

# SÍNDROMES EPILÉPTICOS QUE SE INICIAN CON CRISIS FEBRILES

*Epileptic syndromes presenting with febrile seizures.*

Juan José García Peñas,<sup>1</sup> Jana Domínguez Carral,<sup>2</sup>  
Verónica Puertas Martín.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Adjunto, <sup>2</sup>Médico Interno Residente; Sección de Neuropediatría,  
Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España.

**RESUMEN.** Las crisis inducidas por fiebre (crisis febriles) son la causa más frecuente de convulsiones en lactantes y niños pequeños. Las crisis febriles son generalmente autolimitadas y no producen secuelas evolutivas. Sin embargo, las crisis febriles complejas pueden suponer el debut de muy distintos síndromes epilépticos pediátricos. En esta revisión, analizamos la relación entre las crisis febriles y diversos síndromes epilépticos evolutivos, incluyendo aquí el heterogéneo grupo de las convulsiones febriles plus y las encefalopatías agudas con un status epiléptico relacionado con mecanismos inflamatorios como son el síndrome FIRES (encefalopatía epiléptica refractaria inducida por fiebre en niños en edad escolar) y el síndrome HHE (hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia).

**Palabras clave.** Convulsiones febriles, Epilepsia, Hemiplejía.

## INTRODUCCIÓN

La fiebre es el precipitante más frecuente de crisis convulsivas en la edad pediátrica.<sup>1-4</sup> Se han descrito diversos mecanismos etiopatogénicos que tratan de relacionar la fiebre con las crisis comiciales,<sup>2</sup> incluyendo el aumento de la temperatura cerebral, el efecto de los mediadores citoquímicos de la fiebre (principalmente, las interleuquinas), la influencia de factores genéticos específicos y la acción de las modificaciones metabólicas que genera la fiebre en el organismo. Los estudios en animales de experimentación demuestran que la fiebre aumenta la temperatura cerebral modificando la respuesta de los canales iónicos dependientes de voltaje, alterando así la cinética y la amplitud de las corrientes iónicas.<sup>2</sup> Por otra parte, se conoce que la interleuquina 1-beta (IL1 $\beta$ ) inducida por la fiebre disminuye el umbral convulsivo.<sup>2,4</sup> Diversos genes que codifican para canales de sodio voltaje-dependientes (NaV) y receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) estarían también relacionados con los cambios en el umbral convulsivo ligados al aumento de temperatura corporal.<sup>1-4</sup> Sin embargo, es más discutible el efecto proconvulsivo de la alcalosis inducida por la hiperventilación generada por la fiebre.<sup>2</sup>

Las convulsiones febriles o crisis febriles (CF) son la causa más frecuente de crisis comiciales en la edad pediátrica, afectando a un 2-5% de los niños, son generalmente benignas y de curso autolimitado.<sup>1-4</sup> Las CF se definen como crisis edad-dependientes que aparecen coincidiendo con

fiebre, en niños entre 3 meses y 5 años de edad, sin evidencia de infección del sistema nervioso central (SNC) u otra causa definida, y sin antecedente previo de crisis afebriles.<sup>1-4</sup> Atendiendo a las características semiológicas y evolutivas, diferenciamos entre CF simples y CF complejas.<sup>1-4</sup> Las CF simples o típicas son crisis generalizadas (habitualmente, clónicas generalizadas o tónico-clónicas generalizadas), de menos de 15 minutos de duración y que no recurren durante las primeras 24 horas de evolución. Representan el 80% del total de las CF. Las CF complejas o atípicas son crisis focales, prolongadas, o que presentan recurrencias durante las primeras 24 horas de evolución.

Tan sólo un 2-5% de los niños con CF desarrollan posteriormente epilepsia.<sup>1,4</sup> Los factores predictivos del desarrollo de epilepsia incluyen la presencia de antecedentes de epilepsia en familiares de primer grado, evidencia de un desarrollo psicomotor (DPM) anómalo antes de la primera CF, y la semiología de CF complejas (crisis focales, prolongadas y/o repetidas en las primeras 24 horas del episodio febril).<sup>1-4</sup> Los niños que tienen dos o más de los referidos factores presentan hasta un 15% de riesgo acumulado.<sup>4</sup> En esta revisión, analizaremos los diversos síndromes epilépticos que pueden iniciarse con CF y que presentan una gran heterogeneidad clínica y pronóstica evolutiva, destacando en este grupo los denominados síndromes de convulsiones febriles-plus (síndromes CF-plus). Por otra parte, describiremos dos auténticas encefalopatías epilépticas como son el síndrome FIRES (*fever-induced refractory epileptic encephalopathy syndrome*) y el síndrome HHE (hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia) que debutan en el contexto de encefalopatías agudas inmunomediadas relacionadas con la fiebre y evolucionan hacia epilepsias refractarias con deterioro cognitivo, motor y conductual graves.

