

Caracterización fenotípica y genética de una muestra de pacientes colombianos con epilepsia Rolándica. Estudio de corte transversal 2018–2020.

Phenotype and genotype characterization of a Colombian sample of patients with Rolandic Epilepsy. Cross-sectional research 2018 -2020.

Autores:

Rojas Jiménez, Sara¹; Tascón Arcila, José A¹; Cornejo Sánchez, Diana M¹, Gómez Builes, Paola¹; Ucroz Benavides, Andrea¹, Restrepo Arbeláez, Daniel⁴, Cornejo Ochoa, José W²; Solarte-Mila, Rodrigo³, Pineda-Trujillo, Nicolás¹.

Filiaciones:

1. Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia. Carrera 51D # 62-29. Medellín, Colombia.
2. PEDIACIENCIAS, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia UdeA. Carrera 51D # 62-29. Medellín, Colombia.
3. Laboratorio de correlación electroclínica, CECLAB. IPS Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
4. Centro de atención neuropediátrica integral, CENPI. Medellín, Colombia.

Correspondencia:

Nicolás Pineda Trujillo: nicolas.pineda@udea.edu.co

MSc, PhD, Profesor Titular - Investigador Senior, Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Sara Rojas Jiménez: sararojasji@gmail.com

José Andrés Tascón Arcila: jata0228@hotmail.com

Residentes de pediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

RESUMEN

Objetivos: La epilepsia rolándica (ER) es la epilepsia focal más frecuente en la niñez, conformando un motivo de consulta común en la práctica clínica de pediatría y neurología pediátrica. Los pacientes manifiestan crisis focales con componente motor y sensorial, con alteración del lenguaje y el habla, además de comorbilidades a nivel comportamental. Se han postulado genes candidatos en individuos con epilepsias focales como *GRIN2A*, *RBFOX1* y *RBFOX3*, sin embargo, su rol en el desarrollo de esta enfermedad sigue en estudio. A nivel nacional no se cuenta con estudios que describan la posible asociación de variantes genéticas en estos genes con el desarrollo de ER. Se describen los datos obtenidos de una población pediátrica colombiana en cuanto a variables clínicas y su genotipo para las variantes de los genes mencionados.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal con análisis genético. Se recolectaron variables clínicas de los pacientes con ER y adicionalmente se tomó muestra de ADN del paciente y sus padres. Se analizaron variantes de los genes candidatos *GRIN2A*, *RBFOX1* y *RBFOX3*.

Resultados: Se incluyeron 30 casos y al menos uno de sus padres en el estudio. De los casos índice, 17 (57%) fueron mujeres y 13 (43%) fueron hombres. La edad promedio de inicio de la epilepsia fue 5.3 años (DE \pm 2.37). Clínicamente, las crisis se presentaron con compromiso motor y sensorial, siendo la presentación en sueño la más frecuente. Las comorbilidades más frecuentes fueron trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un 40%, seguido por bajo rendimiento académico en 11.4%. De los 30 casos, 6 (22%) tenían historia de convulsiones febriles, además de un 20% con historia de sonambulismo. El antecedente familiar de epilepsia estuvo presente en el 80% de los casos. El principal medicamento antiepiléptico fue la carbamazepina. No se encontró asociación entre el desarrollo de ER y la presencia de ninguno de los marcadores genéticos analizados.

Conclusiones: La presentación clínica de ER es similar a lo descrito en series internacionales. Las comorbilidades cognitivas y del comportamiento son motivo de creciente de investigación en estos pacientes, en especial el TDAH como la principal

que se encontró en la serie. El estudio permitió ampliar la caracterización clínica de estos pacientes documentando comorbilidades adicionales como el sonambulismo y además historia de convulsiones febriles. No se encontró asociación con variantes genéticas de los genes candidatos analizados en esta población. Se requieren estudios con mayor muestra para aumentar el poder estadístico.

Palabras clave: “*Epilepsia rolándica*”, “*fenotipo*”, “*genotipo*”, “*GRIN2A*”, “*RBFOX1*”, “*RBFOX3*”.

ABSTRACT

Objectives: Rolandic epilepsy (RE) is the most common focal epilepsy in childhood and it is one of the most frequent consultations to pediatricians and pediatric neurologists. The patients present focal seizures with a motor and sensorial component, with impaired language and speech, as well as behavioral comorbidities. Candidate genes have been postulated in individuals with focal epilepsies such as *GRIN2A*, *RBFOX1* and *RBFOX3*, however, their role in the development of this disease is still under study. In Colombia, there are no studies that describe the possible association between genetic variants in these genes and the development of RE. Here we describe the data obtained from a Colombian pediatric population in terms of clinical variables and the presence of variants in the mentioned genes.

Methods: Descriptive cross-sectional study with genetic analysis. Clinical variables were collected from RE patients and additionally, DNA samples were taken from the patient and his parents. Variants of the candidate genes *GRIN2A*, *RBFOX1* and *RBFOX3* were analyzed.

Results: 30 cases and at least one of their parents were included in the study. Of the index cases, 17 (57%) were women and 13 (43%) were men. The average age of epilepsy onset was 5.3 years (SD \pm 2.37). Clinically, seizures had motor and sensory component, they were more frequent during sleep. The most frequent comorbidities were attention deficit with hyperactive disorder (ADHD) in 40%, followed by low academic performance in 11.4%. Of the 30 cases, 6 (22%) had a

history of febrile seizures and 20% had a history of sleepwalking. A family history of epilepsy was present in 80% of cases. The most used antiepileptic drug was carbamazepine. No association was found between the development of RE and the presence of any of the genetic markers analyzed.

Conclusions: The clinical presentation of RE is similar to that described in international series. Cognitive and behavioral comorbidities are being increasingly researched in these patients, especially ADHD as the main one found in the series. The study allowed expanding the clinical characterization of these patients by documenting additional comorbidities such as sleepwalking and also a history of febrile seizures. No association was found with genetic variants of the candidate genes analyzed in this population. Studies with a larger sample are required to increase statistical power.

Key Words: *“Rolandic epilepsy”, “phenotype”, “genotype”, “GRIND2A”, “RBFOX1”, “RBFOX3”.*

INTRODUCCIÓN

La epilepsia rolándica (ER) o epilepsia autolimitada con espigas centro temporales, (previamente denominada epilepsia benigna de la infancia con espigas centro temporales -BCECTS o BECTS, por sus siglas en inglés-), es la epilepsia focal más común en niños preescolares y escolares, correspondiendo al 10-20% de todas las epilepsias en la niñez (1–4). Tiene una incidencia de 10-20/100.000 niños entre 0-15 años en países desarrollados (3), siendo uno de los trastornos neurológicos más comunes en la consulta pediátrica y de neurología infantil.

