz) que en CAE. La respuesta fotoparoxística es menos frecuente que en el EAI.

Diagnóstico Diferencial. En los niños, a menudo es difícil distinguir entre EAI y EAJ, porque las manifestaciones son similares. En las EAJ las ausencias a menudo comienzan en una edad más avanzada, por lo general son menos frecuente, los automatismos pueden ser igualmente prominente en ambos. Las mioclonías y / o CGT en presencia de ausencias graves, indican EAJ. En los adolescentes, el diagnóstico diferencial no debe ser difícil entre EAJ y Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ). Las ausencias son el principal problema en EAJ mientras que las mioclonías son el principal tipo de crisis en EMJ.

Tratamiento. La medicación antiepiléptica permite el control de las crisis en el 80% de los pacientes, pero la remisión es poco frecuente. La recomendación de tratamiento de primera línea es etosuximida ó valproato de sodio y lamotrigina si los anteriores son inefectivos o no tolerados.

Pronóstico. La EAJ es una entidad menos frecuente que la EAI, más desconocida y probablemente subdiagnosticada. Algunas series describen que entre el 37 y el 62% de los pacientes están libres de crisis, pero ninguno de ellos analiza la posibilidad de retirar el tratamiento farmacológico y el riesgo de recurrencia.

6. EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL O ENFERMEDAD DE JANZ (EMJ)

Datos Demográficos. Es responsable del 5 al 10% de todos los síndromes epilépticos. Es una epilepsia genética, con marcador en el cromosoma 6p21.3, afecta a ambos sexos y se inicia entre los 8 y 26 años (media: 13 años), con historia familiar de EGG en el 25% de casos.

Manifestaciones Clínicas

La EMJ se caracteriza por Mioclonías : Las sacudidas mioclónicas ocurren después de despertar, es lo más destacado y característico tipo de crisis. Son rápidas y breves (shock-like), movimientos clónicos, irregulares y arrítmicos de músculos proximales y distales de las extremidades superiores. Ellos son a menudo poco visibles, restringidos a los dedos, haciendo el paciente propenso a que se le caigan las cosas que sujetan con las manos.

- Crisis de ausencias típicas: Un tercio de los pacientes tienen ausencias típicas, que son ocasionales, breves, aquellas que aparecen antes de la edad de 10 años puede ser más graves; se vuelven menos frecuentes y severas con el transcurso de la edad. Una décima parte de los pacientes no perciben ausencias, a pesar de descargas de polipunta onda lenta generalizada que dura más de 3 segundos. Sin embargo, en el vídeo-EEG con durante la hiperventilación, tales descargas EEG a menudo se manifiestan con deterioro leve de la cognición, el parpadeo o ambos.

- **Crisis tónico clónica generalizadas.** Generalmente siguen a las crisis mioclónicas. Las sacudidas mioclónicas, generalmente en serie pueden preceder una crisis TCG, también llamada crisis clónicos-tónico-clónica generalizada.

El estado epiléptico. Estado epiléptico mioclónico es probablemente más común de lo que es apreciado. Este casi siempre comienza al despertar, a menudo precipitado por la falta de sueño, o de los medicamentos . La conciencia puede no verse afectada, aunque en algunos pacientes las ausencias a menudo se entremezclan con mioclonías. El estado epiléptico de ausencia es muy raro y el tónico clónico generalizado es poco frecuente.

Distribución circadiana. Las crisis principalmente mioclónicas, se producen dentro de 30 minutos a 1 hora del despertar. Las crisis TCG ocurren principalmente al despertar precedidas por grupos de sacudidas mioclónicas, pero también puede ser puramente nocturnas o aleatorios.

Factores precipitantes. La falta de sueño y el consumo excesivo de alcohol, son los más poderosos precipitantes de las sacudidas mioclónicas y de CTCG en EMJ. La fotosensibilidad se confirma con EEG en aproximadamente el 30% de los pacientes. Probablemente menos de una décima parte de los pacientes tienen convulsiones inducidas por la estimulación fótica, estrés mental y las emociones.

Etiología. La EMJ es un síndrome genéticamente determinado. Alrededor del 50-60% de las familias de pacientes con JME informan convulsiones en los familiares de primer o segundo grado. Se han localizado genes de susceptibilidad en los cromosomas 6p12-p11 (EJM1), 15q14 (EJM2), 6p21 (EJM3) y 5q12-q1430 , y se han descrito polimorfismos asociados con este fenotipo en otros genes más.