*Dirigir correspondencia a:* Juan José García-Peñas. Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avenida Menéndez Pelayo-65. 28009-Madrid, España; e-mail: jgarcia@larape.1961@gmail.com

*Declaración de Conflicto de Interés:* Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar en relación a este artículo.

## SINDROMES DE CONVULSIONES FEBRILES-PLUS (CF-PLUS)

### CONCEPTOS GENERALES

El síndrome de epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+) se describió inicialmente por Scheffer y Berkovic en el año 1997 en una familia australiana con diversas combinaciones de CF y crisis afebriles con rasgos de epilepsia generalizada idiopática (EGI) y un patrón sugerente de herencia autosómica dominante (AD).<sup>5</sup> Posteriormente, se ha comprobado que se trata de un espectro clínico más amplio que incluye cuadros tan diversos como crisis febriles con alta tasa de recurrencia, epilepsia generalizada idiopática, con o sin historia previa de crisis febriles, epilepsia generalizada criptogénica, epilepsia focal criptogénica y auténticas encefalopatías epilépticas infantiles, como son el síndrome de Dravet y algunos casos del síndrome de Doose.<sup>1,3,4,6-12</sup> La herencia de este síndrome GEFS+ es mucho más compleja y heterogénea que la forma tipo AD descrita inicialmente, y no son infrecuentes los casos esporádicos.<sup>4,6</sup>

Bajo el epígrafe de CF-plus, se incluyen así muy diversos fenotipos clínicos evolutivos<sup>3-12</sup> (Figura 1), incluyendo pacientes con alta tasa de recurrencia de CF, niños con CF múltiples de inicio precoz y que continúan más allá de los 6 años como CF o bien como crisis generalizadas afebriles tónico-clónicas generalizadas (CTCG), y niños con CF iniciales y otro tipo de crisis evolutivas (atónicas, ausencias, mioclónicas y/o crisis parciales). Existe así una continuidad clínica que agrupa desde formas benignas que sólo presentan CF recurrentes hasta formas encefalopáticas como el síndrome de Dravet y el síndrome de Doose.<sup>4</sup>

El espectro clínico de CF-plus se ha relacionado con mutaciones en diversos genes<sup>3,4,6-8,11</sup> como son los que codifican para canales de sodio dependientes de voltaje, incluyendo SCN1A (*sodium channel, voltage-gated, type I, alpha subunit*), SCN1B (*sodium channel, voltage-gated, type I, beta subunit*), SCN2A (*sodium channel, voltage-gated, type II, alpha subunit*) y SCN9A (*sodium channel, voltage-gated,*

*type IX, alpha subunit*), o bien para receptores de GABA como GABRG2 (*gamma-aminobutyric acid receptor subunit gamma-2*), o bien para proteínas de adhesión celular como PCDH19 (*protocadherin-19*). El gen más importante en este grupo, en cuanto a frecuencia y morbilidad, es el SCN1A.<sup>6-8</sup>

### SÍNDROME DE DRAVET

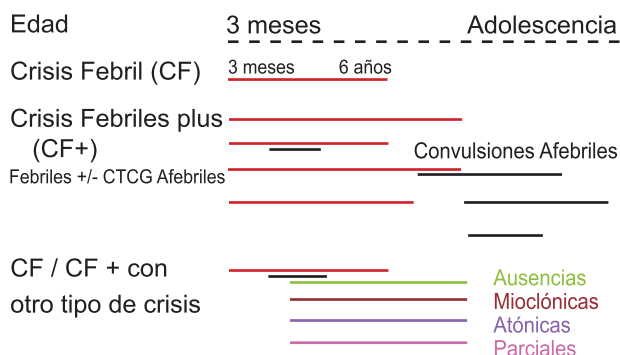
Es un síndrome epiléptico infrecuente (1/20.000 a 1/40.000 recién nacidos vivos) que representa un 1.4% del total de las epilepsias infantiles.<sup>9</sup> Se describen antecedentes familiares de epilepsia y/o de CF en un 25-71%.<sup>9-11</sup> El debut clínico se produce en el primer año de vida en niños con un DPM inicial normal.<sup>9</sup> La evolución clínica tiene 3 fases características<sup>8-11</sup>: 1) periodo febril, 2) periodo de “tormenta de crisis”, y 3) periodo de deterioro neurológico evolutivo.