Se describió inicialmente en 1597 por Martinus Rulandus en un paciente alemán de 10 años con movimientos de párpados, boca y miembro superior izquierdo, sin pérdida de la conciencia (5,6). El número de descripciones aumentó luego de 1950, llegando a una definición más clara que incluía los hallazgos electroencefalográficos de espigas en la región centro temporal (cisura de Rolando) (7).

La ER aparece entre los 3-14 años, pero en el 75% de los pacientes inicia a los 7-10 años, con un predominio masculino, 1.5-3:1 (5–8). Se manifiesta como crisis focales de corta duración, de predominio durante el sueño, con síntomas sensorio-motores que involucran la cara y músculos orofaríngeos, pudiendo progresar a crisis tónico-clónica generalizada (9). En el electroencefalograma (EEG) de estos pacientes es característica la presencia interictal de espigas centro temporales con dipolo rolándico (10,11). El espectro de la epilepsia rolándica es amplio, pudiendo existir pacientes con un curso clínico típico o atípico (12-14). En el típico usualmente tienen pocas crisis en total, por lo que la mayoría de pacientes no requieren tratamiento farmacológico, no se asocia con déficit neurológico focal, y presentan auto resolución hacia la adolescencia (12,13). El atípico se caracteriza por crisis de fenotipo infrecuente como las atónicas, inicio muy temprano (antes de los 2 o 3 años), diferentes hallazgos en el electroencefalograma y evolución hacia encefalopatías epilépticas como el síndrome de Landau-Kleffner, con compromiso de funciones cerebrales y peor pronóstico por persistencia de la epilepsia o secuelas neurológicas (14–16). Aunque previamente se denominaba como una epilepsia “benigna”, actualmente se opta por no usar este adjetivo debido a crecientes reportes que vinculan la ER típica con alteraciones neuropsicológicas y del comportamiento, como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), compromiso del lenguaje y lecto-escritura, entre otros (17–20).

Si bien se ha logrado un avance sustancial en el conocimiento del fenotipo clínico y eléctrico de la ER, aún se desconoce con exactitud su etiología. En general, no existen antecedentes neonatales o congénitos directamente relacionados con la ER que pudieran explicar su desarrollo (5). Se cree que existen factores genéticos que contribuyen a la etiología de la ER. Se le atribuye un patrón de herencia complejo dado que hasta la fecha no se han descrito familias en las que se aprecie herencia Mendeliana (21–23). Los hermanos de niños con ER pueden presentar ésta u otros tipos de epilepsia, así como convulsiones febriles y cerca del 20% de los familiares de primer grado son afectados (21,24).

Existe un interés creciente a nivel internacional en identificar variantes genéticas de susceptibilidad a ER, con estudios que incluyen diferentes muestras principalmente en Europa y Estados Unidos. Sin embargo, una limitación importante de esos estudios ha sido el tamaño de la muestra, lo que conduce a resultados variables (21,25–27). Adicionalmente, existe una carencia generalizada de este tipo de estudios en población latinoamericana. Dentro de los genes que han sido evaluados se encuentran *GRIN2A* (25,28), *RBFOX1* (29,30) y *RBFOX3* (29). El gen *GRIN2A*, uno de los más estudiados, se ubica en el cromosoma 16p13.2 y codifica para una subunidad del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) que corresponde a un canal iónico relacionado con el desarrollo y función cerebral (31). Se ha encontrado relación entre deleciones, microduplicaciones y variación en el número de copias con ER, tanto en su forma típica como atípica; pero falta claridad en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, dado que también se han encontrado mutaciones en personas con discapacidad intelectual, autismo y otros tipos de epilepsia focal (31–33). Estudios con los genes *RBFOX1* y *RBFOX3* (proteínas de unión al ácido ribonucleico –RNA-), que codifican factores de empalme (“*splicing*”) específicos neuronales (34), han mostrado efecto sobre otros genes asociados con síndromes epilépticos, al igual que en enfermedades del neurodesarrollo y desórdenes neuropsiquiátricos (35). Recientemente se detectaron microdeleciones en *RBFOX1* y *RBFOX3* que configuran variantes de alto riesgo para el desarrollo de ER (29,30,36).

Dada la posibilidad de una asociación entre los genes antes descritos y la susceptibilidad a desarrollar ER, surge el interés de buscar variantes genéticas o polimorfismos de estos genes en pacientes Colombianos. Además, la descripción de las características clínicas y familiares de los niños afectados, resulta de interés para la comunidad de pediatras y neuropediatras locales. En el presente estudio se buscó determinar las características clínicas y el genotipo para 3 variantes genéticas de los genes *GRIN2A*, *RBFOX1* y *RBFOX3* en una muestra de pacientes Colombianos con diagnóstico de epilepsia rolándica típica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con análisis genético por medio de tríos familiares. Se recolectó información descriptiva de las características fenotípicas y se tomó muestra de ADN de los pacientes y sus padres/hermanos, con el fin de evaluar la asociación de variantes específicas en los genes *GRIN2A*, *RBFOX1* y *RBFOX3* con ER.

Se recolectaron pacientes del Laboratorio de Correlación Electro-Clínica CEC-LAB de la IPS Universitaria y del Centro de Atención Neuropediátrica Integral (CENPI), ambos en la ciudad de Medellín, Colombia. Se incluyeron los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: ser menor de 18 años, aceptar la participación con firma de consentimiento informado por parte del adulto responsable (alguno de los padres) y el asentimiento del paciente, tener el diagnóstico clínico y electroencefalográfico de epilepsia rolándica típica según la definición vigente de la ILAE (*International League Against Epilepsy*) y que por lo demás fueron catalogados como sanos, con registro de neuroimagen (tomografía axial computarizada –TAC- o resonancia magnética –RMN- cerebral) normal. Los criterios de exclusión fueron: que el paciente o sus padres se negaran a participar en el estudio, pacientes con discapacidad cognitiva, retraso del neurodesarrollo o que no cumplieran con la definición para ER típica.

Métodos

El estudio se divide en dos componentes. Uno que describe variables sociodemográficas, familiares, clínicas y terapéuticas, obtenidas por medio de un instrumento de recolección de datos que se diligenció de forma presencial con los individuos. El segundo componente consistió en evaluar la asociación genética de variantes en los 3 genes con ER, por medio de los tríos familiares. Se tomó una muestra de saliva de los casos y de sus padres, por medio de kits de extracción de ADN (*prepIT L2P, DNA genotek, Ottawa, Ontario, Canada*). Este material biológico se almacenó y procesó para la extracción del ADN. Se evaluaron 3 polimorfismos,

uno para el gen *RBFOX1* (rs2346242), otro para *RBFOX3* (rs7225655) y otro para *GRIN2A* (rs7191784). La genotipificación se realizó mediante la reacción en cadena de polimerasa acoplada al corte con una enzima de restricción específica (PCR – RFLP). Estos marcadores se eligieron de cada gen teniendo en cuenta su patrón de desequilibrio de ligamiento y frecuencia alélica en la población colombiana, según lo reportado en la base de datos de 1000 genomas (37). Estos datos se analizaron con la aplicación ‘*Tagger*’ del programa *Haploview* (38). Los criterios de escogencia fueron un coeficiente de determinación ≥ 0.8 y una frecuencia alélica superior a 0.2.

