

puede evolucionar hacia la normalización o bien persisten patrones generalizados o focales residuales con o sin respuesta fotoparoxística.

Se describen mutaciones y deleciones en el gen SCN1A en el 61-87% de los casos del síndrome.⁶⁻¹¹ Hasta un 80-95% de las mutaciones del SCN1A en el síndrome de Dravet son mutaciones “de novo”.⁶⁻¹¹ En un 20% de los casos, se encuentran mutaciones en el gen PCDH19, destacando que esta alteración se presenta sólo en mujeres.^{6,11} Es más infrecuente que se encuentren mutaciones en el gen GABRG2^{6,11} y se discute el papel modulador de SCN9A sobre SCN1A.⁶

El síndrome de Dravet cursa como una auténtica encefalopatía epiléptica refractaria. Los fármacos antiepilépticos (FAE) de elección son el valproato, las benzodiacepinas (clonacepam o clobazam), el topiramato y el estiripentol.⁹⁻¹¹ Se debe evitar el empleo de FAE como carbamacepina, oxcarbacepina y lamotrigina ya que pueden agravar las crisis.⁹ Se han descrito también respuestas positivas con el empleo de bromuros, dieta cetogénica (DC) y estimulador del nervio vago (ENV).⁹⁻¹¹

OTROS SÍNDROMES DE CF-PLUS

Síndrome de Dravet incompleto o Dravet-borderline. Se incluyen aquí diversas formas incompletas del síndrome de Dravet de difícil diagnóstico diferencial, incluyendo formas sin mioclonías, sin ausencias atípicas, sin crisis parciales, con escasas crisis con fiebre y/o con DPM normal en niños mayores de 18-24 meses de edad.^{7-9,12} Las mutaciones de SCN1A en el síndrome de Dravet incompleto se encuentran en un rango tan variable como desde un 26% a un 88%.^{7,8}

Epilepsia infantil intratable con CTCG. Debut en el primer año con una fase inicial de crisis con fiebre. Desarrollo evolutivo de crisis CTCG con febrícula o afebriles de curso refractario, sin otro tipo de crisis asociadas en su evolución y con deterioro neurológico evolutivo.^{7,8,12} Mutaciones de SCN1A presentes en el 25-70% de los casos.^{7,8}

Epilepsia generalizada idiopática. Se incluye aquí el síndrome clásico de epilepsia generalizada dominante con CF-plus (forma clásica de Scheffer & Berkovic), formas de CF aisladas de alta tasa de recurrencia con o sin CTCG afebriles, y forma graves de EGI con CTCG y respuesta fotoparoxística.⁵⁻⁸ En este grupo son frecuentes las mutaciones en SCN1B y la afectación de SCN1A supone sólo un 5-10% de los casos.^{7,8}

Epilepsia generalizada criptogénica. Se incluyen fenotipos clínicos muy heterogéneos en este grupo, desde formas con debut en el primer año de vida, difíciles de diferenciar del síndrome de Dravet, hasta formas que pueden cursar como epilepsias con crisis CTCG aisladas con debut en la adolescencia. En un 20-25% se encuentran mutaciones en SCN1A.^{7,8}

Epilepsia focal criptogénica. Es frecuente una historia inicial de CF, muchas veces como SE repetidos, y después crisis parciales evolutivas polimorfas. Se describe en este grupo una forma denominada epilepsia multifocal

grave de debut infantil precoz con deterioro neurológico grave evolutivo y patrón EEG multifocal.^{7,8} Otros casos cursan como una epilepsia del lóbulo temporal indistinguible de una esclerosis mesial temporal.⁷ Las mutaciones de SCN1A se encuentran en un 22-60% de estas formas focales criptogénicas.^{7,8}

SÍNDROME FIRES

Bajo el acrónimo FIRES (“*fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome*”, “*fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children*”, o “*febrile infection-related epilepsy syndrome*”) se incluyen aquellos pacientes pediátricos con un cuadro clínico inicial de SE refractario que sigue a un proceso febril inespecífico en un niño previamente normal y que posteriormente desarrollan una encefalopatía epiléptica grave con epilepsia y deterioro cognitivo y conductual.¹³⁻¹⁷ En la literatura científica, se describe también este síndrome bajo otros acrónimos como AERRPS (“*acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures*”) y DESC (“*devastating epilepsy in school-aged children*”).¹⁴ Por otra parte, Nabbout acuña en 2011 el término AEIMSE (“*acute encephalopathy with inflammation mediated status epilepticus*”)¹³ que agrupa diversos síndromes epilépticos inducidos por fiebre, con distinta semiología clínica según la edad de debut, con una base inflamatoria cerebral común, una fase inicial de encefalopatía aguda y otra de encefalopatía epiléptica evolutiva residual. Bajo este acrónimo de AEIMS se incluirían el FIRES en preescolares y escolares y el síndrome de hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia (HHE) en lactantes y preescolares. La patogenia del FIRES es aún muy controvertida. Se ha especulado con distintas teorías etiopatogénicas, incluyendo canalopatía, encefalitis viral, encefalitis autoinmune y respuesta inflamatoria cerebral local anómala.^{13,15,17} En la actualidad, se piensa que el SE pondría en marcha una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas como las interleukinas IL-1 β e IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), principalmente a nivel de hipocampo y sistema límbico, con desarrollo de hiperexcitabilidad neuronal mediada por glutamato, pérdida del poder inhibitorio del GABA, alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), angiogénesis anómala, apoptosis mediada por aumento de calcio intraneuronal, depoblación neuronal y posterior reorganización de circuitos.¹³

El FIRES afecta a niños en edad preescolar o escolar, previamente sanos, sin antecedentes familiares ni personales de patología neurológica, con hasta un 73-75% de los casos con debut entre los 4-9 años de edad.¹³⁻¹⁷ Se recoge una enfermedad infecciosa febril previa en un 96% de los casos, casi siempre de tipo respiratorio inespecífico (55-60%).^{15,16} Las crisis epilépticas aparecen tras la fase febril en un 45% o bien son concomitantes con ésta en el 55% restante.^{15,16} Las crisis epilépticas iniciales cursan como una situación de crisis agudas repetitivas, con hasta más de 100 crisis al día o, lo que es aún más frecuente, como un cuadro de SE establecido y de curso refractario desde su origen.¹³⁻¹⁷ Las crisis son focales hasta en un 75% de los casos, desta-