**Fase inicial.**<sup>8-11</sup> Con debut clínico generalmente entre los 4-8 meses de edad con CF atípicas, ya sea como CF prolongadas, status epilépticos (SE) convulsivos febriles, CF focales y/o CF múltiples en un mismo proceso febril. Las CF se repiten con periodicidad frecuente, cada 2-4 semanas. Se han descrito también crisis sólo con febrícula o bien crisis afebriles hasta en un 28-61% de los casos.<sup>9</sup> En algunos pacientes, las crisis se presentan con mecanismos precipitantes específicos como las vacunaciones y el baño en agua caliente. La exploración neurológica intercrítica es normal. El electroencefalograma (EEG) inicial suele ser normal en esta fase, aunque ocasionalmente se describen brotes de ondas lentas hipervoltadas o descargas generalizadas de punta-onda (PO), con o sin respuesta fotoparoxística.

**Fase de estado o de “tormenta de crisis”.**<sup>8-11</sup> Se presentan crisis convulsivas afebriles con distinta semiología clínica entre el primer y el segundo año de vida. Son frecuentes las crisis clónicas y tónico-clónicas generalizadas, y las crisis focales hemiclónicas alternantes y los SE convulsivos focales con hemiplejía postictal. Las crisis mioclónicas suelen aparecer entre el primer y el quinto año de vida, como mioclonías axiales, o bien como mioclonías masivas, o bien en salvas y muchas veces tienen relación con estímulos luminosos precipitantes. En esta fase, son frecuentes también las ausencias atípicas con mioclonías palpebrales y/o con componente atónico. Hasta un 30-40% de los pacientes desarrollan SE no convulsivos.<sup>9</sup> También se describen crisis parciales complejas, crisis autonómicas y crisis versivas. A partir del segundo año de edad, se produce una alteración evolutiva de lenguaje, control postural, coordinación, atención e interacción social. El EEG evolutivo muestra descargas epileptiformes generalizadas (punta-onda, punta-onda lenta o polipunta-onda) o bien focales.

**Fase residual o de deterioro neurológico.**<sup>8-11</sup> A partir de los 5-6 años se produce un descenso en la frecuencia de crisis. Son ya raras las ausencias y las crisis mioclónicas, aunque pueden persistir las crisis convulsivas generalizadas y/o focales. En esta fase, es evidente el deterioro neurológico, con déficit cognitivo de grado variable, ataxia, signos piramidales, temblor, deficiente coordinación motriz y/o trastorno de déficit de atención con hiperactividad. El EEG

### Fenotipos Clínicos asociados con Espectro CF-plus



**Figura 1.** Fenotipos clínicos asociados con el espectro de crisis febriles plus. Abreviaturas : CF: crisis febriles. CF +: crisis febriles plus. CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas.

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.<sup>6-11</sup> Hasta un 80-95% de las mutaciones del SCN1A en el síndrome de Dravet son mutaciones “de novo”.<sup>6-11</sup> En un 20% de los casos, se encuentran mutaciones en el gen PCDH19, destacando que esta alteración se presenta sólo en mujeres.<sup>6,11</sup> Es más infrecuente que se encuentren mutaciones en el gen GABRG2<sup>6,11</sup> y se discute el papel modulador de SCN9A sobre SCN1A.<sup>6</sup>

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.<sup>9-11</sup> Se debe evitar el empleo de FAE como carbamacepina, oxcarbacepina y lamotrigina ya que pueden agravar las crisis.<sup>9</sup> Se han descrito también respuestas positivas con el empleo de bromuros, dieta cetogénica (DC) y estimulador del nervio vago (ENV).<sup>9-11</sup>

#### 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.<sup>7-9,12</sup> Las mutaciones de SCN1A en el síndrome de Dravet incompleto se encuentran en un rango tan variable como desde un 26% a un 88%.<sup>7,8</sup>

**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.<sup>7,8,12</sup> Mutaciones de SCN1A presentes en el 25-70% de los casos.<sup>7,8</sup>

**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.<sup>5-8</sup> En este grupo son frecuentes las mutaciones en SCN1B y la afectación de SCN1A supone sólo un 5-10% de los casos.<sup>7,8</sup>