Todos los experimentos fueron realizados de acuerdo con la declaración de Helsinki y bajo el acuerdo y firma del consentimiento informado/asentimiento informado. Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Antioquia.

Análisis estadístico

El análisis de las variables descriptivas se realizó con el software estadístico *R studio versión 1.2.5* (39). Para las variables de tipo cualitativo se calcularon las frecuencias y proporciones. Para las de tipo cuantitativo se verificó si su distribución era normal, en cuyo caso se presentaron como promedios y desviaciones estándar. De lo contrario se presentaron como medianas y sus respectivos rangos intercuartílicos. Se realizaron análisis exploratorios con las variables clínicas de mayor relevancia mediante modelos bivariados calculando Chi cuadrado, desviación estándar y valor de p , considerando como significativo $p < 0,05$.

Para el análisis genético se realizó una comparación de las frecuencias de transmisión de los alelos desde padres heterocigotos a sus hijos afectados, mediante la prueba de asociación por desequilibrio de la transmisión (TDT), utilizando el programa *Plink* (40). Esta prueba arroja un OR (*Odds ratio*) con su correspondiente intervalo de confianza del 95%, siendo estadísticamente significativo cuando la p es menor que 0,016, teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni para las 3 variantes genéticas.

RESULTADOS

Resultados clínicos

Se incluyeron 30 familias compuestas por el caso índice y uno o ambos de sus padres biológicos, obteniendo 18 tríos (hijo, madre y padre) y 12 dúos (hijo, madre o padre). De los casos índice, 17 (57%) fueron mujeres, con una edad promedio de 9.8 años (DE \pm 2.96) al momento de la evaluación. El 86.2% de los pacientes nacieron en la ciudad de Medellín o en algún municipio del departamento de Antioquia. El 54% de los pacientes pertenecían a los estratos socioeconómicos 2 y 3. Para el momento de la evaluación, la mayoría de los niños incluidos se encontraban escolarizados, 17 (61%) en primaria y 10 (36%) en secundaria.

En cuanto a las características clínicas, el promedio de edad de presentación de la primera crisis fue 5.3 años (DE \pm 2.37). El rango de duración de las crisis estuvo entre 0.4 y 34 minutos, con una duración promedio de 2 minutos. Las crisis prolongadas, es decir, de más de 5 minutos, se observaron en el 46.4% de los casos. La mayoría de los pacientes (37%) registraron entre 5 a 10 crisis, seguido de un (30%) con más de 10 crisis hasta el momento de la evaluación. De los 30 pacientes, 8 (26.6%) presentaron crisis en vigilia; el 27.9% presentaron crisis solo en sueño y 5 pacientes (16.6%) presentaron crisis tanto en vigilia como en sueño. La mayoría de los pacientes (54.1%) tenían epilepsia activa, puesto que su última crisis había sido hace menos de 2 años y solo el 8.33% de los casos presentaron la última crisis hacía más de 5 años (lo que se considera epilepsia en remisión).

En la Tabla 1 se describen las principales características clínicas evaluadas.

Tabla 1. Características clínicas de 30 pacientes con Epilepsia Rolándica.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Porcentaje (frecuencia)	n
Lateralidad de la crisis	55.1 (16)	29
Sonidos faríngeos	53.3 (16)	30

Sialorrea	50.0 (15)	30
Generalización secundaria	53.3 (16)	30
Movimientos clónicos de las extremidades	48.2 (14)	29
Movimientos clónicos faciales	36.6(11)	30
Disartria	30.0 (9)	30
Anartria	31.0 (9)	29
Síntomas sensoriales	23.3 (7)	30
Parálisis de Todd	10.3(3)	29

De los 30 pacientes evaluados, 20 (23.3%) habían tenido hospitalizaciones o ingresos a urgencias por crisis en algún momento de su evolución, principalmente por crisis prolongadas o por la primera crisis.

La Tabla 2 presentan las principales comorbilidades encontradas en los 30 pacientes con ER. La comorbilidad más frecuente fue la presencia de clínica compatible con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en un 40%, seguido por bajo rendimiento académico en 11.4%. De los 30 pacientes, 6 (22%) tenían historia de convulsiones febriles, con edad promedio de aparición a los 19 meses y 80% de éstos tuvieron entre 1 a 2 convulsiones febriles. A su vez, se reportó presencia de sonambulismo y parálisis del sueño en 20% de los pacientes respectivamente.

Tabla 2. Frecuencia de las principales comorbilidades en 30 pacientes con Epilepsia Rolándica

COMORBILIDADES	Porcentaje (frecuencia)	n
TDAH*	40.0 (12)	30
Bajo rendimiento académico	40.0 (12)	30

Trastorno del lenguaje	33.3 (10)	30
Cefalea fuera de crisis	33.3 (10)	30
Diagnóstico de migraña	6.6 (2)	30
Historia de convulsiones febriles	20.0 (6)	30
Sonambulismo	20.0 (6)	29
Repitencia escolar	16.6 (5)	30
Parálisis del sueño	20.0 (5)	25
Trastorno oposicionista desafiante	6.8 (2)	29

*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Con respecto a los antecedentes familiares, solo 2 pacientes (6.6%) reportaron consanguinidad. En 24 pacientes (80%) se reportó antecedente familiar de algún tipo de epilepsia, siendo la más común la epilepsia genética generalizada en el 41.6%. además, tres pacientes (10%) reportaron antecedente familiar de epilepsia rolándica. No se documentó la existencia de otros tipos de epilepsia focal. Adicionalmente, se encontró que 22 pacientes (73.3%) tenían antecedente familiar de migraña; 19 pacientes (63.3%) tenían antecedente familiar de bajo rendimiento académico, principalmente alguno de los padres; 14 pacientes (46.6%) reportaron antecedentes de enfermedad psiquiátrica y en la misma proporción antecedente de sonambulismo, especialmente en alguno de los padres y/o hermanos. Se observó antecedente familiar de clínica compatible con TDAH en 12 pacientes (40%); además, 6 (20%) niños tenían historia familiar de algún trastorno del lenguaje. Finalmente, 4 pacientes (13.3%) tenían antecedente familiar de convulsiones febriles.

De los casos índice evaluados en cada familia, 27 (90%) habían recibido tratamiento farmacológico en algún momento de su evolución. De ellos, 10 (33.3%) continuaban con tratamiento farmacológico al momento de su ingreso al estudio. 21 pacientes (78%) solo había recibido tratamiento con fármacos antiepilépticos, los otros 6

(22%) habían recibido adicionalmente otro tipo de medicamentos como: esteroides orales, amitriptilina, atomoxetina, metilfenidato, gotas de valeriana y pasiflora.

