

Síndrome de Panayiotopolous: características clínicas, demográficas y electroencefalográficas de 20 pacientes colombianos.

Maria José Jiménez-Villegas¹, Juliana Trujillo-Gómez¹, René Andrade-Machado², Angélica Arteaga-Arteaga³, Dagoberto Cabrera-Hemer³, William Cornejo-Ochoa³, José Zapata-Berruecos⁴

¹Residente de Neurología Infantil Universidad de Antioquia

² Neurólogo, PhD Epilepsia. Fellow Epilepsia pediátrica Children's Hospital of Michigan.

³ Neurologo Infantil Universidad de Antioquia

⁴ Neurológico. PhD Epilepsia e imágenes diagnósticas. Departamento Neurofisiología Instituto Neurológico de Colombia.

Correo de contacto: mariaj.jimenez@udea.edu.co

Summary

Introduction: Panayiotopoulos syndrome is a common epileptic syndrome with onset in childhood. It is formally recognized by the International League against Epilepsy. It is characterized by prolonged autonomic seizures that can be usually confused with other entities. Traditionally, it has been described as having no impact in child development, but recently there has been reports of neuropsychological abnormalities in these patients. **Objectives:** Describe the clinical, demographic and electroencephalographic in patients with Panayiotopoulos syndrome and possible academic and behavioral problems that might be associated with it. **Methodology:** Descriptive, retrospective study through medical records evaluations in two electroencephalography centers of Medellín. **Results:** 20 patients were included. Thirty percent of patients were originally from the east of Antioquia. The average age for first seizure 3.6 years. Five patients (25%) had a personal history for febrile seizures. Forty-five percent had family history of epilepsy. Six patients (30%) had academic problems and nine (45%) had behavioral issues that affected their quality of life. **Conclusions:** This is the first study evaluating Colombian children with Panayiotopoulos syndrome. Our findings are concordant with previous literature in the clinical, electroencephalographic and demographic characteristics. Behavioral and academic issues were frequent in our patients which may reflect neuropsychological alterations previously reported.

Keywords: Panayiotopoulos syndrome, Early-onset benign occipital epilepsy, Childhood autonomic epilepsy

Resumen

Introducción: el síndrome de Panayiotopoulos es un tipo de epilepsia común de inicio en la infancia y está formalmente reconocido por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Se caracteriza por crisis epilépticas de semiología autonómica

de larga duración lo cual lleva a confundirlo frecuentemente con otras patologías. Aunque tradicionalmente se ha descrito que no tiene impacto en el desarrollo y en el aprendizaje, recientemente se han reportado alteraciones neuropsicológicas en los pacientes que lo presentan. **Objetivos:** describir las características clínicas, demográficas y electroencefalográficas de pacientes con diagnóstico de síndrome de Panayiotopoulos y posibles quejas académicas y comportamentales evidenciadas por padres, maestros y otros cuidadores. **Metodología:** estudio descriptivo, retrospectivo por medio de evaluación de historias clínicas de pacientes con síndrome de Panayiotopoulos en dos centros de electroencefalografía de la ciudad de Medellín. **Resultados:** se analizaron los datos de 20 pacientes. El 30% de todos los pacientes era originario del oriente antioqueño. El promedio de edad de la primera crisis fue de 3.6 años. Cinco (25%) pacientes tenían historia personal de crisis febriles. El 45% de los pacientes (9) tenía historia familiar de epilepsia. El 75% de los pacientes (15), presentó crisis durante el sueño. Seis pacientes tenían quejas de mal rendimiento académico, necesidad de aula de apoyo o repetencia escolar (30%). Nueve pacientes tenían quejas comportamentales como inquietud y además inatención, alterando su proceso escolar o dinámica familiar (45%). **Conclusiones:** este es el primer estudio que evalúa las características clínicas, electroencefalográficas y demográficas de los pacientes con síndrome de Panayiotopoulos en Colombia. Nuestros hallazgos son concordantes con lo reportado en la literatura mundial, mostrando una evolución clínica favorable y pocas crisis. A pesar de esto, una proporción importante de los pacientes tuvo quejas comportamentales o escolares que alteraban su calidad de vida y que podían reflejar alteraciones neuropsicológicas que ya han sido reportadas en estos pacientes.