**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.<sup>7,8</sup>

**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.<sup>7,8</sup> Otros casos cursan como una epilepsia del lóbulo temporal indistinguible de una esclerosis mesial temporal.<sup>7</sup> Las mutaciones de SCN1A se encuentran en un 22-60% de estas formas focales criptogénicas.<sup>7,8</sup>

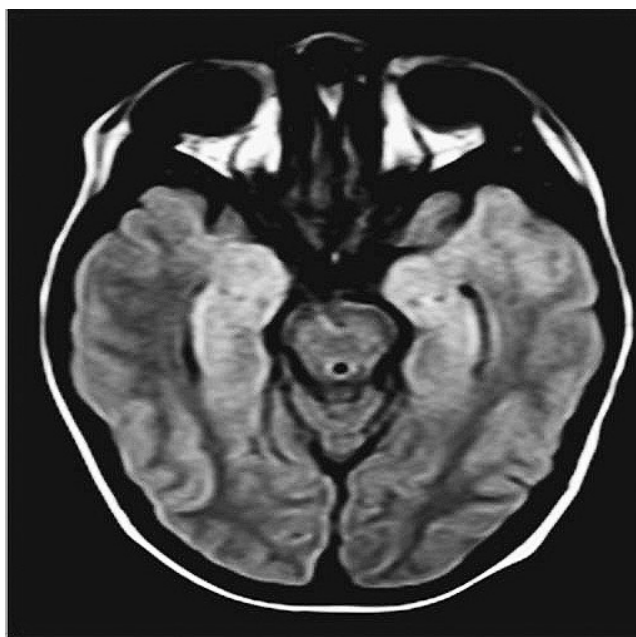
#### SÍNDROME FIRES

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.<sup>13-17</sup> 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*”).<sup>14</sup> Por otra parte, Nabbout acuña en 2011 el término AEIMSE (“*acute encephalopathy with inflammation mediated status epilepticus*”)<sup>13</sup> 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.<sup>13,15,17</sup> En la actualidad, se piensa que el SE pondría en marcha una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas como las interleukinas IL-1 $\beta$  e IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), 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.<sup>13</sup>

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.<sup>13-17</sup> Se recoge una enfermedad infecciosa febril previa en un 96% de los casos, casi siempre de tipo respiratorio inespecífico (55-60%).<sup>15,16</sup> Las crisis epilépticas aparecen tras la fase febril en un 45% o bien son concomitantes con ésta en el 55% restante.<sup>15,16</sup> 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.<sup>13-17</sup> Las crisis son focales hasta en un 75% de los casos, desta-

cando la semiología perisilviana, insular y/o mesial temporal.<sup>15,16</sup> Los pacientes pueden permanecer hasta 1-4 meses en situación de SE incontrolable, requiriendo ventilación mecánica y tratamiento con coma barbitúrico hasta en un 75-97% de los casos y con una tasa de mortalidad evolutiva de un 9-30%.<sup>15,16</sup> Tras semanas o meses de curso del SE, ceden las crisis, salen del coma y, sin periodo libre de síntomas, van a ir desarrollando una encefalopatía epiléptica con epilepsia secular evolutiva en un 95-97% de los casos, siendo ésta refractaria hasta en un 90-93%.<sup>13-17</sup> Se trata habitualmente de crisis con semiología perisilviana o insular que suelen presentarse como reagudizaciones periódicas cada 2-4 semanas. Entre el 66-100% de los pacientes con FIRES desarrollan déficits neurocognitivos y conductuales de grado variable, con afectación primordial de funciones ejecutivas.<sup>15,16</sup>

El EEG en la fase inicial pone de manifiesto una sobrecarga de ritmos rápidos farmacológicos, un patrón de lentificación difusa "seudoencefálico" o bien un patrón de lentificación fronto-temporal multifocal.<sup>13-17</sup> El EEG en la fase evolutiva muestra anomalías epileptiformes de localización primordial fronto-temporal.<sup>13-17</sup> La resonancia magnética (RM) cerebral en la fase de SE es normal en hasta un 55-80% de los casos y, en el resto, pueden objetivarse hiperseñales focales en secuencias T2 y FLAIR en regiones mesiales temporales y/o insulares (Figura 2).<sup>13-17</sup> La RM cerebral evolutiva, tras 3-6 meses de evolución, puede seguir siendo normal (50%), o bien mostrar atrofia cortico-subcortical difusa o frontotemporal, hiperseñales focales mantenidas en secuencias T2 y FLAIR en hipocampos y/o ínsula, o bien esclerosis mesial temporal.<sup>13-17</sup> La tomografía de emisión de positrones (PET) cerebral intercrítica en la fase evolutiva



