

Revisión

Síndromes convulsivos en el período neonatal

R. PALENCIA

Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid

RESUMEN

Las convulsiones neonatales constituyen una patología que se presenta en alrededor del 1% de los nacidos a término, pudiendo afectar hasta el 20-25% de los prematuros. El objetivo del presente trabajo es revisar la situación actual de los síndromes que cursan con convulsiones en el período neonatal. Se distinguen dos entidades consideradas como benignas: las convulsiones neonatales familiares benignas y las convulsiones neonatales benignas idiopáticas -convulsiones del 5º día- y otras dos que asocian encefalopatía, con mal pronóstico, la encefalopatía epiléptica infantil precoz -síndrome de Ohtahara- y la encefalopatía mioclónica neonatal -síndrome de Aicardi-. En los últimos tiempos se han producido importantes avances en los aspectos genéticos de las convulsiones neonatales familiares benignas, de los que los más destacados se comentan en el presente trabajo. Asimismo, se abordan los aspectos clínicos y electroencefalográficos de las convulsiones neonatales benignas idiopáticas y de las dos entidades que cursan con encefalopatía (síndromes de Ohtahara y de Aicardi) cuyas identidades y diferencias se analizan.

Palabras clave: Convulsiones; Recién nacido; Síndrome de Ohtahara; Síndrome de Aicardi.

ABSTRACT

Neonatal seizures occur in approximately 1% of all full-term newborns and can affect up to 20-25% of pre-term infants.

The aim of this article is to do a state-of-the-art review of syndromes that present with seizures at the neonatal stage. We can distinguish two entities considered as benign: benign familial neonatal seizures and idiopathic benign neonatal seizures -also known as "5th day seizures". There exist two other conditions associated with encephalopathy that have a poor prognosis: early infantile epileptic encephalopathy -Ohtahara syndrome- and neonatal myoclonic encephalopathy -Aicardi syndrome. Lately, important advances have taken place in the genetic aspects of benign familial neonatal seizures; the most prominent of them are here discussed. Likewise, we deal with the clinical and electroencephalographic aspects of idiopathic benign neonatal seizures and the two entities that present with encephalopathy (Ohtahara syndrome and Aicardi syndrome) whose similarities and differences are analyzed.

Key words: Seizures; Newborn; Ohtahara syndrome; Aicardi syndrome.

INTRODUCCIÓN

Aunque los límites entre las convulsiones neonatales y las epilepsias no están bien definidos, bajo el término de epilepsias neonatales se puede incluir un grupo de trastornos convulsivos crónicos que comienzan en el período neonatal⁽¹⁻³⁾. Su origen y significado son muy diversos; en ocasiones se incluyen en el contexto de encefalopatías epilép-

Correspondencia: R. Palencia. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario. Facultad de Medicina. Valladolid

Correo electrónico: palenciar@usuarios.retecal.es

Recibido: Octubre 2001. *Aceptado:* Noviembre 2001

ticas de pronóstico desfavorable –como los síndromes de Ohtahara y de Aicardi– mientras que otras veces su evolución es favorable, incluso en ausencia de terapéutica.

En este trabajo se realiza una revisión de los principales síndromes con convulsiones neonatales benignas y de las encefalopatías epilépticas neonatales, situaciones sobre las que han realizado destacadas aportaciones en los últimos tiempos.

SÍNDROMES CONVULSIVOS NEONATALES BENIGNOS

Convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB)

Este síndrome fue descrito inicialmente en 1964⁽⁴⁾ e individualizado en 1968⁽⁵⁾; desde entonces se han realizado numerosas aportaciones⁽⁶⁻¹⁰⁾, lo que ha contribuido a su delimitación. Aunque algunos autores⁽¹¹⁾ han señalado que sus crisis son generalizadas, suelen incluirse entre las crisis parciales.

Las CNFB constituyen una situación relativamente rara, que se transmite genéticamente de forma autosómica dominante⁽⁵⁾, con una penetrancia incompleta del 85%^(9, 12, 13); si bien, por ser de herencia autosómica, se afectan ambos sexos, existe un ligero predominio en varones.

El síndrome presenta una heterogeneidad clínica⁽¹⁴⁾ y genética⁽¹⁵⁾. Se ha localizado un gen en el brazo largo del cromosoma 20 (20q), en la vecindad de los marcadores D20 S19 y D 20 S20^(16,17), distinto al de las convulsiones familiares infantiles benignas; en otras familias, el gen se ha ubicado en el cromosoma 8 q^(18,19) y existen familias que no ligan con ninguno de los dos loci conocidos, lo que hace pensar en la existencia de, al menos, un tercer locus⁽²⁰⁾, del que todavía no se conoce su localización. La mayoría de las familias ligan con 20 q y sólo una familia mejicano-americana lo hace con 8 q. Así pues, mutaciones en dos genes distintos producen un fenotipo clínico similar, hecho que puede explicarse porque el producto de ambos genes es necesario para originar la expresión total de la función de los canales M relacionados con los canales de K⁺^(21,22).