Introducción

En 1988, Chrysostomos Panayiotopoulos, realizó una descripción de pacientes con crisis autonómicas, generalmente asociadas con vómito ictal, y gran proporción de estatus epiléptico, lo que desde ese tiempo se conoce como Síndrome de Panayiotopolous.(1)(2). El SP tiene una alta prevalencia, con un pico de frecuencia entre los 3 y 6 años, afectando al 13% de los niños de esta edad que han tenido una o más crisis afebriles. Se estima que en la población general, 2 a 3 de cada 1000 niños, pueden estar afectados. (3)(4)(5) Es común encontrar crisis febriles e historia familiar de epilepsia en estos pacientes. (6)(7)(8) Tiene una baja recurrencia de crisis, y manifestaciones principalmente autonómicas por lo cual es común encontrar dificultades en el diagnóstico y la confusión con múltiples entidades no epilépticas como migraña, síncope, vómito cíclico, terrores nocturnos, entre otros. (9)(10) El retraso en el diagnóstico puede derivar en exposición a ayudas diagnósticas y tratamientos innecesarios que aumentan el costo en salud y pueden ser deletereas para el paciente.

Tradicionalmente se ha descrito que estos pacientes tienen un curso clínico benigno, sin deterioro en su neurodesarrollo ni sus capacidades cognitivas, sin embargo algunos estudios recientes han sugerido la posibilidad de que presenten

deterioro cognitivo sutil, como se ha demostrado con otras epilepsias benignas de la infancia como la epilepsia rolándica.(11)

Hasta el momento, no existen en Colombia datos acerca de las características clínicas, demográficas y electroencefalográficas de los pacientes con Síndrome de Panayiotopoulos ni se han evaluado aspectos como el desempeño académico y disciplinario de quienes lo presentan.

Objetivos

Describir las características clínicas, demográficas y electroencefalográficas en una serie de pacientes con diagnóstico de síndrome de Panayiotopoulos del departamento de Antioquia. Además, evaluar presencia de deterioro escolar, repitencia escolar, necesidad de aula de apoyo, desescolarización, quejas escolares y comportamentales.

Metodología

Este es un estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de pacientes con diagnóstico de síndrome de Panayiotopoulos en 2 centros de electroencefalografía de la ciudad de Medellín entre 2000-2019. Se realizó revisión de historias clínicas con este diagnóstico obtenidas de bases de datos en CEC-LAB e Instituto Neurológico de Colombia, verificando los criterios de inclusión y exclusión. Los pacientes del estudio se incluyeron en una base de datos que fue realizada en Excel 2010, y fue exportada al software estadístico SPSS versión 23 para realizar los análisis.

Criterios de inclusión:

1. Crisis epilépticas con semiología autonómica, seguidas o no de crisis motoras focales simples, compromiso de la conciencia o movimientos tónico clónicos bilaterales.
2. Descargas epilépticas interictales occipitales o extraoccipitales o un EEG convencional normal.
3. Examen neurológico y neurodesarrollo normal.

Criterios de exclusión:

1. Epilepsia genética, metabólica o estructural de etiología reconocida.
2. EEG con ritmo de fondo desorganizado o actividad lenta.
3. Registro Video-EEG >48 horas completamente normal.
4. Neuroimágenes con resultados anormales que expliquen la epilepsia.

Aspectos éticos

Esta investigación se rige por la resolución N. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, se considera sin riesgo ya que no hay intervención sobre los pacientes por lo cual, no fue necesario el diligenciamiento de consentimiento informado. El protocolo de esta investigación fue aceptado por Comité de Ética Médica del

Instituto Neurológico de Colombia, CEC-LAB y Comité de Ética Médica de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia. La confidencialidad de los pacientes y sus familias se respetó durante todo el periodo de realización del estudio.

Resultados

Características epidemiológicas

Se analizaron los datos de 20 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y que no tenían criterios de exclusión (tabla 1). Diez pacientes eran de sexo masculino (50%), y diez pacientes eran de sexo femenino (50%). Tres pacientes eran de la ciudad de Medellín (15%), tres pacientes eran procedentes de departamentos diferentes a Antioquia. Catorce pacientes (70%) eran procedentes de municipios de Antioquia diferentes a Medellín, con una representación importante del oriente antioqueño siendo 30% del total de la muestra (6 pacientes).

Edad de la primera crisis

El promedio de edad de la primera crisis fue de 3.6 años (DE: 1,5= Mediana: 3,6, con un rango de edad entre 2 y 8 años. Dieciseis pacientes iniciaron con crisis antes de los 5 años (80%). (Gráfica 1).

Historia familiar

En el 45% de los pacientes (9) se reportó historia familiar de epilepsia, y en 2 pacientes, historia familiar de crisis febriles (10%)

Historia de crisis febriles

Cinco pacientes (25%) tenían historia personal de crisis febriles.

