

Retraso mental con epilepsia resistente

Epilepsia iraunkorra adimen atzerapenarekin

J.M. Prats Viñas, M.J. Martínez González,
A. García Ribes

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces

Correspondencia: Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces.
48903 Baracaldo - Vizcaya

CASO CLÍNICO

Varón nacido el 14 de septiembre de 1998. Único hijo de padres sanos, de edad mediana. Embarazo normal y parto a la 34 semana, con un peso al nacimiento de 2.335 g, presentando en el período neonatal neumonía aspirativa e hiperbilirrubinemia moderada. Desarrollo psicomotor retrasado con inicio de la marcha hasta los 17 meses e inicio del lenguaje retrasado. En el hospital donde fue atendido inicialmente se pone en marcha un protocolo de diagnóstico del retraso consistente en cariotipo, resonancia magnética y aminoácidos en orina, con resultados normales. La asociación comprobada de retraso mental con un fenotipo conductual muy inquieto, sin características faciales definidas, pero con un perímetro cefálico en Pc 60, sugirió la posibilidad de un FRAXA y efectivamente se comprueba que está afecto del mismo, con una expansión del triplete CGG de 200 repeticiones, típica del proceso. La madre, analizada a su vez, es portadora de una premutación de 29/88 repeticiones, sin consecuencias para ella.

A la edad de dos años y medio inicia crisis convulsivas: las primeras constan de desconexión, mirada lateralizada con sacudidas oculares de corta duración. Las crisis son relativamente frecuentes, durante el día y varias veces al mes. Se inicia tratamiento con VPA (Depakine®) sin resultado clínico pese a niveles en sangre adecuados de 83 µg/ml, por lo que se adjunta CBZ (Tegretol®) sin disminución apreciable del número de crisis pese a dosis correctas. En los EEG realizados previamente, los registros eran variables: unas veces aparecían focos en región occipital derecha y otras focos bilaterales independiente, unos temporales izquierdos y otros rolándicos derechos con lentificación de la actividad EEG de fondo, pero

no es hasta los tres años y siete meses que se registre un trazado EEG con paroxismos irritativos rolándicos independientes en ambos hemisferios cerebrales. Su conducta disruptiva aconsejó tratamiento farmacológico, iniciando clonidina (Catapresán®) 1/4 de comprimido mañana y noche, con resultados parciales.

A la edad de cinco años y medio es derivado a nuestra Unidad por epilepsia que no responde al tratamiento antiépiléptico. De acuerdo con los padres, se procede inicialmente a la supresión de la CBZ, no aumentando el número de crisis y consiguiendo que la actividad EEG de fondo se normalice. Para el control de la conducta administramos ácido fólico (Acfol®) dos comprimidos al día, con cierta mejoría y como las crisis se tendían a agrupar en acúmulos, al iniciar una se administraban 10 mg de CLB (Noiafrén®), intentado controlar con ello la recurrencia inmediata. A los seis años y medio, las crisis habían cambiado, ya que eran muy breves y no comportaban pérdida de conciencia, aunque recurrían unas seis veces al mes. El EEG mostraba focos occipitales independientes. En vista de que el proceso no terminaba de controlarse, se decide retirar el VPA. Con esta medida no se agravó ni el número ni la intensidad de las crisis, por lo que se decide mantenerlo sin medicación. En la actualidad con ocho años, las crisis recurren de 0 a 4 veces al mes, siguen siendo autolimitadas y llevan una incidencia francamente decreciente. La conducta sigue con peculiaridades, pero con control aceptable mediante Acfol® tres comprimidos al día.

DISCUSIÓN

El caso clínico que en esta sesión exponemos tiene una doble vertiente: el retraso mental y la epilepsia, que comentamos a

continuación, empezando por definir el retraso mental y en particular los detalles del proceso responsable: el cromosoma X frágil (FRAXA).

El retraso mental

El retraso mental consiste en una minusvalía caracterizada por la presencia de limitaciones, tanto en el funcionamiento intelectual como en la conducta adaptativa que se expresa, tanto en las habilidades conceptuales, sociales y adaptativas y que está presente antes de los 18 años de edad⁽¹⁾. La definición incluye cinco especificaciones:

1. Que las limitaciones funcionales sean consideradas en el contexto de un entorno típico de su entorno cultural y actividades esperables a su edad.
2. Que la valoración a que se le someta tenga en cuenta las peculiaridades de su entorno y perfil lingüístico y las diferencias con el mismo en comunicación, motricidad, conducta y capacidades sensoriales.
3. Que en un sujeto determinado puedan existir limitaciones que coexistan con capacidades adecuadas.
4. Uno de los objetivos de la evaluación es establecer un perfil de desarrollo para determinar las necesidades de apoyo.
5. Tener en cuenta que con apoyo personalizado durante un período de tiempo adecuado, la capacidad de adaptación a la vida en comunidad de un individuo con retraso mental, puede mejorar.