En los loci de estas convulsiones se han aislado los correspondientes a los canales de potasio: KCNQ2 (en 20q13)^(23, 24) y KCNQ3 (en 8q24)⁽²⁵⁾. Ambos genes, Q2 y Q3, tienen 872 aminoácidos y su secuencia predice una de las más grandes

subunidades proteicas conocidas del canal K⁺ y se ha demostrado que los dos genes se expresan en el cerebro, donde esta expresión se solapa⁽²⁶⁾.

Las convulsiones se originan por una alteración del flujo de potasio, lo que afecta a la repolarización de la membrana neuronal, con lo cual se produce una hiperexcitabilidad de las neuronas cerebrales⁽²⁷⁾. Los citados genes son similares a los que originan, con sus mutaciones, una arritmia cardíaca (síndrome QT largo) (genes LQT, KCNQ1 o KVLQT1)⁽²⁸⁾. Un nuevo gen de los canales de potasio, KCNQ4, se ha localizado en 1q34, lugar donde asienta el gen de una sordera progresiva con herencia autosómica dominante, lo que hace pensar que este gen es candidato para esta enfermedad⁽²⁹⁾.

Las CNFB se inician hacia el 3^{er} día de vida en un 42%^(8,30-32) y puede haber diferencias en la edad de remisión, que acontece, en la mayoría de los casos, en la primera semana de vida, aunque en algunos pacientes tardan semanas en ceder y, si no se tratan, persisten hasta los 2-3 meses de edad⁽³⁰⁾ e incluso más tarde^(33,34). En los nacidos pretérmino, la edad de comienzo se retrasa tanto como el tiempo entre el nacimiento real y el previsto si hubiese sido a término, lo que sugiere que los genes implicados están bajo el control del desarrollo⁽³⁵⁾.

Son crisis breves, frecuentes (se repiten varias veces al día) y comienzan con postura tónica, síntomas oculares, apnea y otras manifestaciones autonómicas. En ocasiones, progresan a movimientos clónicos y automatismos motores (vocalizaciones, masticación)⁽¹⁶⁾; excepcionalmente, se ha comunicado algún caso que cursa con crisis tónicas⁽¹⁰⁾. El período postcrítico es breve y entre las crisis el neonato muestra una exploración normal; la neurorradiología también es normal.

El electroencefalograma (EEG) intercrítico es normal o presenta mínimas anomalías inespecíficas, mientras que el crítico⁽³⁶⁾ muestra, al principio, un trazado de supresión generalizada de la amplitud, seguido por ondas lentas simétricas o asimétricas, que evolucionan a descargas de polipuntas que llegan a ser intermitentes con períodos de supresión entre ellas; este patrón es prácticamente único y no se conoce registro crítico similar en el neonato⁽³⁰⁾, especialmente con actividad intercrítica normal. También se ha descrito⁽³⁷⁾ el patrón “tetha puntiagudo alternante”, más característico de las formas de convulsiones neonatales no familiares. La supresión simétrica al comienzo, asociada clínicamente con

manifestaciones tónicas, autonómicas y oculo-faciales, sugiere un origen subcortical, posiblemente en el tronco.

Si bien muchos autores las consideran como crisis parciales, algunas observaciones clínico-EEG⁽¹¹⁾ permiten pensar que las CNFB son una forma de crisis tónico-clónica generalizada, cuya expresión puede ser asimétrica, probablemente por la inmadurez del cuerpo calloso o de otras estructuras que intervienen en la sincronización de la crisis.

Las CNFB remiten espontáneamente, con desaparición antes de los 16 meses⁽³³⁾ y sólo, de manera excepcional, persisten en edades posteriores⁽⁶⁾. Sin embargo, pese al presunto carácter de "benignas", se ha visto que la incidencia de epilepsia en edades posteriores es mayor que en la población general, como se constata en algunas publicaciones^(38,39), y se ha calculado el riesgo de epilepsia en torno al 11-16 %^(30,40), mientras que las convulsiones febriles se presentan hasta en el 31% de los pacientes con CNFB⁽¹⁴⁾. El riesgo de epilepsia posterior es mayor en unas familias que en otras, lo que puede indicar que el síndrome es heterogéneo^(15,41). La mayoría de las epilepsias que aparecen en estos pacientes cursan con crisis generalizadas tónicas o tónico-clónicas, con edad de comienzo variable. También se han descrito epilepsias rolándicas, incluso en gemelos⁽⁴²⁾; algunas de las epilepsias posteriores se provocan por estímulos acústicos, lo que relacionarían las CNFB con una rara forma de epilepsia refleja.