Manifestaciones ictales

Las manifestaciones ictales se resumen en la tabla 2. Las más comunes fueron la náusea y el vómito, las cuales ocurrieron en el 95% de los pacientes, seguida de alteración de la conciencia en algún momento durante la crisis (80%), la segunda más común fue la palidez (70%), desviación ocular (55%), signos motores focales (45%), sudoración (30%), sialorrea (30%), desviación cefálica (25%), pérdida del tono (25%), dolor abdominal (20%), movimientos tónico clónicos bilaterales (10%), tos (10%), taquicardia (10%), cianosis (5%).

Distribución circadiana

El 85% de los pacientes tenía historia de crisis durante el sueño y el 15% restante tuvo crisis durante la vigilia.

Recurrencia de la crisis

El 70% de los pacientes presentaron menos de 6 crisis, y los restantes presentaron 6 o más crisis. Dos pacientes presentaron 10 crisis. Un paciente presentó más de 20 crisis. Tres pacientes presentaron una sola crisis (Gráfica 2).

Duración de las crisis.

La duración promedio de las crisis fue de 31,35 minutos (DE 26), Mediana 22,5, con una duración mínima reportada de 7 minutos y máxima de 120 minutos. (Gráfico 3)

Hallazgos electroencefalográficos

En cuanto a la actividad epiléptica interictal, en la mayoría de los casos se reportó una localización multifocal (55%), seguida de occipital (15%), un paciente tenía actividad epileptiforme centrottemporal (5%) y otro tenía actividad generalizada (5%). El 20% de los pacientes tenía uno o varios electroencefalogramas normales. Se reportó sensibilidad al cierre ocular en un solo paciente.

Tratamiento

El 90% de los pacientes obtuvo control de crisis con monoterapia, solo un paciente requirió politerapia para control de crisis, y un paciente no recibió ningún medicamento (Tabla 3). El medicamento más utilizado fue el ácido valproico (12 pacientes), seguido por la carbamazepina (7 pacientes), clobazam (4 pacientes), levetiracetam (4 pacientes), otros (1 paciente). Algunos pacientes usaron más de un medicamento anticonvulsivante, por efectos adversos con el primero, requiriendo cambio. Un paciente no recibió tratamiento anticonvulsivante.

Estudios imagenológicos

El 60% pacientes tenían IRM cerebral normal, y al 30% de la muestra no les fue realizada (Tabla 4). Dos pacientes tuvieron un resultado anormal en la misma, uno de estos con esclerosis hipocampal derecha incipiente, en este paciente las descargas epilépticas interictales fueron multifocales, sin presencia de actividad interictal temporal aislada que hiciera sospechar origen temporal exclusivo, de las crisis. Este paciente tuvo crisis de difícil control, con más de 20 crisis reportadas y requerimiento de politerapia. Un segundo paciente tuvo asimetría de la sulcación parietooccipital y dismorfia hipocampal leve. Solo 5 pacientes tenían tomografía computarizada de cráneo, 4 de estos con resultado normal, 1 paciente con resultado anormal tenía un angioma en núcleo caudado.

Quejas comportamentales y académicas.

Seis pacientes tenían quejas de mal rendimiento académico, necesidad de aula de apoyo o repitencia escolar (30%). Nueve pacientes tenían quejas comportamentales de inquietud e inatención que alteraban su proceso escolar o dinámica familiar (45%).

Tabla 1. Características Clínicas	n=20 (%)
Sexo	
Femenino	10 (50)
Masculino	10 (50)
Procedencia	
Medellín y area metropolitana	3 (15)
Municipios de Antioquia diferentes al oriente Antioqueño	8 (40)
Municipios del oriente Antioqueño	6 (30)
Municipios por fuera de Antioquia	3 (15)
Historia de crisis febriles	
Personal	5 (25)
Familiar	2 (10)
Historia familiar de epilepsia	9 (45)
Quejas académicas y comportamentales	
Inquietud e inatención	11 (45)
Académicas	6 (30)

Tabla 2. Características ictales	n(%)
Vómito/Nauseas	19 (95)
Pálidez	14 (70)
Desviación ocular	11 (55)
Signos motores focales	9 (45)
Sudoración	6 (30)
Sialorrea	6 (30)
Cefalea	6 (30)
Pérdida del tono postural	5 (25)
Desviación cefálica	5 (25)

Dolor abdominal	4 (20)
Tos	2 (10)
Movimientos tónico clónicos bilaterales	2 (10)
Taquicardia	2 (10)
Relajación de esfínteres	1 (5)
Cianosis	1 (5)
Distribución en el ciclo circadiano	
Sueño	17 (85)
Vigilia	3 (15)

Tabla 3. Tratamiento

Control de crisis

Monoterapia	18 (90)
Politerapia	1 (5)
Sin medicación	1 (5)

Medicamentos usados

Acido valproico	12
Carbamazepina	7
Levetiracetam	4
Clobazam	4
Otro	1

Tabla 4. Estudios imagenológicos n=20(%)

Resonancia Magnética cerebral

Normal	12 (60)
Anormal	2 (10)
No realizada	6 (30)

Tomografía axial computurizada de cráneo

Normal	4 (20)
Anormal	1 (5)
No realizada	15 (75)

Gráfico 1.