Por otro lado, el DSM IV adopta los siguientes criterios⁽²⁾:

- A. Un funcionamiento intelectual por debajo del promedio de 70 o inferior en un test de inteligencia administrado de forma individual (en los niños pequeños, un balance clínico de funcionamiento intelectual inferior al promedio).

- B. Deficiencia asociadas en la función adaptativa (p. ej., capacidad para llegar a cumplir estándar esperados para su edad en el grupo cultural al que pertenece) en, al menos, dos de las siguientes áreas: comunicación, independencia, vida en el hogar, capacidades sociales/ interpersonales, utilización de los recursos comunitarios, actividad funcional autodirigida en trabajo, ocio, salud y seguridad.

- Comienzo antes de los 18 años.

El retraso mental debe ser enfocado como una vía final común de diversos procesos patológicos. La capacidad intelectual se define frecuentemente como CI, obtenido por test estandarizados o baterías de test, como el WISC-R de 70 o inferior. La mayoría de los tests tienen una media de 100 y una desviación estándar de 15 +/- 5 puntos, de forma que 70 correspondería a 2 SD por debajo de la media y puede diagnosticarse incluso con un CI de 75 si existen déficits significativos del apartado B.

El retraso mental puede ser catalogado como:

- Ligero: CI de 50/55 a 70
- Moderado: CI de 35/40 a 50/55
- Grave: CI de 20/25 a 35/40
- Profundo: CI menor de 20/25

En el campo de la neuropsiquiatría, el término retraso mental debe restringirse a las situaciones que cumplen los criterios anteriores y no están ocasionados por una enfermedad psiquiátrica o una demencia. Ello implica que no hay una lesión neuropatológica progresiva, tal como puede ser el caso de una enfermedad congénita del metabolismo o un proceso neurodegenerativo ni ser la causa de funcionamiento maladaptativo de procesos como depresión o psicosis. La tendencia actual se inclina por simplificar las categorías en dos: retraso mental moderado hasta CI 50 y retraso profundo por debajo de 50⁽³⁾.

Muchos sujetos con retraso mental tienen asociadas otras minusvalías. Alrededor del 50% de los paráliticos cerebrales padecen retraso mental y, considerados como grupo, tienen tendencia a problemas conductuales, emocionales o psiquiátricos⁽⁴⁾. Las causas de esta tendencia son complejas y pueden ser debidas a problemas psiquiátricos primarios, lo que incluye autismo infantil, labilidad emocional, hiperactividad y mala atención y vigilancia, o a efectos secundarios a su dependencia, frustraciones y baja autoestima. En algunos la adaptación al entorno se ve comprometida por discontrol episódico, agresión, autoagresión y presencia de estereotipias. También tienen con mayor frecuencia convulsiones, sobre todo en aquellos que tienen un origen biológico evidente. Por ejemplo, la tercera parte de los paráliticos cerebrales tienen epilepsia, generalmente iniciada en los dos primeros años de la vida, pero que también se puede presentar más adelante. Otros presentan múltiples anomalías congénitas, pudiendo llegarse a una identificación de síndromes reconocibles y anomalías cromosómicas. Algunos, como los afectados de FRAXA presentan características sugestivas, como orejas grandes, aumento del volumen de los testículos, hiperlaxitud ligamentosa y además trastorno por déficit de atención con hiperactividad y conducta oposicional desafiante, así como enuresis y encopresis⁽⁵⁾.

Las causas de retraso mental son múltiples. Cualquier agresión al cerebro en fase de desarrollo puede dar lugar al problema. Su gravedad y su extensión están determinadas por el momento, duración e intensidad de la agresión, a lo que se añaden las capacidades individuales preexistentes y las influencias ambientales posteriores⁽⁶⁾. Aunque en muchas ocasiones la etiología exacta del trastorno resulte elusiva, la actual sofisticación de

medios diagnósticos, tales como la neuroimagen o la genética molecular, está dando lugar a un incremento importante de diagnósticos y casos que se pensaban consecutivos a factores socioculturales han acabado por ser identificados como problemas neurobiológicos. El riesgo relativo de retraso mental aumenta a medida que el estatus socioeconómico decrece^(7,8), pero indudablemente un gran número tiene origen neurobiológico y así, en el examen clínico pueden obtenerse indicios de "organicidad", tales como incoordinación motriz, dispraxias, etc.