El número de fármacos recibido osciló entre 0 y 4; el 51.7% recibió en algún momento solo un fármaco y 24,1% 2 fármacos. Solamente tres pacientes (10.3%) no habían recibido ningún tipo de tratamiento farmacológico al corte de la evaluación. De los 27 pacientes tratados con fármacos, 3 (11.1%) reportaron efectos secundarios durante el tratamiento (reacciones de hipersensibilidad, somnolencia diurna y aumento de peso), y 4 niños (13.3%) reportaron empeoramiento de las crisis con los fármacos. En la Tabla 3 se especifican los medicamentos antiepilépticos reportados.

Tabla 3. Medicamentos usados para el tratamiento de la Epilepsia Rolándica.

MEDICAMENTO	Porcentaje (frecuencia) n=28
Carbamazepina	46.4 (13)
Clobazam	28.5 (8)
Levetiracetam	21.4 (6)
Ácido valproico	25.0 (7)
Oxcarbazepina	14.2 (4)
Lamotrigina	7.1 (2)
Fenobarbital	7.1 (2)

En la Tabla suplementaria S1 se resume la caracterización clínica de cada uno de los casos índices de las 30 familias incluidas.

En cuanto a los análisis exploratorios bivariados, al evaluar el sexo y las variables de edad de inicio de la epilepsia, crisis prolongada y número de crisis, no se encontraron diferencias significativas entre sexos.

Al evaluar la edad de inicio de la epilepsia con crisis prolongadas, crisis en vigilia o número de crisis, no se encontraron diferencias significativas. Cruzando la variable

de edad de inicio de la epilepsia con las comorbilidades identificadas, se encontró que no existe diferencia significativa con TDAH, bajo rendimiento académico, trastornos del lenguaje, migraña, sonambulismo y parálisis del sueño.

Con respecto a los antecedentes familiares, se encontró que no existe diferencia entre la edad de inicio de la epilepsia y antecedente familiar de epilepsia de cualquier tipo, trastorno del lenguaje, bajo rendimiento escolar, sonambulismo, migraña, enfermedades psiquiátricas y convulsiones febriles. Por otro lado, se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa para la edad de inicio de la epilepsia y antecedente familiar de TDAH ($p=0.00145$), con una edad de inicio de la ER más temprana en niños con antecedentes familiares de TDAH (media de 3,7 años versus 7,3 años).

Resultados genéticos

Para la genotipificación, se analizaron un total de 81 muestras, conformadas por 18 tríos (hijo afectado y ambos padres) y 12 dúos (hijo afectado y uno de sus padres). La tasa de genotipificación fue del 100% para cada uno de los marcadores y no se encontraron errores mendelianos en ninguno de los tríos analizados. De la frecuencia alélica se anota que las variantes genotipificadas son alelos frecuentes en la población (MAF o frecuencia del alelo menor para cada variante se observa en la Tabla 4).

Se realizó la asociación de variantes comunes para todas las familias con ER. En la Tabla 4 se puede observar el resultado de la prueba de desequilibrio de la transmisión (TDT) para los 3 marcadores genéticos analizados.

Tabla 4. Prueba de desequilibrio de la transmisión (TDT).

CHR	SNP	Gen	BP	A1	A2	MAF*	T	U	OR	IC 95%	p
16	rs2346242	RBFOX1	7052550	A	G	0.431	9	13	0,692	0,3-1,6	0,394
16	rs7191784	GRIN2A	9770638	A	G	0.202	9	7	1,286	0,5-3,4	0,617

17 rs7225655 RBF0X3 79308239 G A 0.463 16 9 1,778 0,8-4,0 0,161

*MAF obtenido para cada variante según la base de datos de 1000 genomas.

Abreviaciones: CHR (cromosoma), SNP (polimorfismo genético), BP (posición de base en el cromosoma), A1 (alelo de menor frecuencia), A2 (alelo de mayor frecuencia), MAF (frecuencia del alelo menor), T (número de transmisiones), U (número de no transmisiones *–untransmited–*), OR (*Odds ratio*), IC 95% (Intervalo de confianza 95%), CHISQ (prueba de Chi cuadrado), p (con significancia estadística cuando es menor que 0,016).

De lo anterior, se encontró que no existe asociación los marcadores genéticos analizados y la susceptibilidad a desarrollar ER. Todos los marcadores analizados se encontraron dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg.

DISCUSIÓN

Hallazgos clínicos

La epilepsia rolándica hace parte del grupo de epilepsias autolimitadas en niños, según la última clasificación propuesta por la ILAE (41,42). Se presenta en el 15% de los niños en países industrializados y tiene una incidencia de 4,7 – 20 de cada 100 000 niños hasta los 15 años de edad, siendo desconocida la epidemiología en América Latina (3,43). Se ha descrito un amplio rango de inicio de la ER incluyendo niños desde los 3 meses de vida (44), hasta los 14 años, con una media de 8 años y un pico de presentación a los 7-10 años en la gran mayoría de pacientes, además de predominio del sexo masculino (5,6,8,17). En el estudio actual se encontró una edad promedio de inicio de la ER de 5.3 años, lo que corresponde a lo descrito en la literatura (5–7), aunque un poco por debajo del pico de presentación. Con respecto al predominio por sexo en nuestro estudio se encontró una relación 1:1 lo

que difiere de lo reportado en otros países con una relación 3:1 (5,6,8,17). A su vez se encontró que la menor edad de presentación fue de 1 año, lo cual es poco usual en pacientes con fenotipo típico. Con respecto a lo anterior, *Fejerman N* (45) indicó que para un único centro de referencia en neuropediatría en Argentina, a la fecha de 2002 no se habían diagnosticado pacientes con ER menores de 2 años.

En los resultados obtenidos en nuestra serie, el 55.5% de los casos tenían al momento del estudio entre 2 y 10 crisis. Se ha reportado que la frecuencia ictal en ER es muy variable, pero usualmente los episodios son infrecuentes, casi siempre de presentación única y de corta duración (7). Aproximadamente el 50% de los niños tendrán 5 o menos crisis en su vida, un 10% adicional pueden tener hasta 50 episodios en una década (15,46). Lo anterior refleja que en la muestra de este estudio existe una tendencia hacia la presencia de crisis frecuentes en ER típica.

El promedio de duración de crisis en nuestro estudio fue de 2 minutos, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura (1-3 minutos) (13,47). El 46.4% de los pacientes evaluados en este trabajo presentaron crisis prolongadas (mayores a 5 minutos), y solo 1 clasificó como estado epiléptico focal (mayor a 10 minutos). No se registraron estado epiléptico tónico clónico generalizado ni opercular, lo cual es coherente ya que son poco frecuentes en la ER típica. Aquellos hallazgos concuerdan con la descripción poco frecuente de estado epiléptico en esta entidad clínica, no obstante, se ha reportado aparición de estado epiléptico motor focal, siendo menos usual el tónico clónico generalizado (13,45).