**Figura 2.** Corte axial de imagen de resonancia magnética cerebral en secuencia FLAIR en la fase inicial de FIRES en un niño de 7 años de edad que muestra hiperseñales en ambas regiones mesiales temporales.

muestra un hipometabolismo focal de localización orbitofrontal y/o parieto-temporal bilateral.<sup>13,15</sup>

Los estudios de citoquímica de líquido cefalorraquídeo (LCR) son normales o bien muestran una pleocitosis leve (57%) y/o un leve aumento de proteínas (33%).<sup>13-17</sup> En un 20% de los casos pueden detectarse bandas oligoclonales en LCR.<sup>15</sup> En la mayoría de los casos, los autoanticuerpos del panel de estudio de encefalitis límbicas son negativos, aunque se han descrito positividad para anti-GAD y para anti-GluR3 en un 20% de los casos.<sup>15</sup> La necropsia y/o la biopsia cerebral son totalmente normales en un 50-60% de los pacientes y, en el resto, se describen formas de gliosis inespecífica reactiva en ausencia de inflamación, pérdida neuronal y/o infiltrados leptomeníngeos.<sup>13-17</sup> Con respecto al tratamiento de la fase inicial del FIRES, el SE se muestra refractario a todos los FAE del mercado, obteniéndose sólo respuestas parciales con dosis altas de fenitoína, fenobarbital y/o perfusión continua de midazolam.<sup>13-17</sup> Existe controversia respecto a cuándo usar coma barbitúrico con pentobarbital y cuánto tiempo mantenerlo dado que se piensa que este tratamiento se relacionaría con mayor tasa de secuelas neurocognitivas y un mayor riesgo potencial de mortalidad.<sup>13</sup> Se describe una respuesta positiva a la inmunoterapia parenteral con inmunoglobulinas intravenosas y/o megadosis de corticoides parenterales en un 20-25% de los tratados.<sup>15</sup> En la fase de epilepsia secular, las crisis son de muy difícil control y es frecuente llegar a una politerapia de más de 2 FAE, siendo fenobarbital, fenitoína y carbamacepina los FAE con mejor tasa de respuestas.<sup>13-17</sup> La DC es una alternativa prometedora para el tratamiento inicial del FIRES. Mejora la morbi-mortalidad global y tiene una alta tasa de respuestas (75-80%).<sup>15,16</sup>

### SÍNDROME DE HEMICONVULSIÓN-HEMIPLEJÍA-EPILEPSIA (HHE)

Se trata de un síndrome epiléptico infantil englobado en el grupo de las epilepsias neocorticales graves.<sup>18</sup> Aunque se describieron más de 150 casos entre 1970 y 1980, actualmente es un síndrome extremadamente raro y supone apenas un 0.06% de las epilepsias del niño.<sup>17-19</sup> Se describen formas idiopáticas, muchas veces en el contexto de familias con alta tasa de crisis febriles, y formas secundarias que se han relacionado con patología traumática, vascular, cromosómica, encefalítica y con situaciones de hipercoagulabilidad-trombofilia.<sup>18,19</sup> Algunos autores, como Nabbout, engloban este síndrome, junto con el FIRES, en el complejo AEIMSE ("acute encephalopathy with inflammation mediated status epilepticus") ligado a un mecanismo inflamatorio mediado por citoquinas.<sup>17</sup>

El debut clínico se presenta habitualmente en los 2 primeros años de vida y es infrecuente su inicio antes de los 6 meses o después de los 4 años de edad.<sup>17,18</sup> En el contexto de una enfermedad febril aguda, tras una crisis clónica unilateral prolongada o tras un auténtico SE focal motor, aparece una hemiplejía aguda que se mantiene fija después del episodio de crisis.<sup>17-19</sup> Posteriormente, hasta un 80% de los



afectos desarrollarán una epilepsia focal que se presenta entre 6 meses y 5 años después del debut clínico.<sup>17,18</sup> Son frecuentes los SE repetidos y la epilepsia va a evolucionar casi invariablemente hacia un síndrome epiléptico hemisférico refractario con desarrollo de un trastorno de aprendizaje grave con deficiencia cognitiva y alteraciones comportamentales.<sup>17-19</sup>