El protocolo diagnóstico debe ser personalizado. Es fundamental una historia clínica detallada que comprende establecer el perfil de su desarrollo psicomotor, circunstancias sociales, historia familiar, enfermedades congénitas, hermanos previos fallecidos, exposición pre y postnatal a toxinas, alcohol u otras drogas, marcha de la gestación, parto y período neonatal. Debe insistirse en la evolución por si puede documentarse algún tipo de progresión, con el fin de diferenciar entre una encefalopatía estática o progresiva. Además de la exploración neurológica estándar, debe prestarse atención a dismorfias menores y signos neurocutáneos. Es preciso valorar la visión y la audición y realizar un examen oftalmológico completo buscando anomalías de la córnea, iris, cristalinos y retina, así como de la papila óptica.

Las pruebas complementarias dependen del diagnóstico preliminar que sospechemos. Si hay convulsiones, micro/macrocefalia o signos de focalidad, debe realizarse una resonancia magnética. Si se sospecha con fundamento una enfermedad del metabolismo, realizar las exploraciones pertinentes y si existen indicios de una enfermedad neurodegenerativa, realizar las investigaciones pertinentes para descartar un trastorno de los liso-

somas o distrofia neuroaxonal (biopsia apendicular) o ácidos grasos de cadena muy larga. Si se sospechan problemas de la glicosilación, buscar glicoproteína deficiente en carbohidratos en la transferrina. Cuando se tenga la impresión de un proceso cromosómico, cariotipo, X frágil o creatincinasa si existe la posibilidad de una distrofia muscular. Si sospechamos un síndrome concreto, como Angelman, Prader Willi, Williams, etc., proceder a marcar el gen mediante estudios directos con FISH.

El síndrome del cromosoma X frágil

Las anomalías cromosómicas son con frecuencia responsables de retraso mental. Se ha calculado que son la base del 7 al 22% de los casos de grado moderado a grave recluidos en instituciones y del 5 al 7% de todos los grados de minusvalía en la población clínicamente afectada⁽⁹⁾. Un número superior de varones afectados refleja la importancia del retraso mental asociado al cromosoma X.

El síndrome del cromosoma X frágil es el más común de los retrasos mentales ligados al cromosoma X con una frecuencia estimada de 1,8 por 1.000 varones. Constituye, después de la trisomía 21 la anomalía cromosómica más frecuente responsable de retraso mental. Es el responsable del 30 al 50% del retraso mental en varones en familias con retraso mental ligado al X⁽¹⁰⁾. Se basa en la aparición de un lugar en situación Xq27.3 hipermetilado, llamado FRAXA, que puede demostrarse en cariotipos si los cromosomas se cultivan en medios deficientes en folato y en timidina⁽¹¹⁾. Las mujeres también pueden resultar afectadas y de éstas, el 25% tienen retraso mental y otro 25% un nivel intelectual límite⁽¹²⁾. La base del problema en FRAXA ha sido identificado como consecutivo a un triplete inestable CGG en un *locus* designado

FMR-1, resultando una deficiencia en la proteína codificada en este lugar la responsable del retraso mental. La longitud de la replicación de los tripletes parece estar relacionada con la gravedad de la afectación clínica y se expande de generación en generación, dando lugar a un fenómeno de anticipación⁽¹³⁾. La expansión de tripletes es la base de otros problemas neurológicos muy heterogéneos, tales como la enfermedad de Steiner, la corea de Huntington y la enfermedad de Kennedy (atrofia bulbar espinal ligada al X). En el FRAXA, los portadores tienen de 50 a 200 repeticiones y los afectados más de 200. Se inicia el proceso por un varón asintomático trasmisor y hay una frecuencia distinta de varones afectados en diferentes generaciones de un mismo *pedigree*, ya que las amplificaciones más extensas tienen lugar cuando la transmisión se lleva a cabo por mujeres portadoras, pero no o al menos de pequeña cuantía cuando el trasmisor es varón⁽¹⁴⁾. Otros procesos ligados al X son el FRAXE y en otros *locus* del X pueden también residir procesos menos frecuentes que cursan con retraso mental⁽¹⁵⁾.