El predominio de crisis durante el sueño en el 90% de los individuos incluidos en este estudio refleja lo hallado en diferentes publicaciones, pues el 75% de las crisis ocurren durante la fase NREM (por sus siglas en inglés: *non-rapid eye movement*) del sueño, en el momento de inicio del sueño o justo antes de despertar, tanto en el sueño nocturno como en el sueño diurno (8,13).

La semiología de las crisis en la epilepsia rolándica corresponde a su origen en la corteza rolándica o perisilviana (7). Las características fenotípicas de las crisis en

ER más comunes son: síntomas sensorio motores faciales unilaterales (30%), manifestaciones orofaríngeas (53%), arresto del lenguaje (40%) e hipersalivación (30%) (13,45). En este estudio aquellas manifestaciones se presentaron con una frecuencia muy similar. Con respecto a la evolución a crisis generalizadas en ER, descrita en hasta el 50% de los niños (13,45), en nuestra serie se presentó en un 53.3%. A su vez, la parálisis de Todd, una manifestación posictal (13,48) que se ha descrito en uno de cada 10 niños con ER (48), mantiene igualmente una razón muy similar en nuestro estudio con 3 pacientes de 30; y, a pesar que se ha descrito asociación con parálisis de Todd y migraña (48), ninguno de estos niños presentaba esta comorbilidad.

En relación a los antecedentes personales, en la serie estudiada se observó una frecuencia superior (20%) de convulsiones febriles en comparación a los porcentajes reportados usualmente en la literatura (5-15%) (13,45).

Con respecto a las comorbilidades, se encontró en esta serie de pacientes una frecuencia de 40% de TDAH, siendo similar a los reportes internacionales que indican una frecuencia de 19 a 68% de problemas del comportamiento/TDAH, además de dislexia y otros problemas de procesamiento cognitivo que afectan el rendimiento escolar en el 29% de los casos (42). Encontramos además porcentajes de bajo rendimiento académico y trastornos del lenguaje similares a los descritos por otras series, con 40% y 33% respectivamente (38,41). Se conoce cada vez más acerca de la existencia de alteraciones cognitivas leves en niños con ER típica, además de asociación con las comorbilidades antes descritas; a pesar que estos niños muestran un patrón de inteligencia promedio, presentan fallas en diferentes dominios neuropsicológicos como lenguaje, atención, destrezas visuales y memoria en 30%, lo cual es motivo creciente de investigación (49,50).

En este estudio se encontró que solo el 6,6% de los niños incluidos tenían cefalea tipo migraña, sin embargo 11 pacientes (36,6%) recordaron haber presentado cefalea fuera de crisis que no cumplía con criterios del *ICHD-III* (clasificación internacional de las cefaleas edición III) para migraña. En una serie de pacientes se

encontró que los niños con epilepsias focales, independiente de la etiología, tenían con más frecuencia migraña, y de éstos, la mayor asociación fue con epilepsia rolándica, con reportes de frecuencias de hasta 62% (51,52), siendo un porcentaje mayor al encontrado.

A su vez, en este estudio se encontró que 20% de los pacientes referían presentar síntomas compatibles con sonambulismo o parálisis del sueño. La prevalencia general de sonambulismo en niños es de 1-17%, con un pico a los 12 años (53). A pesar que el diagnóstico de parasomnias puede en algunos momentos confundirse con las manifestaciones ictales de las epilepsias de predominio nocturno (54), no se ha descrito hasta la fecha la comorbilidad de parasomnias como sonambulismo o parálisis del sueño y epilepsia rolándica, lo que marca un precedente para estudios posteriores en este aspecto.

Con respecto a los antecedentes familiares, se ha descrito que hasta el 59% de los pacientes con ER tienen historia familiar positiva para convulsiones (55), en su mayoría familiares de primer grado. Lo anterior difiere con respecto a los resultados obtenidos en el presente estudio, en donde el 80% de los pacientes presentaron antecedente familiar de epilepsia en cualquier grado de consanguinidad, sin embargo, esta diferencia puede deberse a que en este trabajo se incluyeron los familiares de hasta tercer o cuarto grado de consanguinidad en comparación al estudio mencionado que solo incluyeron de primer grado. Además, se ha descrito con relativa frecuencia la presencia de familiares con epilepsia rolándica, al igual que una gran heterogeneidad de síndromes epilépticos, con predominio de epilepsias focales (20). Los familiares de los pacientes incluidos en este estudio presentaron con mayor frecuencia antecedente de epilepsia genética generalizada. Además, el 10% de la serie reportó antecedente de ER. Sin embargo, puede existir un sesgo de información y de recuerdo, puesto que no se acudió a la historia clínica de los familiares sino a lo referido por ellos.

Aunque no son consistentes en todos los estudios, se ha visto cierta relación entre edades de inicio temprano, efectos adversos a fármacos antiepilépticos y crisis no

controladas con el aumento de la duración de la epilepsia, aumento del conteo total de crisis y los resultados neuropsiquiátricos (42,46). Debido a esto se realizaron análisis bivariados exploratorios en nuestro estudio, pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad de inicio de las crisis y el desarrollo de crisis prolongadas o mayor número de crisis. Sin embargo, se debe tener en cuenta el diseño del estudio además del tamaño de muestra que se obtuvo, lo que impide análisis de correlación.

Los pilares fundamentales en el diagnóstico de epilepsia rolándica son la historia clínica y los hallazgos en el EEG interictal, donde son fundamentales las espigas difásicas de alta amplitud, con posterior onda lenta prolongada, con la máxima negatividad ubicada típicamente en C3-C4 o T3-T4, por lo que se denominan centro temporales (5,14). En el curso típico se reportan como normales otros exámenes, incluyendo las imágenes cerebrales (13,56). En algunos casos, hallazgos anormales en las neuroimágenes pueden ser incidentales y no relacionados con la ER (57). Para el caso de nuestros pacientes todos contaban con TAC de cráneo y/o RMN cerebral normal, como se evidencia en la Tabla suplementaria S1.

En relación al tratamiento, en nuestra serie se documentó que el 90% de los pacientes había recibido en algún momento tratamiento farmacológico y que el 33.3% a la fecha del estudio aún continuaban recibéndolo, reflejando una tasa alta de inicio de tratamiento. No se analizaron los criterios que se tuvieron en cuenta para el inicio de medicamentos antiepilépticos en cada caso, debido a la dificultad para obtener este dato. El inicio o no de tratamiento farmacológico en ER es altamente variable entre regiones y entre los criterios individuales de profesionales de la salud (46). Se ha descrito que alrededor del 46% de los pacientes logran remisión sin tratamiento. En general, el uso de fármacos se reserva para los casos de alta recurrencia o con generalización de las crisis (58). En la revisión sistemática de la literatura realizada por *Hughes et al* (59), se reportó que el 75% de los estudios incluidos estaban a favor del inicio del tratamiento cuando se cumplen indicaciones, mientras que sólo dos estudios recomiendan iniciar en todos los pacientes (59,60).