El desarrollo psicomotor es normal en la mayoría de los pacientes, aunque en algunos se ha señalado la presencia de trastornos del aprendizaje y, ocasionalmente, retraso mental (de aparición en un 2,5%, lo que no es significativo con respecto a lo esperado en la población general)⁽³³⁾.

Su tratamiento es controvertido, pero, dado que a veces se repiten o su curso se prolonga, deben tratarse de forma convencional (fenobarbital, valproato sódico, difenilhidantoína), durante cortos períodos de tiempo (semanas o meses).

Convulsiones neonatales benignas idiopáticas (convulsiones del 5º día)

En esta situación, que ha sido identificada en 1977⁽⁴³⁾, las crisis se presentan en recién nacidos a término, sin antecedentes patológicos, con inicio en las proximidades del 5º día.

Son crisis clónicas, con frecuencia parciales o multifocales, acompañadas o no de apnea y rara vez son tónicas^(40,44). Su duración es breve (1-3 minutos) y el período de convulsiones es muy corto –alrededor de 20 horas, aunque a veces

se prolonga hasta mes y medio–, con crisis muy repetidas, incluso en forma de estado de mal. La normalidad intercrítica es la regla.

Su etiología no es bien conocida y se han propuesto diversas: vírica⁽⁴³⁾, tóxica, metabólica (descenso de cinc en líquido cefalorraquídeo –LCR–)⁽⁴⁵⁾; también se han relacionado con el tipo de alimentación⁽⁴⁶⁾.

El electroencefalograma (EEG) crítico muestra un foco paroxístico de puntas rítmicas u ondas lentas que se inicia en un hemisferio con cualquier localización, sobre todo en el área rolándica y se difunde al hemisferio contralateral. El EEG intercrítico más habitual muestra el característico aspecto de "onda theta puntiaguda alternante", que consiste en una actividad theta que alterna con ondas agudas^(40,44,47), evidente en el 75% de los pacientes y que no es patognomónico de esta situación, ya que se aprecia también durante el sueño del recién nacido, en la hipocalcemia, meningitis, hemorragia meníngea e incluso en las formas de convulsiones neonatales familiares⁽³⁷⁾, y que indica un buen pronóstico⁽⁴⁸⁾; este patrón se presenta tanto en vigilia como en sueño, e incluso persiste días después del cese de las crisis. En el resto de los pacientes, el EEG puede mostrar anomalías focales o multifocales no específicas (25%), un patrón discontinuo (5%) o ser normal (10%).

Aunque su pronóstico suele ser bueno y desaparecen tras un tiempo de alrededor de una semana y el futuro parece satisfactorio⁽⁴⁹⁾, se han descrito casos que han desarrollado una epilepsia⁽⁴⁴⁾ o un retraso mental, por lo que hay que ser cautos a la hora de establecer el futuro de estos pacientes, dado que son muchos los aspectos hasta ahora desconocidos de esta entidad.

Suelen ser rebeldes a la terapéutica y se piensa que ceden espontáneamente por lo que algunos autores preconizan la abstención terapéutica, en tanto que otros recomiendan tratar de manera convencional cuando son frecuentes y no aparece el citado ritmo theta agudo alternante.

ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS NEONATALES

Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara)

Esta entidad⁽⁵⁰⁾, que afecta más a los varones, se incluye entre las denominadas encefalopatías edad-dependientes⁽⁵¹⁾,

como lo son, en otras edades, los síndromes de West y de Lennox-Gastaut, con los que presenta algunas características comunes.

Tras un nacimiento normal, los pacientes comienzan con crisis, en el período neonatal o en los primeros meses –habitualmente antes del día 20^o (52)– e incluso en la etapa intrauterina(53). El tipo de crisis es variado, siendo las más frecuentes en forma de espasmos tónicos en flexión o extensión, breves, con grito o llanto, en salvas, a veces asimétricos; otros tipos de crisis son clónicas parciales, hemiclónicas o mioclónicas erráticos (pero no mioclónicas masivos como en la encefalopatía mioclónica infantil precoz). En etapas más tardías pueden presentarse crisis tónico-clónicas generalizadas. Algunos fenómenos como hipersalivación, ruido respiratorio, taquipnea, crisis oculogiras y cambios de color, pueden acompañar a las crisis. Pronto aparece un deterioro neurológico y el 30% de los pacientes fallecen antes del segundo año de vida; otros evolucionan hacia un síndrome de West o de Lennox-Gastaut(52,54-56).