El perfil clínico del FRAXA es bastante sugestivo. El retraso mental puede oscilar entre ligero y grave, pero por lo general, es moderado, con un CI entre 40 y 55. Tienen un perfil conductual peculiar, algunas veces con comportamientos que en algunos individuos recuerdan al autismo infantil, mientras que otros tienen las características del trastorno por déficit de atención con hiperactividad, frecuentemente asociado con conducta oposicional desafiante. Además, tienen rasgos dismórficos, siendo frecuente las orejas grandes, la macrocefalia, la cara alargada y en los adolescentes, macroorquidismo^(16,17). No sospecharemos un FRAXA cuando el perímetro cefálico sea bajo. Los aspectos neuropatológicos son inespecíficos⁽¹⁸⁾.

Respecto al tratamiento de los síntomas conductuales en estos niños, son utilizables todos los fármacos al uso en trastornos de comportamiento en edad infantil⁽¹⁹⁾, pero querríamos puntualizar que uno de los fármacos utilizables es el ácido fólico. Su uso se puso en marcha de forma empírica⁽²⁰⁾ (al observar que los cultivos sin ácido fólico para el cariotipo, no mostraban la tendencia a manifestar la "fragilidad" del cromosoma X), pero probablemente tenga su acción en la capacidad de facilitar la síntesis de neurotransmisores. El caso es que suele ser eficaz y controla bastante bien la conducta hiperactiva de estos niños, mejorando conducta y concentración. Dada su inocuidad puede administrarse desde el primer año de vida y su dosificación es de 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 10 mg⁽¹⁹⁾.

Deben comentarse otros aspectos no pediátricos de este problema. Se ha descrito que, pese a una capacidad intelectual normal, un 25% de los portadores de una premutación, con repeticiones CGG de 55 a 200, presentan aspectos fenotípicos sutiles relacionados con el FRAXA y tienen tendencia a trastornos emocionales. Además un 20% de las portadoras tienen un insuficiencia ovárica prematura⁽²¹⁾. Ello llevó a plantear la hipótesis de que la premutación, por sí misma, puede dar lugar a patología. A raíz de esto se ha podido identificar un nuevo síndrome conocido como temblor/ataxia por X frágil, en el que aparece un temblor de acción progresivo, declive intelectual y atrofia cerebral generalizada que afecta exclusivamente a los varones de alrededor de 50 años⁽²²⁾, asociando también ataxia, pérdida de memoria reciente, neuropatía periférica con pérdida de fuerza proximal de las extremidades inferiores, moderados signos parkinsonianos, disfunción autonómica y problemas afectivos y ansiedad social⁽²³⁾. El temblor sería el signo cardinal del comienzo de las complicaciones⁽²⁴⁾.

La epilepsia

Los afectados por el síndrome del cromosoma X frágil tienen una tendencia a padecer crisis epilépticas por encima de lo que sería esperable en la población general e incluso en el conjunto de los retrasos mentales. Debidos a los diversos sesgos de selección de pacientes, estas cifras de incidencia varían mucho, pudiendo estimar su cuantía en el 17% de una serie homogénea⁽²⁵⁾, y el comienzo de las mismas se circunscribía entre los 2 y los 9 años, y la última crisis entre los 2 y los 47 años, con una media de ocho años. El tipo de crisis, teniendo en cuenta que un paciente puede sufrir más de un tipo de crisis fue en el 46% tónico-clónica generalizada, el 89% parciales complejas y el 25% parciales simples. Se comprobó que la mayoría de estos pacientes tenían tendencia a concluir sus crisis en la pubertad⁽²⁶⁾, siendo su tendencia a obrar como una epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos (EPBPR), aunque la evolución era heterogénea y a menudo precisaban tomar fármacos antiepilépticos para evitar su recidiva.

La EPBPR representa la forma más común de la epilepsia parcial de la infancia⁽²⁷⁾ siendo sus manifestaciones ictales congruentes con un origen en las áreas que rodean a la cisura rolándica, estando con gran frecuencia limitadas al período de sueño. La iniciación y terminación de las crisis están relacionadas con la edad, comenzando entre los 4 y los 10 años en el 83% de los casos y desapareciendo con la pubertad⁽²⁸⁾. Algunos casos son familiares⁽²⁹⁾, otros tienden a tener crisis en acúmulos⁽³⁰⁾ y otros tienen una única crisis o tan solo presentan paroxismos rolándicos en el EEG. Tiene una prevalencia en varones del 60%⁽²⁴⁾. Muchas de las características electrofisiológicas de la epilepsia en los afectados X frágil y su evolución clínica es superponible a los afectados por EPBPR, aunque los primeros tienen tendencia a presentar una actividad de base EEG lentifica-