Hallazgos electroencefalográficos

Hallazgos interictales. En el EEG aparecen complejos de punta-onda y polipunta onda generalizada, con cierta variación en la frecuencia, dentro del rango de 3 a 6 Hz. Las polipuntas pueden presentar numerosas fases, a diferencia de las descargas de las epilepsias de ausencia. Pueden aparecer fragmentos de punta, con predominio frontal y asimetrías que pueden llevar al diagnóstico erróneo de epilepsia focal. Anormalidades de punta única, onda lenta o complejo punta onda también pueden ser observadas. La privación del sueño es un potente disparador y la respuesta fotoparoxística es demostrada en un tercio de los pacientes. Ha sido reportada también el fenómeno de fijación negativa.

Hallazgos ictales. Las descargas de polipuntas y de polipunta onda son la marca electrográfica de EMJ, que a veces pueden ser fragmentada y confinadas a regiones frontales. La actividad de punta onda generalizada "rápida" ($> 3,5$ Hz) también se ve a menudo, aunque las descargas clásicas de punta onda generalizada 2.5 a 3.5 Hz son menos comunes. Las mioclonías se expresan en el EEG por Complejos de polipunta-onda (PPO) difusos, bilaterales y sincronos que rara vez exceden los dos segundos.

Diagnóstico diferencial. El diagnóstico diferencial incluye el mioclono múltiple esencial, epilepsia focal, epilepsia de ausencias mioclónicas y las epilepsias mioclónicas progresivas.

Tratamiento. La recomendación como tratamiento de primera es valproato de sodio, lamotrigina, levetiracetam o topiramato. No se recomienda el tratamiento con carbamazepina, vigabatrina ni fenitoina pues pueden exacerbar las crisis.

Pronóstico. Los pacientes con EMJ presentan altos índices de recaídas al abandonar el tratamiento antiepiléptico, por lo que no se recomienda su retiro temprano. Es poco frecuente encontrar pacientes con edad avanzada afectados de EMJ por lo que es posible que las crisis puedan llegar a desaparecer al llegar a esta edad.

7. EPILEPSIA CON CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS GENERALIZADAS ÚNICAMENTE (ECTGGU)

Datos demográficos. La edad de inicio varía desde 6 hasta 47 años, con un pico a los 16 ó 17 años; 80% tienen sus primeras CTCG en la segunda década de la vida. Los hombres (55%) ligeramente predominan sobre las mujeres, probablemente debido a las diferencias en la exposición al alcohol y hábitos de sueño. La prevalencia de EGG con CTCG únicamente es desconocida.

Manifestaciones Clínicas. Previamente conocida como «epilepsia con crisis de gran mal al despertar», dada la preferencia de las crisis de ocurrir 1 o 2 h después de despertar. Los pacientes sufren de CTCG, que se producen dentro de 1 o 2 horas después de despertar del sueño nocturno o diurno. No obstante las crisis también pueden ocurrir en cualquier momento del día e incluso durante el sueño. La falta de sueño y el alcohol se describen como factores precipitantes a los que los pacientes son especialmente sensibles. Puede asociarse

con crisis de ausencia o mioclonías, que al ser muy infrecuentes o sutiles pasan desapercibidas en la anamnesis. El tratamiento farmacológico y evitar los factores precipitantes es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero en más del 80% de ellos las crisis vuelven a aparecer cuando se retira la medicación. El fármaco de primera elección es el Ácido Valproico.

La crisis comienzan con rigidez, seguida de sacudidas clónicas de todas las extremidades que se acompaña de ruidos guturales con cianosis perioral y respiración irregular; puede haber mordedura de lengua o mucosa bucal y/o relajación de esfínter vesical o anal. Habitualmente las crisis son poco frecuentes. Se desencadenan por la privación de sueño, consumo de alcohol, estrés físicos/psíquicos.

Etiología. Los antecedentes familiares son frecuentes y en algunos pacientes su herencia se ha ligado al gen EJM1.

Hallazgos electroencefalográficos

Hallazgos interictales. El EEG intercrítico es habitualmente normal, sin embargo algunos estudios han evidenciado punta onda lenta, actividad focal raramente, repuesta fotoparoxística, y polipuntas hasta en el 33% de los casos.

Hallazgos ictales. El EEG crítico presenta un ritmo reclusante -fase tónica- seguida de complejos de Punta-Onda -fase clónica- y ondas lentas en el postcrítico.

Diagnóstico Diferencial. El diagnóstico diferencial es principalmente de pacientes con otra EGG, que compartan la misma propensión de convulsiones después de despertar y los mismos factores precipitantes como la EMJ y la EAJ.

Tratamiento. El tratamiento farmacológico y evitar los factores precipitantes es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero en más del 80% de ellos las crisis vuelven a aparecer cuando se retira la medicación. La recomendación para el tratamiento farmacológico de primera línea es valproato de sodio y lamotrigina.