La evidencia actual con respecto al antiepiléptico de elección en ER es limitada debido a que los ensayos aleatorizados que comparan entre sí antiepilépticos tienen una muestra pequeña o no tienen cegamiento (61). Los estudios que están a favor del uso de ácido valproico constituyen reportes de caso y series de casos, mostrando efecto positivo en reducción de la frecuencia de crisis y alteraciones en el EEG, con pocos reportes de efectos adversos, por lo que algunos lo postulan como el medicamento de elección, en especial las series europeas (59,62). La carbamazepina, a pesar que tiene estudios que demuestran una efectividad similar, tiene mayor frecuencia de efectos adversos y empeoramiento de crisis (59,63). Finalmente, la evidencia está a favor del uso como primera línea de ácido valproico, carbamazepina y levetiracetam, en aquellos casos que justifiquen inicio de tratamiento (alta recurrencia o que presentan generalización de las crisis) (58). En nuestra serie el fármaco más usado fue la carbamazepina en un 46.4% de los pacientes, sin efectos adversos significativos descritos. A su vez, en nuestro estudio se reportó uso de otros medicamentos como fenobarbital (7.1%), oxcarbazepina (14.3%) y clobazam (28.6%), los cuales se describen como una opción en pacientes con crisis de predominio en sueño, y en casos de refractariedad (13).

Hallazgos genéticos

La etiología de la epilepsia rolándica se desconoce. Sin embargo, se presume un componente genético ya que algunos trabajos han encontrado ligamiento con las regiones cromosómicas 15q14 (64) y 11p13 (65). Los estudios genéticos en personas con epilepsia rolándica iniciaron en 1964 con la descripción de agregación familiar en el 30% de las familias de casos índice con espigas centro temporales en el EEG; de aquellos, al menos un familiar cercano presentaba las mismas anomalías (66). Posteriormente, estudios entre 1960 y 1990 mostraron que hasta un 59% de los pacientes con epilepsia rolándica, tenían historia familiar para este trastorno (56). Por otra parte, estudios realizados en gemelos han encontrado mayor concordancia cuando hay presencia de espigas centro temporales, que cuando hay crisis con semiología rolándica sin espigas en el EEG; no obstante, un

estudio poblacional realizado en Europa en el 2005, que investigó gemelos monocigóticos y dicigóticos no encontró concordancia, sugiriendo la existencia de factores no heredables que contribuyen al desarrollo de epilepsia rolándica o la presencia de fenocopias que deben ser identificadas y clasificadas en futuros estudios (67). Posiblemente un patrón de herencia complejo explique la susceptibilidad a ER, además, no se han descrito hasta ahora familias con herencia mendeliana (56,67).

En la actualidad, varios genes han sido asociados al espectro fenotípico de la ER, entendido tanto como las manifestaciones en EEG únicas, como a la presencia concomitante de crisis rolándicas típicas, así como los síndromes atípicos (56,68). Uno de los genes con mayor relevancia y el más estudiado es el *GRIN2A* (56). Otros genes con posible asociación con epilepsia rolándica, que además tienen relación con otros trastornos epilépticos son: *BDNF*, *KCNQ2*, *KCNQ3*, *DEPDC5*, *RBFOX 1*, *RBFOX3* y *GABAA-R* (30,56). Adicionalmente, se ha encontrado asociación entre variaciones en número de copias (por sus siglas en inglés: *CNVs -copy number variations-*), con la semiología ictal de epilepsia rolándica; un ejemplo es la micro duplicación en 16p11.2 (31,56).

El gen *GRIN2A* (*Glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A*), localizado en el cromosoma 16p13.2, codifica la subunidad GluN2A del receptor NMDA, el cual es un canal iónico que desempeña funciones importantes para el desarrollo y funcionamiento cerebral. Las postulaciones de una relación entre este gen y la ER, iniciaron con el descubrimiento de deleciones en 16p13.2p13.13 en 3 pacientes con crisis rolándicas asociadas a discapacidad cognitiva (68). En la actualidad, se acepta que mutaciones en el gen *GRIN2A* están relacionadas con el espectro, tanto de epilepsia rolándica típica como variantes atípicas (31,56). *Lemke et al* (31) evaluaron pacientes con epilepsia focal idiopática (incluyendo personas con ER típica y atípica, y espectros de mayor severidad como el síndrome de Landau-Kleffner), reportando nuevas mutaciones o deleciones en el 7.5% de los pacientes

evaluados, lo que permitió concluir que mutaciones en el gen *GRIN2A* representan un factor de riesgo genético para este espectro de epilepsias.

El gen *RBFOX* (*RNA binding protein, fox-1 homolog 1/3*), codifica para un grupo de proteínas homólogas relacionadas con el “*splicing*” o corte y empalme alternativo de varios transcritos neuronales. El *RBFOX1* se encuentra en el cromosoma 16p13.3, mientras que el *RBFOX3* en el cromosoma 17q25.3. Se han reportado mutaciones en ambos genes asociadas con múltiples trastornos del neurodesarrollo, incluyendo epilepsia genética generalizada o epilepsias focales esporádicas (56). *Lal et al* (69) evaluaron 807 pacientes no relacionados con epilepsia focal esporádica que incluían personas con ER, e identificaron 7 con deleciones exónicas hemicigóticas en *RBFOX1* (0.9%), en comparación con uno de 1502 controles. A su vez, se han descrito CNVs en *RBFOX1* o *RBFOX3* en familiares con presencia de espigas centro temporales, pero sin expresión clínica de crisis, y, así mismo, la presencia de mutaciones en *RBFOX3* se ha postulado como un factor de riesgo para epilepsia rolándica (29).

En nuestro estudio no se encontraron asociaciones genéticas entre los polimorfismos estudiados de los genes *GRIN2A*, *RBOX1* y *RBFOX3*, y el desarrollo de susceptibilidad a ER utilizando la aproximación de tríos familiares. Todos los marcadores analizados se encontraron dentro del equilibrio de Hardy-Weinberg, lo cual es de crucial importancia para estudios de asociación. El método TDT ofrece ventajas en comparación a los estudios de casos y controles, principalmente debido a que es robusto ante la estratificación poblacional. A pesar de haber elegido una estrategia que puede brindar información más confiable, nuestro estudio presenta limitaciones, siendo la más importante el tamaño de la muestra, lo que reduce el poder estadístico de las pruebas realizadas. Lo anterior puede estar en relación con haber excluido a los individuos con ER atípica. Además, se pudo observar que a pesar que se obtuvo la muestra de centros de referencia de neurología infantil y, teniendo en cuenta que la literatura sugiere que la ER es el principal trastorno epiléptico focal en los niños, pareciera que la prevalencia de esta condición en la

población estudiada no es tan alta, o por lo menos, el número de pacientes que consulta a dichos centros teniendo una clínica sugestiva de ER pero con diagnóstico electroencefalográfico final de ER típica parece ser bajo. Debido a lo anterior, sería interesante realizar estudios de prevalencia de la enfermedad en la población Colombiana.