da y una características semiológicas de las crisis más relacionadas con el lóbulo frontal, convergiendo los dos problemas en una vía final común de mecanismos similares determinados genéticamente, y en algunos casos con síndromes estrechamente relacionados con la epilepsia con paroxismos rolándicos, tales como la epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales⁽³¹⁾, las crisis parciales motoras versivas con potenciales evocados gigantes⁽³²⁾, el síndrome de Landau Kleffner⁽³³⁾, la epilepsia frontal con evolución favorable⁽³⁴⁾ y el síndrome de Punta onda continua durante el sueño lento⁽³⁵⁾. En todos estos cuadros, las crisis son predominantes durante el sueño y las puntas en el EEG, aunque predominan en las regiones centrotemporales, tienden a desplazarse hacia áreas frontales u occipitales. En conjunto podría hablarse de un síndrome de epilepsia focal benigna de la infancia con localizaciones múltiples⁽³⁶⁾. Así pues, los afectados por epilepsia parcial en el síndrome X frágil podrían compartir muchos de los aspectos biológicos de la EPBPR y que tienden a localizarse con cierta predilección en áreas parietales y frontales⁽³⁷⁾.

La presencia de actividad epileptiforme atípica en la EPBPR no parece alterar el pronóstico benigno a largo plazo del proceso⁽³⁸⁾ aunque algunas veces el pronóstico a medio plazo puede parecer dudoso. Así, hay casos con características ominosas, como son los descritos como epilepsia parcial benigna atípica, en los que los afectados sufren crisis atónicas pluricotidianas en acúmulos que se prolongan varios días y el EEG muestra Punta onda continua durante el sueño lento (POCS)⁽³⁹⁾ y llegar a dar en algunos pacientes a un síndrome de Landau Kleffner⁽⁴⁰⁾.

Esta evolución atípica parece estar relacionada con la aparición de una sincronía bilateral secundaria, que en casos bien documentados está relacionado con la administración de fármacos antiepilépticos usuales, bien fenitoína o carbamazepina^(41,42).

o incluso de ácido valproico⁽⁴³⁾. Ello ha llevado a evitar en lo posible el tratamiento farmacológico en el síndrome de EPBPR, y se impone en los casos de crisis en acúmulos el uso intermitente de benzodiacepinas^(44,45), usando personalmente en nuestra Unidad el clobazam.

El paciente que hemos presentado no mejoraba con los fármacos antiepilépticos clásicos y en cambio presentó una evolución aceptable sin cobertura antiepiléptica. Este es el caso de numerosos pacientes afectados de EPBPR, que no solo no mejoran con medicación sino que empeoran con ella.