El EEG intercrítico muestra paroxismos bilaterales de puntas con fases de atenuación: “descarga-supresión” (*burst-suppression*), con desaparición de la actividad de base, mostrando un aspecto pseudoperiódico (Fig. 1). Estas anomalías pueden ser unilaterales o asíncronas en ambos hemisferios y persisten en vigilia y sueño; este trazado aparece también en la encefalopatía mioclónica precoz, hiperglicemia no cetósica, leucinosis, acidemia propiónica, aciduria D-glicérica, acidemia metilmalónica, acidosis láctica congénita, adrenoleucodistrofia neonatal, encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones del sistema nervioso central (SNC), en especial herpes, y tras el empleo de tiopental. El trazado crítico muestra un patrón en el que la descarga supresión es más frecuente, difusa y de mayor amplitud que en el intercrítico.

No existe una etiología concreta para este síndrome; en ocasiones se recoge el antecedente de asfixia neonatal y los estudios neurorradiológicos muestran, en algunos pacientes, anomalías como hemimegalencefalia, displasia del núcleo dentado(57), disgenesias corticales (micropoligiria, paquigiria)(53, 58-61). Asimismo, se ha encontrado en situaciones como la poliodistrofia, la hiperglicemia no cetósica, la encefalopatía glicínica(62), acidemia propiónica, deficiencia de citocromo oxidasa(63), esclerosis tuberosa. Para algunos autores(48) se debe descartar cualquier etiología con-

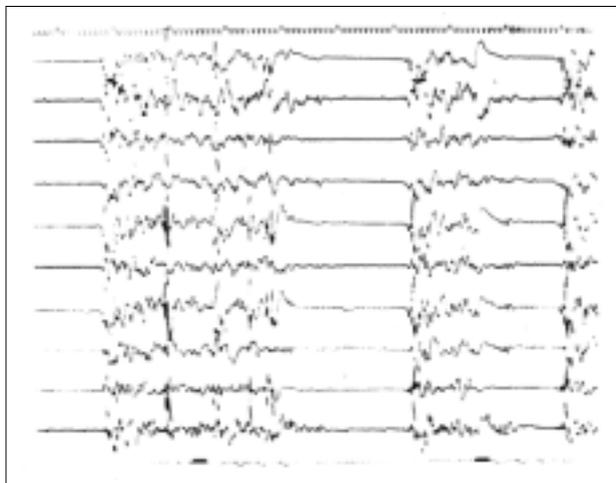


Figura 1. Trazado de descarga-supresión

creta para incluir a un paciente en esta situación, aunque podría hacerse una división en formas criptogénicas y otras secundarias.

Las crisis se muestran resistentes a las terapéuticas habituales (fenobarbital, valproato, nitrazepam, fenitoína, succinimida, cofactores, etc.). En algunos casos, se ha logrado cierta mejoría con el ACTH y también se ha descrito la utilidad de la vigabatrina(64). Si hay lesiones focales se aplicará la cirugía, como en el caso de los pacientes con hemimegalencefalia, en los que se efectúa hemisferectomía(65, 66), o en las displasias focales corticales, donde la intervención quirúrgica tiene un efecto beneficioso sobre el desarrollo psicomotor y la epilepsia(67). Como ya hemos señalado, su curso evolutivo es progresivo con aparición de signos piramidales y deterioro, pudiendo fallecer el paciente o sobrevivir en una situación de encefalopatía severa, evolucionando algunos a síndrome de West y más tarde a síndrome de Lennox-Gastaut.

Algunos autores(68) cuestionan el que se trate de una situación con entidad propia y la consideran como una variante de los espasmos infantiles y para otros es lo mismo que la encefalopatía mioclónica neonatal de Aicardi(69,70), aunque también se señalan diferencias con esta última entidad (Tabla I).

Encefalopatía mioclónica neonatal (síndrome de Aicardi)

Esta situación(71,72), también conocida como “encefalopatía mioclónica infantil precoz”(73) se inicia, antes del fin

TABLA I. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LOS SÍNDROMES DE OAHARA Y AICARDI

	Encef. mioclónica precoz (Aicardi)	Enc. Epilépt. Infant. precoz (Otahara)
Herencia	¿? (AR)	—
Inicio precoz	< 7 días	Primeros días o semanas
Etiología	Criptogénica; metabólica	Variada; malformaciones
Tipo de crisis	Mioclónicas erráticas	Espasmos tónicos
EEG	Paroxismo-supresión sin diferencia sueño/vigilia	Paroxismo-supresión reforzado por el sueño
Evolución	Mala West	Fallecen 1/3 West Lennox
Afectación neurol precoz	+	+++

de la primera semana de vida, en neonatos sin antecedentes y cursa con mioclonías erráticas segmentarias y parciales. También pueden presentarse mioclonías masivas bilaterales, crisis parciales y, en ocasiones, espasmos tónicos. Las crisis se presentan tanto en vigilia como durante el sueño. En nuestro país, se ha calculado que la frecuencia de este síndrome es de 2/100.000 recién nacidos⁽⁷⁴⁾.