A pesar de las limitaciones, según los resultados arrojados por la prueba de TDT, se observa que el marcador genético *rs7225655* del gen *RBFOX3* fue el que presentó el mayor número de transmisiones de los padres heterocigotos hacia los casos, por lo que se estimula al público científico a continuar proyectos de investigación en personas con ER que incluyan este marcador y que tengan muestras más grandes. Adicionalmente, debe resaltarse que éste es uno de los primeros estudios que se realiza en la región en cuanto a la exploración genética de niños con epilepsia rolándica, por lo que la información que exponemos puede servir como base para estudios con calidad metodológica.

CONCLUSIONES

Se realizó la descripción clínica de una serie de pacientes con ER en Colombia incluyendo su caracterización genotípica con respecto a 3 variantes genéticas con posible rol etiológico, siendo la primera descripción de este tipo en el país.

Las características clínicas descritas en su mayoría son similares a lo publicado en la literatura mundial. De los antecedentes personales destacamos la frecuencia de convulsiones febriles y de migraña en pacientes con ER. Por otro lado, se identificaron comorbilidades neurológicas como el sonambulismo y la parálisis del sueño, usualmente no indagadas ni investigadas de rutina en la evaluación de estos niños, siendo un punto interesante a investigar en el futuro.

De los antecedentes familiares, la historia de epilepsia registró un porcentaje mucho más alto a lo documentado en la literatura, lo que apoya la hipótesis de un posible papel importante de la genética en la fisiopatología.

Se recalca que el tamaño de muestra obtenido podría corresponder a una baja prevalencia de la enfermedad en este medio, pero que debería corroborarse con estudios específicos.

A su vez, a pesar de que no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo de epilepsia rolándica y las 3 variantes genéticas analizadas, esto debería confirmarse con estudios que cuenten con un mayor tamaño muestral. También deberían analizarse otras variantes en el genoma, usando aplicaciones como los exomas completos del genoma en muestras de DNA de los pacientes. Adicionalmente, existe la posibilidad que estos genes contribuyan con la etiología de ER a través de diferentes variantes que no se evaluaron en este estudio como variación en el número de copias, regiones promotoras o reguladoras de la función del gen, entre otras, por lo que estudios que incluyan una ampliación en espectro de variantes son necesarios.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en relación con las observaciones de este trabajo de investigación.

REFERENCIAS

1. Beaussart M. Benign Epilepsy of Children with Rolandic (Centro-temporal) Paroxysmal Foci A Clinical Entity. Study of 221 Cases. *Epilepsia*. 1972;13(6):795-811.
2. Lüders H, Lesser RP, Dinner DS, Morris HH. Benign Focal Epilepsy of Childhood. En: Lüders H, Lesser RP, editores. *Epilepsy: Electroclinical Syndromes* [Internet]. London: Springer; 1987 [citado 7 de enero de 2020]. p. 303-46. (Clinical Medicine and the Nervous System). Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1401-7_13

3. Larsson K, Eeg-Olofsson O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006;10(3):107-13.
4. Vigevano F, Specchio N, Fejerman N. Idiopathic focal epilepsies. En: O. Dulac, M. Lassonde, y H.B. Sarnat, editores. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 111 (3rd series), *Pediatric Neurology Part I*. 14. Roma: Elsevier B. V; 2013.
5. Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S, Valeta T, Koutroumanidis M. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. *Brain*. 2008;131(9):2264-86.
6. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly Diagnosed Epilepsy in Children: Presentation at Diagnosis. *Epilepsia*. 1999;40(4):445-52.
7. Fejerman N, Caraballo RH. *Benign Focal Epilepsies in Infancy, Childhood and Adolescence*. John Libbey Eurotext; 2007. 284 p.
8. Ma C, Chan K. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a study of 50 Chinese children. *Brain Dev*. 2003;25(6):390-5.
9. Kramer U, Zelnik N, Lerman-Sagie T, Shahar E. Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: Clinical Characteristics and Identification of Patients at Risk for Multiple Seizures. *J Child Neurol*. 2002;17(1):17-9.
10. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology*. 2001;57(6):1071-9.
11. Berroya AM, Bleasel AF, Stevermuer TL, Lawson J, Bye AME. Spike Morphology, Location, and Frequency in Benign Epilepsy With Centrotemporal Spikes. *J Child Neurol*. 2005;20(3):188-94.

12. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The Spectrum of Idiopathic Rolandic Epilepsy Syndromes and Idiopathic Occipital Epilepsies: From the Benign to the Disabling. *Epilepsia*. 2006;47(s2):62-6.
13. Panayiotopoulos CP, International League against Epilepsy. A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment: based on the ILAE classifications and practice parameter guidelines [Internet]. London: Springer; 2010 [citado 26 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=325948>
14. Kramer U. Atypical Presentations of Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes: A Review. *J Child Neurol*. 2008;23(7):785-90.
15. Camfield CS, Camfield PR. Rolandic epilepsy has little effect on adult life 30 years later: A population-based study. *Neurology*. 2014;82(13):1162-6.
16. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. *Epilepsia*. 2009;50:25-8.
17. Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The clinical spectrum of benign epilepsy with centrotemporal spikes: a challenge in categorization and predictability. *J Epilepsy Res*. 2017;7(1):1-6.
18. Smith AB, Bajomo O, Pal DK. A meta-analysis of literacy and language in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):1019-26.
19. Riva D, Vago C, Franceschetti S, Pantaleoni C, D'Arrigo S, Granata T, et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2007;10(2):278-85.

20. Parisi P, Paolino MC, Raucci U, Ferretti A, Villa MP, Trenite DK-N. "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): How to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach. *Epilepsy Behav.* 2017;75:165-9.
21. Vears DF, Tsai M-H, Sadleir LG, Grinton BE, Lillywhite LM, Carney PW, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Clinical Genetics in BECTS. *Epilepsia.* 2012;53(2):319-24.
22. Loiseau P, Beaussart M. Hereditary Factors in Partial Epilepsy. *Epilepsia.* 1969;10(1):23-31.
23. Vadlamudi L, Harvey AS, Connellan MM, Milne RL, Hopper JL, Scheffer IE, et al. Is benign rolandic epilepsy genetically determined? *Ann Neurol.* 2004;56(1):129-32.
24. Bali B, Kull LL, Strug LJ, Clarke T, Murphy PL, Akman CI, et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. *Epilepsia.* 2007;48(12):2266–2272.
25. EUROEPINOMICS COGIE Consortium, Bobbili DR, Lal D, May P, Reinthaler EM, Jabbari K, et al. Exome-wide analysis of mutational burden in patients with typical and atypical Rolandic epilepsy. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(2):258-64.
26. Hani AJ, Mikati HM, Mikati MA. Genetics of pediatric epilepsy. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(3):703-22.
27. Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure.* 2017;47:99-104.
28. Yang X, Qian P, Xu X, Liu X, Wu X, Zhang Y, et al. GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Brain Dev.* 2018;40(3):205-10.