Pronóstico. La ECTGGU es probablemente una enfermedad de por vida con una alta incidencia de recidiva (83%) con la retirada del tratamiento. Característicamente, los intervalos entre convulsiones llegan a acortarse con el tiempo, los factores

precipitantes son menos obvios, y las crisis de presentación más aleatorias.

CONCLUSIÓN

La Epilepsia Generalizada Genética representa una proporción importante dentro de las epilepsias de aparición en la edad pediátrica, adolescencia e incluso la adultez temprana con su respectiva historia natural, recomendaciones de tratamiento y pronóstico. La actual definición operativa de la epilepsia incluye el reconocimiento de síndromes epilépticos específicos (según características etarias, clínicas y electroencefalográficas) incluyendo aquellos pacientes que presentan un primer y único episodio de crisis epiléptica. Lo anterior hace indispensable el reconocimiento temprano de estos síndromes por el personal de salud que se enfrenta a los pacientes con primera crisis afebril, incluyendo los servicios de urgencias pediátricas donde se establece el diagnóstico diferencial. Una proporción de los pacientes con Epilepsia Generalizada Genética presentan dificultades en su clasificación respecto a los síndromes reconocidos por la ILAE; la identificación de relación genotipo-fenotipo y los estudios de seguimiento pronóstico nos revelaran posibles determinantes en la diferenciación y caracterización de las epilepsias.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Yemadje L-P, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux P-M. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*. 2011;52(8):1376–81.
2. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* [Internet]. 2005 Jan [cited 2015 Apr 12];46 Suppl 9:10–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16302871>
3. Panayiotopoulos C. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment [Internet]. Springer Healthcare Ltd. 2010 [cited 2015 Dec 2]. p. 377–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/?term=Panayiotopoulos+CP%2C+Idiopathic+generalised+epilepsies>
4. Markand ON. Pearls, perils, and pitfalls in the use of the electroencephalogram. *Semin Neurol* [Internet]. 2003 Mar [cited 2015 Dec 2];23(1):7–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12870104>
5. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2015 Sep 18];324(1-2):113–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23149265>
6. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. Age of onset in idiopathic (genetic) generalized epilepsies: clinical and EEG findings in various age groups. *Seizure* [Internet]. 2012 Jul [cited 2015 Sep 18];21(6):417–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22560254>
7. 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* [Internet]. 2010 Apr [cited 2014 Jul 9];51(4):676–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196795>
8. Loughman A, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2015 Dec 15];43:20–34. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/24631851>
9. von Podewils F, Lapp S, Wang ZI, Hartmann U, Herzer R, Kessler C, et al. Natural course and predictors of spontaneous seizure remission in idiopathic generalized epilepsy: 7-27 years of follow-up. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;108(7):1221–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.04.004>
10. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res Suppl* [Internet]. 1992 Jan [cited 2015 Dec 15];6:163–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1418479>
11. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2012;53(2):234–48. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1528-1167.2011.03344.x>
12. Bonanni P, Parmeggiani L, Guerrini R. Different Neurophysiologic Patterns of Myoclonus Characterize Lennox-Gastaut Syndrome and Myoclonic Astatic Epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2002 Jun 14 [cited 2015 Dec 24];43(6):609–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1528-1157.2002.30301.x>
13. Jayawant S, Libretto SE. Topiramate in the treatment of myoclonic-astatic epilepsy in children: a retrospective hospital audit. *J Postgrad Med* [Internet]. Journal of Postgraduate Medicine; 2003 Jan 1 [cited 2015 Dec 24];49(3):202–5; discussion 205–6. Available from: <http://www.jpjgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2003;volume=49;issue=3;page=202;epage=206;aulast=Jayawant>
14. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology* [Internet]. 2006 Aug 8 [cited 2015 Oct 29];67(3):413–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16894100>
15. Guiver J, Valenti MP, Saint-Martin A de, Chassagnon S, Hirsch É. Prognosis of idiopathic epilepsies with absences. *Epilepsies* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2015 Dec 24];16(2):67–74. Available from: http://www.jle.com/en/revues/epile-docs/pronostic_des_epilepsies_idiopathiques_avec_absences_263599/article.phtml?tab=texte
16. Peloquin JB, Khosravani H, Barr W, Bladen C, Evans R, Mezeyova J, et al. Functional analysis of Ca_v2.2 T-type calcium channel mutations linked to childhood absence epilepsy. *Epilepsia* [Internet]. 2006 Mar [cited 2015 Dec 24];47(3):655–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529636>
17. Callenbach PMC, Bouma PAD, Geerts AT, Arts WFM, Stroink H, Peeters EAJ, et al. Long-term outcome of childhood absence epilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res* [Internet]. 2009 Feb [cited 2015 Dec 24];83(2-3):249–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124226>
18. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* [Internet]. 2013;54(3):551–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350722>