El EEG muestra una desaparición de la actividad de base con presencia de complejos de punta-onda y polipuntas así como ondas lentas irregulares, con períodos de inactividad, lo que da un aspecto de descarga-supresión. Este patrón suele permanecer inalterable durante las primeras semanas pero luego evoluciona hacia una hirsarritmia atípica, que se aprecia hacia el tercer mes (Fig. 2).

El paciente presenta una importante afectación neurológica con hipotonía global e hipertonía de extensores, desconexión, signos piramidales o distonias; al tiempo se va estableciendo una microcefalia progresiva.

La etiología del cuadro es desconocida y los estudios radiológicos evidencian una atrofia progresiva; se ha descrito su presencia en pacientes con estudios metabólicos normales pero con hermanos afectados de hiperglicemia no cetósica y agenesia de cuerpo calloso⁽⁷⁵⁾ y en otras metabolopatías.

Suelen fallecer antes de los 2 años de edad sin que los tratamientos empleados se muestren eficaces.

Dado que las diferencias entre las entidades descritas por Otahara y Aicardi-Goutières son prácticamente inapreciables (se señala que en el síndrome de Otahara las mioclonías no son destacables y dominan las crisis tónicas), se

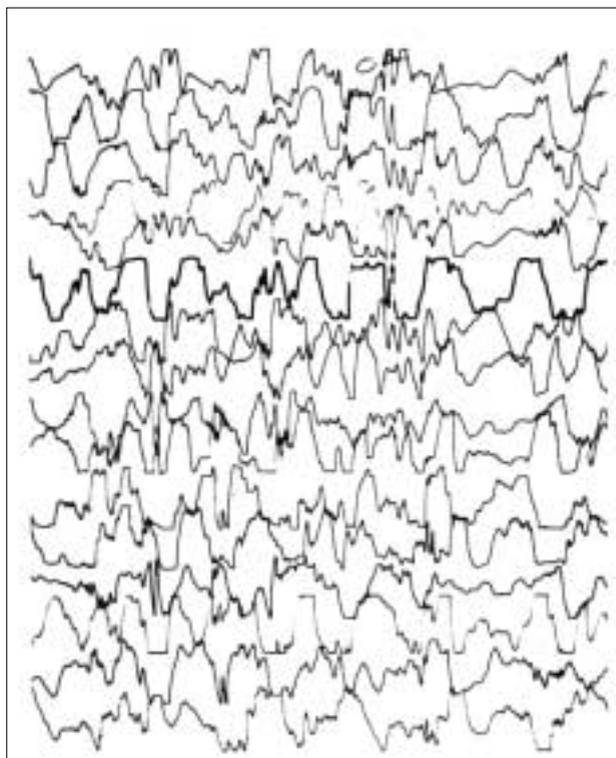


Figura 2. Hirsarritmia tras trazado previo de descarga-supresión

tiende a considerar a ambas como una misma situación⁽⁶⁹⁾, a la que se ha propuesto denominar como encefalopatía epiléptica neonatal⁽⁷⁶⁾ y cuyas características se recogen en la Tabla II⁽⁷⁷⁾.

Se han descrito⁽⁷⁸⁾ convulsiones neonatales idiopáticas que son rebeldes al tratamiento y cuya clínica recuerda la

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LA ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA NEONATAL

-	Comienzo en el período neonatal
-	Crisis en forma de mioclonías y/o espasmos y/o crisis tónicas
-	EEG con trazado de descarga-supresión
-	Encefalopatía severa
-	Etiología diversa: desconocida, metabólica, malformación o disgenesia cerebral, encefalitis
-	Pronóstico muy malo, con fallecimiento precoz o supervivencia con grave retraso y posible evolución a síndrome de West

de los síndromes de Aicardi y de Ohtahara, pero sin que presenten el patrón de descarga-supresión en el EEG; en algunos pacientes se recogen antecedentes familiares de epilepsia, pero en la actualidad se desconoce su mecanismo patogénico, si bien se ha sugerido que podría relacionarse con una alteración de los neurotransmisores.

ESTADO DE MAL CONVULSIVO NEONATAL

Algunos autores⁽⁴⁸⁾ incluyen los estados de mal convulsivo en el recién nacido como entidades con características peculiares por lo que se comentan a continuación las situaciones más destacadas.

Estado de mal convulsivo idiopático severo

En esta forma de epilepsia las crisis suelen comenzar antes del 5º día de vida en neonatos sin antecedentes familiares ni personales de interés, siendo su etiología desconocida. Aparecen crisis breves de 1-2 minutos, con una fase tónica seguida de clonías focales o generalizadas y crisis sutiles o apneas, que se repiten con mucha frecuencia. En el periodo intercrítico se aprecian anomalías neurológicas: hipotonía axial, temblores, afectación de la conciencia⁽⁴⁸⁾.