29. Lal D, Reinthaler EM, Altmüller J, Toliat MR, Thiele H, Nürnberg P, et al. RBFOX1 and RBFOX3 Mutations in Rolandic Epilepsy. Janecke AR, editor. PLoS ONE. 2013;8(9):e73323.
30. Lal D, Pernhorst K, Klein KM, Reif P, Tozzi R, Toliat MR, et al. Extending the phenotypic spectrum of RBFOX1 deletions: Sporadic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(9):e129-33.
31. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, Steiner I, Nothnagel M, Alber M, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9):1067-72.
32. Dimassi S, Labalme A, Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Hirsch E, et al. A subset of genomic alterations detected in rolandic epilepsies contains candidate or known epilepsy genes including GRIN2A and PRRT2. *Epilepsia*. 2014;55(2):370-8.
33. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N, Lozovaya N, Labalme A, Boutry-Kryza N, et al. GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet*. 2013;45(9):1061-6.
34. Conboy JG. Developmental regulation of RNA processing by Rbfox proteins: Rbfox regulation of RNA processing. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017;8(2):e1398.
35. Fogel BL, Wexler E, Wahnich A, Friedrich T, Vijayendran C, Gao F, et al. RBFOX1 regulates both splicing and transcriptional networks in human neuronal development. *Hum Mol Genet*. 2012;21(19):4171-86.
36. Lal D, Trucks H, Møller RS, Hjalgrim H, Koeleman BPC, de Kovel CGF, et al. Rare exonic deletions of the RBFOX1 gene increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(2):265-71.

37. 1000 Genomes | A Deep Catalog of Human Genetic Variation [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.internationalgenome.org/>
38. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinforma Oxf Engl*. 2005;21(2):263-5.
39. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 18 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.r-project.org/>
40. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-75.
41. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
42. Ross EE, Stoyell SM, Kramer MA, Berg AT, Chu CJ. The natural history of seizures and neuropsychiatric symptoms in childhood epilepsy with centrotemporal spikes (CECTS). *Epilepsy Behav*. 2019;106437.
43. Durá T, Yoldi ME, Gallinas F, García de Gurtuba I, Gallizo. Epilepsia rolándica: características epidemiológicas, clínicas y evolutivas. *An Pediatría*. 2008;68(5):466-73.
44. Bouma PAD, Bovenkerk AC, Westendorp RGJ, Brouwer O. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: A meta-analysis. *Neurology*. 1997;48(2):430-7.
45. Fejerman N. Epilepsias focales benignas en la infancia, niñez y adolescencia. *REV NEUROL*. 2002;34:7-18.

46. Callenbach PMC, Bouma PAD, Geerts AT, Arts WFM, Stroink H, Peeters EAJ, et al. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Seizure*. 2010;19(8):501-6.
47. Gkampeta A, Pavlou E. Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes – BECTS. *Epilepsy Res*. 2012;101(3):197-201.
48. Dai AI, Demiryürek S. The clinical implications of Todd paralysis in children with benign rolandic epilepsy. *J Child Neurol*. 2016;31(3):289-93.
49. Northcott E, Connolly AM, Berroya A, Sabaz M, McIntyre J, Christie J, et al. The Neuropsychological and Language Profile of Children with Benign Rolandic Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(6):924-30.
50. Filippini M, Boni A, Giannotta M, Gobbi G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: Long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy Behav*. 2013;28(3):504-11.
51. Wirrell EC, Hamiwka LD. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia*. 2006;47(10):1674-81.
52. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 1998;39(s4):S32-41.
53. Bixler EO, Kales A, Soldatos CR, Kales JD, Healey S. Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area. *Am J Psychiatry*. 1979;136(10):1257-62.
54. Schmitt B. Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*. 2015;46(3):171-80.

55. Smith AB, Kavros PM, Clarke T, Dorta NJ, Tremont G, Pal DK. A neurocognitive endophenotype associated with rolandic epilepsy: A Neurocognitive Endophenotype Associated with RE. *Epilepsia*. 2012;53(4):705-11.
56. Xiong W, Zhou D. Progress in unraveling the genetic etiology of rolandic epilepsy. *Seizure*. 2017;47:99-104.
57. Gelisse P, Corda D, Raybaud C, Dravet C, Bureau M, Genton P. Abnormal neuroimaging in patients with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2003;44(3):372-8.
58. Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: Is treatment needed? *Neurology*. 2001;57(3):537-9.
59. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):197-203.
60. Basnec A, Skarpa D, Barisić N, Jurin M, Mucić-Pucić B. The risk of second seizure in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes without treatment--a prospective study. *Acta Med Croat*. 59(1):59-62.
61. Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. Cochrane Epilepsy Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [citado 19 de diciembre de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006779.pub2>
62. Zhao X, Chi Z, Chi L, Shang W, Liu X. Clinical and EEG characteristics of benign rolandic epilepsy in Chinese patients. *Brain Dev*. 2007;29(1):13-8.
63. Kochen S, Giagante B, Oddo S. Spike-and-wave complexes and seizure exacerbation caused by carbamazepine. *Eur J Neurol*. 2002;9(1):41-7.

64. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Lassker U, Schwabe G, et al. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: Linkage to chromosome 15q14. *Neurology*. 1998;51(6):1608-12.
65. Strug LJ, Clarke T, Chiang T, Chien M, Baskurt Z, Li W, et al. Centrottemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). *Eur J Hum Genet*. 2009;17(9):1171-81.
66. Bray P, Wisner W, Wood M, Pusey S. Evidence for a genetic etiology of temporal-central abnormalities in focal epilepsy. *N Engl J Med*. 1964;271(18):926-33.
67. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA, Solaas MH, Friis ML, Pellock JM, et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. *Epilepsia*. 2006;47(3):550-5.
68. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B, Subero JIM, Tönnies H, Muhle H, et al. Deletions in 16p13 including GRIN2A in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region: Deletions in 16p13 including GRIN2A. *Epilepsia*. 2010;51(9):1870-3.
69. Lal D, Pernhorst K, Klein KM, Reif P, Tozzi R, Tolia MR, et al. Extending the phenotypic spectrum of RBFOX1 deletions: Sporadic focal epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(9):e129-33.