BIBLIOGRAFÍA

- American Association on Mental Retardation. Mental retardation. Definition, classification, and systems of supports. Washington DC: American Association on Mental Retardation, 2002.
- American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. DSM-IV. Washington DC: APA, 1994.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-32.
- Miller G. Cerebral palsies. En: Miller G, Ramer JC (eds.). *Static encephalopathies of infancy and childhood*. New York: Raven; 1992. p. 11-26.
- Backes M, Genc B, Schreck J, Doerfler W, Lehmkuhl G, von Gontard A. Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet* 2000; 95: 150-6.
- Ramer JC, Miller G. Overview of mental retardation. En: Miller G, Ramer JC, (eds.). *Static encephalopathies of infancy and childhood*. New York: Raven; 1992a. p. 1-10.
- Kiely M. The prevalence of mental retardation. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 194-228.
- Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 125-32.
- Flint J, Wilkie AO. The genetics of mental retardation. *Br Med Bull* 1996; 52: 453-64.
- Butler MG, Singh DN. Clinical and cytogenetic survey of institutionalized mentally retarded patients with emphasis on the fragile X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37: 131-42.
- Sutherland GR, Mulley JC. Fragile X syndrome and fragile XE mental retardation. *Prenat Diagn* 1996; 16: 1199-211.
- Hagerman RJ, Jackson C, Amiri K, Silverman AC, O'Connor R, Sobesky W. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive status and outcome. *Pediatrics* 1992; 89: 395-400.
- Yu S, Pritchard M, Kremer E, et al. Fragile X genotype characterized by an unstable region of DNA. *Science* 1991; 252: 1179-81.
- Yu S, Mulley J, Loesch D, et al. Fragile X syndrome: unique genetics of the heritable unstable element. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 968-80.
- Stevenson RE, Schwartz CE, Schroer RJ. X-linked mental retardation. New York: Oxford Univ Press; 2000.
- Paulson HL, Fischbeck KH. Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. *Annu Rev Neurosci* 1996; 19: 79-107.
- Timchenko LT, Caskey CT. Triplet repeat disorders: discussion of molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1432-47.
- Ellison D, Love S. *Pediatrics*. En: Ellison D, Love S (eds.). *Neuropathology*. London: Mosby; 1998.
- Artigas Pallarés J, Brun Gasca. Tratamiento médico del síndrome X frágil. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl 1): S41-S50.
- Hagerman RJ. Medical follow-up and pharmacotherapy. En Hagerman RL, Cronister A (eds.). *Fragile X syndrome: diagnosis, treatment and research*. 2ª ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1996. p. 102-9
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Grisby J, Zhang L, Brumberg J, et al. Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 869-78.
- Hagerman RJ, Leehey M, Heinrichs W, Tassone F, Wilkinson R, Hills J, et al. Intention tremor parkinsonism, and generalized brain atrophy in male carriers of fragile X. *Neurology* 2001; 57: 127-30.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, Hall D, Levine R, Brumberg J, et al. Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a premutation carrier population. *JAMA* 2004; 291: 460-9.
- Leehey MA, Muñoz RP, Lang AE, Brunberg J, Grispy J, Greco C, et al. The fragile X premutation presenting as essential tremor. *Arch Neurol* 2003; 60: 117-21.
- Mesumeci S, Hagerman R, Borco P, Dalla Bernardina B, Tassinari C, De Sarro G, Elia M. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 1092-9.
- Wisniewski KE, Segan SM, Miezieski CM, Sersen EA, Rudelli RD. The fra(X) syndrome: neurological, electrophysiological, and neuropathological abnormalities. *Am J Med Genet* 1991; 38: 476-80.
- Bouma P, Bovenkerk A, Westendorp R, Brouwer O. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 430-7.
- Aicardi J. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. En: Aicardi J (ed.). *Epilepsy in children*. New York: Raven Press; 1986. p. 119-25.
- Heijbel J, Blom S, Rasmuson M. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal EEG foci: a genetic study. *Epilepsia* 1975; 16: 285-93.
- Roger J, Bureau M. Les epilepsies partielles idiopathiques de l'enfant. *Rev Neurol* 1987; 1435: 381-91
- Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy of childhood with occipital spike-wave. *Clin Electroencephalogr* 1982; 13: 13-22.
- DeMarco P, Tassinari CA. Extreme somatosensory evoked potential (ESEP): an EEG sign forecasting the possible occurrence of seizures in children. *Epilepsia* 1981; 22: 569-75.
- Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-30.
- Beaumanoir A, Nahory A. Les epilepsies benignes partielles: 11 cas d'épilepsie partielle frontale a evolution favorable. *Rev EEG Neurophysiol* 1983; 13: 207-11.
- Tassinari CA, Bureau M, Dravet C, Roger J, Daniele-Natale O. Electrical status epilepticus during sleep in children (ESES). In: Sterman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. London: Academic Press; 1982. p. 465-79.
- Doose H, Brigger-Heur B, Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997; 38: 788-96.

37. Ferri R, Musumeci SA, Elia M, Del Gracco S, Scuderi S, Bergonzi P. Bit-mapped somatosensory evoked potentials in the fragile X syndrome. *Neurophysiol Clin* 1995; 24: 413-26.
38. Beydoun A, Garofalo EA, Drury I. Generalized spike-waves, multiple loci, and clinical course in children with EEG features of benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1992;33:1091-6.
39. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24: 281-92.
40. Fejerman N, Carballo R, Tenenbaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 41 (4): 380-90.
41. Shields WD, Saslow E. Myoclonic, atonic, and absence seizures following institution of carbamazepine therapy in children. *Neurology* 1983; 33: 1487-9.
42. Carballo R, Cersosimo R, Fejerman N. Idiopathic partial epilepsies with rolandic and occipital spikes appearing in the same children. *J Epilepsy* 1998; 11: 261-64.
43. Prats JM, Garaizar C, Garcia-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 402-6.
44. De Negri M, Baglietto MG, Gaggero R. Benzodiazepine (BDZ) treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev* 1997; 19 (7): 506.
45. Fejerman N. Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence. *Rev Neurol* 2002; 34: 7-18.