El EEG intercrítico muestra una desorganización con presencia de brotes de puntas y ondas lentas hipervoltadas con fases de hipoactividad, pero no se ve un patrón "descarga-supresión".

No existe un tratamiento efectivo y las crisis persisten durante semanas, evolucionando algunos pacientes hacia

el síndrome de West; el VPA endovenoso⁽⁷⁹⁾ y los corticoides⁽⁸⁰⁾ se han mostrado eficaces en algunos pacientes.

Estado de mal convulsivo focal

Cursa con crisis focales repetidas que suelen traducir una lesión focal en pacientes con antecedentes de patología neurológica. Comienza hacia las 8-72 horas de vida con crisis parciales motoras, breves pero muy frecuentes, clónicas, que afectan a cara o miembros, con fenómenos vegetativos acompañantes (apnea, taquicardia); en la intercrisis el paciente presenta hipotonía y depresión del sensorio⁽⁴⁸⁾.

El EEG crítico evidencia la presencia de puntas lentas rítmicas en regiones rolándicas o frontales que difunden a todo el hemisferio o al contralateral; en la intercrisis aparecen ondas agudas en la misma localización. Los estudios radiológicos suelen mostrar áreas de lesión.

La evolución es hacia una parálisis cerebral con epilepsia rebelde y afectación, no constante, del desarrollo intelectual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Campistol J. Síndromes epilépticos idiopáticos del recién nacido. *Rev Neurol* 2001; **32**: 444-448.
2. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; **31**: 624-631.
3. Mizrah EM. Neonatal seizures and neonatal epileptic syndromes. *Neurol Clin* 2001; **19**: 427-463.
4. Rett A, Teubel R. Neugeborenen-krapfe in rahmen einer epileptisch belasreten familie. *Wien Klin Wseltor* 1964; **76**: 609-613.
5. Bjerre L, Corelius E. Benign familial neonatal convulsions. *Acta Paediatr Scand* 1968; **57**: 557-561.
6. Herranz JL, Arce JL. Convulsiones familiares benignas. *An Esp Pediatr* 1979; **12**: 457-462.
7. Narbona J, Melián A. Convulsiones neonatales con carácter familiar y pronóstico benigno. Encuadre nosológico. A propósito de una observación. *Rev Med Univ Navarra* 1979; **23**: 214-216.
8. Quattlebaum TG. Benign familial convulsions in the neonatal period and early infancy. *J Pediatr* 1979; **95**: 257-259.
9. Tibbles JAR. Dominant benign neonatal seizures. *Dev Med Child Neurol* 1980; **22**: 664-667.
10. Petit RE, Fenichel GM. Benign familial neonatal seizures. *Arch Neurol* 1980; **37**: 47-48.