Los EEG en fase inicial muestran una lentificación hemisférica focal que a veces remeda al patrón propio de una encefalitis herpética con la cual puede ser difícil realizar el diagnóstico diferencial.<sup>17,18</sup> Los EEG evolutivos ponen de manifiesto una asimetría interhemisférica con pérdida de ritmos fisiológicos de vigilia y sueño en el hemisferio afecto y desarrollo de anomalías epileptiformes focales de tipo y localización variables.<sup>17,18</sup> Los estudios de neuroimagen iniciales pueden ser normales, aunque lo característico es

que se aprecie una afectación hemisférica con un *swelling* cerebral unilateral y un patrón de edema cerebral citotóxico unilateral en los estudios de difusión de la RM cerebral.<sup>17,18</sup> Posteriormente, tras meses o años de evolución clínica, estos pacientes desarrollan una hemiatrofia cerebral progresiva de grado variable.<sup>17-19</sup>

En el tratamiento del HHE, es fundamental el control farmacológico de las crisis agudas repetitivas y del SE.<sup>17</sup> La epilepsia focal secuelear responde escasamente a los FAE habituales, aunque algunos pacientes han respondido transitoriamente al tratamiento con bromuros.<sup>18,19</sup> Se han comunicado algunos casos con respuesta al tratamiento con DC y al ENV, aunque el tratamiento quirúrgico, con técnicas de hemisferectomía funcional, parece ser la única terapia realmente eficaz en estos casos.<sup>18</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cross JH. Fever and fever-related epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4): S3-8.
2. Dubé CM, Brewster AL, Baram TZ. Febrile seizures: mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain Dev* 2009;31:366-71.
3. Moreno de Flagge N. Crisis febriles simples y complejas, epilepsia generalizada con crisis febriles plus, FIRES y nuevos síndromes. *Medicina (B Aires)* 2013;73 (Suppl 1):S63-70.
4. Mastrangelo M, Midulla F, Moretti C. Actual insights into the clinical management of febrile seizures. *Eur J Pediatr* 2014 [Epub ahead of print].
5. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120: 479-90.
6. Nakayama J. Progress in searching for the febrile seizure susceptibility genes. *Brain Dev* 2009;31:359-65.
7. Harkin LA, McMahon JM, Iona X, Dibbens L, Pelekanos JT, Zuberi SM, et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843-52.
8. Lossin C. A catalog of SCN1A variants. *Brain Dev* 2009; 31: 114-30.
9. Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005;95:71-102.
10. Guerrini R. Dravet syndrome: the main issues. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16(Suppl 1):S1-4.
11. Sánchez Carpintero R. Diagnóstico temprano del síndrome de Dravet: aportaciones de la clínica y la biología molecular. *Rev Neurol* 2011;52:681-8.
12. Guerrini R, Oguni H. Borderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? *Epilepsia* 2011;52(Suppl 2):S10-2.
13. Nabbout R, Vezzani A, Dulac O, Chiron C. Acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus. *Lancet Neurol* 2011;10:99-108.
14. Ismail FY, Kossoff EH. AERRPS, DESC, NORSE, FIRES: multi-labeling or distinct epileptic entities? *Epilepsia* 2011;52:185-9.
15. Kramer U, Chi CS, Lin KL, Specchio N, Sahin M, Olson H, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011;52:1956-65.
16. Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, Buompadre MC, González M, Fortini S, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure* 2013;22:553-9.
17. Nabbout R. FIRES and IHHE: Delineation of the syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 6):S54-6.
18. Auvin S, Bellavoine V, Merdaru D, Delanoë C, Elmaleh-Bergés M, Gressens P, et al. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome: current understandings. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16:413-21.
19. Arrese-Gispert L, Gutiérrez-Solana LG, García-Peñas JJ, Ruiz-Falcó ML. Síndrome hemiconvulsión-hemiplejía: presentación de dos casos con los hallazgos de resonancia magnética cerebral en secuencias potenciadas en difusión. *Rev Neurol* 2005;41:344-8.

**ABSTRACT.** Seizures induced by fever (febrile seizures) are the most common type of pathological brain activity in infants and children. Febrile seizures are mostly self-limiting, isolated events with no sequel in later life. Complex febrile seizures may herald the presentation of a number of epilepsy syndromes of which febrile and illness-related seizures are part of the phenotype. This review examines the existing knowledge on febrile seizures and the various clinical phenotypes to which they are linked including the heterogeneous group of febrile seizures plus and the syndromes of acute encephalopathy with inflammation-mediated status epilepticus like FIRES (fever-induced refractory epileptic encephalopathy in school-aged children) and HHE (hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome).

**Keywords:** *Epilepsy; Hemiplegia; Seizures, febrile.*