11. Hirsch E, Velez A, Sella F, Maton B, Grinspan A, Malafosse A, Marescaux C. Electroclinical signs of benign neonatal familial convulsions. *Ann Neurol* 1993; **34**: 835-841.
12. Cunniff C, Weindlin N, Jones KL. Autosomal dominant benign neonatal seizures. *Am J Med Genet* 1988; **4**: 963-966.
13. Giacoia GP. Benign neonatal familial convulsions. *South Med J* 1982; **75**: 629-630.
14. Berkovic SF, Kennerson ML, Howell RA, Scheffer IE, Hwang PA, Nicholson GA. Phenotypic expression of benign familial neonatal convulsions linked to chromosome 20. *Arch Neurol* 1994; **51**: 1125-1128.
15. Ryan SG, Wiznitzer M, Hollman C, Torres MC, Szekeresova M, Schneider S. Benign familial neonatal convulsions: evidence for clinical and genetic heterogeneity. *Ann Neurol* 1991; **29**: 469-473.
16. Leppert M, Anderson E, Quattlebaum T, Stauffer D, Nakamura Y, Lalouel JM, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989; **337**: 647-648.
17. Malafosse A, Leboyer M, Dulac O, Navelet Y, Plouin P, Beck C, et al. Confirmation of linkage of benign familial neonatal convulsions to D20S19 and D20S20. *Hum Genet* 1992; **89**: 54-58.
18. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am Hum Genetic* 1993; **53**: 670-675.
19. Steinlein OK, Schuster V, Fischer C, Häussler M. Benign familial neonatal convulsions: confirmation of genetic heterogeneity and further evidence for a second locus on chromosome 8q. *Hum Genet* 1995b; **95**: 411-415.
20. Lewis TB, Shevell MI, Andermann E, Ryan SG, Leach RJ. Evidence of a third locus for benign familial convulsions. *J Child Neurol* 1996; **11**: 211-214.
21. Wang HS, Pan Z, Shi W, Brown BS, Wymore RS, Cohen IS, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunit: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; **282**: 1890-1893.
22. McKinnow D. Molecular identity of the M-channel. *Epilepsia* 2000; **41**: 1070-1071.
23. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; **18**: 25-29.
24. Biervet C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; **279**: 403-406.
25. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nature Genet* 1998; **18**: 53-55.
26. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ. Moderate loss of function of cyclic-AMP- modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy. *Nature* 1998; **396**: 687-690.
27. Lerche H, Biervet C, Alekov AK, Scheithoff L, Lindner M, Klingler W, et al. A reduced K⁺ current due to novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 1999; **46**: 305-312.
28. Wang Q, Curran ME, Splawski I, Burn TC, Millholland JM, Van Raay TJ, et al. Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; **12**: 17-23.
29. Kubisch C, Schroeder BC, Friedrich T, Lutjohann B, El-Amraoui A, Marlin S, et al. KCNQ4, a novel potassium channel expressed in sensory outer hair cells, is mutated in dominant deafness. *Cell* 1999; **96**: 437-446.
30. Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1993; **43**: 1355-1360.
31. Dobrescu O, Larbrisseau A. Benign familial neonatal convulsions. *Can J Neurol Sci* 1982; **9**: 345-347.
32. Webb R, Bobele G. Benign neonatal convulsions. *J Child Neurol* 1990; **5**: 295-298.
33. Zonana J, Silvery K, Strimling B. Familial neonatal and infantile seizures: an autosomal-dominant disorder. *Am J Med Genet* 1984; **18**: 455-459.
34. Miles DK, Holmes GL. Benign neonatal seizures. *J Clin Neurophysiol* 1990; **3**: 369-379.
35. Leppert M. Novel K⁺ channel genes in benign familial neonatal convulsions. *Epilepsia* 2000; **41**: 1066-1067.
36. Camfield PR, Dooley J, Gordon K, Orlik P. Benign familial neonatal convulsions are epileptic. *J Child Neurol* 1991; **6**: 340-342.
37. Álvarez LA, Lipton R, Spiro A, Moshé SL. Theta pointu alternant in benign familial neonatal convulsions. *Neurology* 1986; **36** (suppl. 1): 90.
38. Palencia R, Berjón MC. Convulsiones familiares benignas, crisis febriles y epilepsia. Su coincidencia en una familia. *An Esp Pediatr* 1985; **23**: 65-67.
39. Nieto Barrera M, Borrego S, Aguilar Quero F. Convulsiones neonatales familiares benignas y crisis asociadas. *Rev Esp Epilepsia* 1987; **2**: 66-70.
40. Plouin P. Benign neonatal convulsions. En : Wasterlain CG, Pert P, eds. Neonatal seizures. New York: Raven Press; 1990. p. 51-59.
41. Kaplan RE, Lacey DJ. Benign familial neonatal-infantile seizures. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 595-599.
42. Maihara T, Tsuji M, Higuchi Y, Hattori H. Benign familial neonatal convulsions followed by benign epilepsy with centrotemporal spikes in two siblings. *Epilepsia* 1999; **40**: 110-113.
43. Dehan M, Quilleron D, Navelet Y, D'Allest AM, Vial M, Retbi JM, et al. Les convulsions du cinquième jour de vie: un nouveau syndrome. *Arch Fr Pediatr* 1977; **34**: 730-742.

44. Plouin P. Benign neonatal convulsions (familial and non familial). En: Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1985. p. 2-11.
45. Goldberg HJ, Sheehy EM. Fifth day fits an acute zinc deficiency syndrome? *Arch Dis Child* 1983; **57**: 633-635.
46. Fabris C, Licata D, Stasiowska B, Lio C, Mostert M. Is type of feeding related to fifth day fits of the newborns? Unexpected outcome of case-control study. *Acta Paediatr Scand* 1988; **77**: 162.
47. Navelet Y, D'Allest AM, Dehan M, Gabilan JC. A propos du syndrome des convulsions néonatales du cinquième jour. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1981; **11**: 390-396.
48. Campistol J. Síndromes epilépticos en el período neonatal. *Rev Neurol* 1997; **25** (supl. 4): S350-S355.
49. André M, Vertz P, Bouchez T. A propos des convulsions du cinquième jour de vie. *Arch Fr Pédiatr* 1978; **35**: 922-923.
50. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; **21**: 499-509.
51. Ohtahara S. Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 1984; **6**: 509-519.
52. Clarke M, Gill J, Noronha M, Mc Kinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987; **29**: 520-528.
53. Du Plessis AJ, Kaufmann WE, Kupsky WJ. Intrauterine onset myoclonic encephalopathy associated with cerebral cortical dysgenesis. *J Child Neurol* 1993; **8**: 164-170.
54. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. The West syndrome: developmental aspects. *Acta Paediatr Jpn* 1987a; **29**: 61-69.
55. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E. The early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987b; **9**: 371-376.
56. Palencia R, Llanes P. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (Síndrome de Ohtahara). *Bol Pédiatr* 1989; **30**: 69-71.
57. Robain O, Dulac O. Early epileptic encephalopathy with suppression burst and olivary-dentate dysplasia. *Neuropediatrics* 1992; **23**: 162-164.
58. Campistol J, García García JJ, Lobera E, Sanmartí FX, Conill J, Fernández Álvarez E. Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente. *Rev Neurol* 1997; **212**-214.
59. Miller SP, Dilenge ME, Meagher-Villemure K, O'Gorman AM, Shevell MI. Infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and migrational disorder. *Pediatr Neurol* 1998; **19**: 50-54.
60. Ogihara M, Kinoue K, Takamiya H, Nemoto S, Miyajima T, Hoshika A, et al. A case of early infantile epileptic encephalopathy (EIEE) with anatomical cerebral asymmetry and myoclonus. *Brain Dev* 1993; **15**: 133-139.
61. Spreafico R, Angellini L, Binelli S, Granata T, Rumi V, Rosti D, et al. Burst suppression and impairment of neocortical ontogenesis: electroclinical and neuropathologic findings in two infants with early myoclonic encephalopathy. *Epilepsia* 1993; **34**: 800-808.
62. González de Dios J, Moya M, Pastore C, Izura V, Carratalá F. Encefalopatía epiléptica infantil precoz y encefalopatía glicínica. *Rev Neurol* 1997; **25**: 1916-1918.
63. Williams AN, Gray RG, Poulton K, Ramani P, Whithouse WPA. A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency. *Dev Med Child Neurol* 1998; **40**: 568-570.
64. Baxter PS, Gaedner-Medwin D, Barwick DD, Ince P, Livingson J, Murdoch, Eaton D. Vigabatrin monotherapy in resistant neonatal seizures. *Seizure* 1995; **4**: 57-59.
65. Huez Montoya CA. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara). *Rev Neurol* 1997; **25**: 2087-2088.
66. Arteaga R, Herranz JL. Hemimegalencefalia: sugerencias terapéuticas tras la observación de siete pacientes. *Rev Neurol* 1997; **25**: 1464-1465.
67. Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Hashimoto T, Arai N, Takada E, Maehara T, Shimizu H. Surgical treatment of a case of early infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts associated with focal dysplasia. *Epilepsia* 1999; **40**: 365-369.
68. Pinsard N. Encéphalopathies épileptiques évolutives du nourrisson (syndrome de West et syndrome de Lennox-Gastaut). *Rev Electroencephalogr Clin* 1981; **11**: 419-424.
69. Edo Jimeno MI, Martínez Gracia MD, Rebagé Moisés V, López Pisón J, Sáez de Cabezón Álvarez A, Marco Tello A, et al. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara). *An Esp Pédiatr* 1995; **43**: 135-137.
70. Yelin K, Alfonso I, Papazian O. Síndrome de Ohtahara. *Rev Neurol* 1999; **29**: 340-342.
71. Aicardi J, Goutières F. Encefalopathie myoclonique néonatale. *Rev Electroencephalogr Clin* 1978; **8**: 99-101.
72. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy. Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. En: Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 1985b. p. 12-23.
73. Dalla Bernardina B, Dulac O, Fejerman N, Dravet C, Capovilla G, Bondavalli S, Colamaria V, Roger J. Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEE). *Eur J Pediatr* 1983; **140**: 248-252.
74. Martínez Bermejo A, Roche C, López Martín V, Pascual Castroviejo I. Encefalopatía epiléptica infantil precoz. *Rev Neurol* 1995; **23**: 297-300.
75. Bruel H, Bouloche J, Chabrolle JP, Layet V, Poinso J. Encéphalopathie myoclonique précoce et hyperglycinémie sans cétose dans une même fratrie. *Arch Pédiatr* 1998; **5**: 397-399.

76. Herranz JL, Arteaga R. Encefalopatía epiléptica neonatal. *An Esp Pediatr* 1998; **120**: 403-405.
77. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Inoue H. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood, and adolescence*. London: John Libbey & Company Ltd, 1992. p. 25-34.
78. Serrano M, Campistol J. Convulsiones neonatales idiopáticas rebeldes no encuadrables en los síndromes epilépticos conocidos. *Rev Neurol* 2001; **33**: 256.
79. Campistol J, Fernández A, Ortega J. Estado de mal convulsivo en el niño. Experiencia con valproato endovenoso. Actualización del protocolo de tratamiento. *Rev Neurol* 1999; **29**: 359-365.
80. Campistol J, de Haro P, Poó P, Krauel J, Fernández Álvarez E. Convulsiones neonatales. Formas de presentación y evolución. *Rev Neurol* 1994; **22**: 171-175.