Edad de Primera Crisis

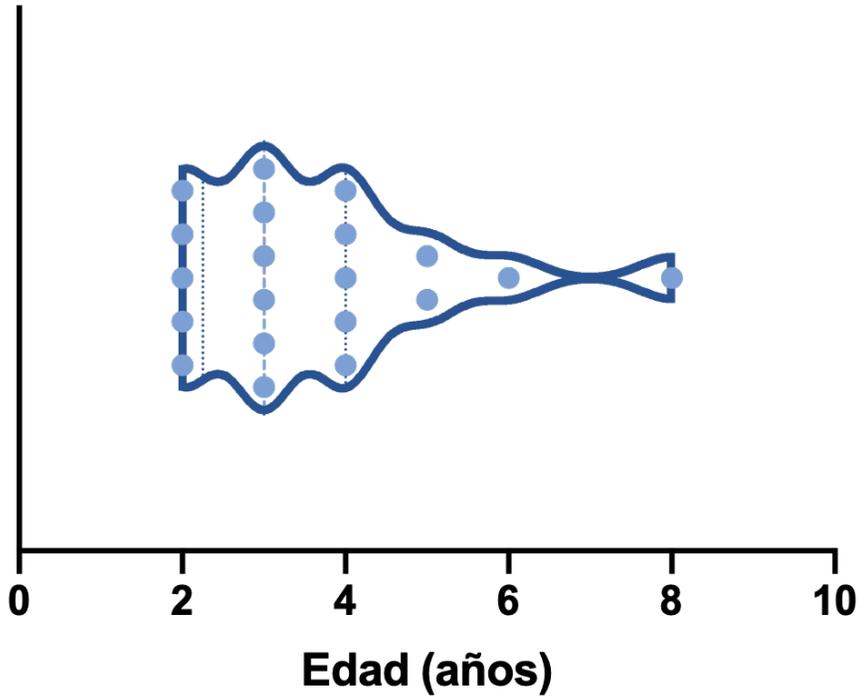


Gráfico 2.

Total de Crisis

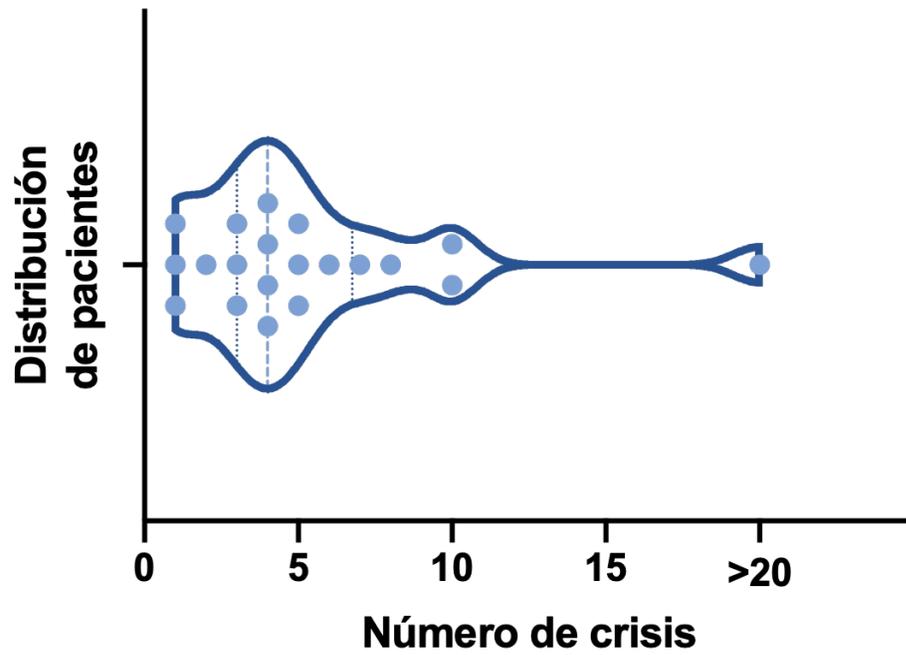
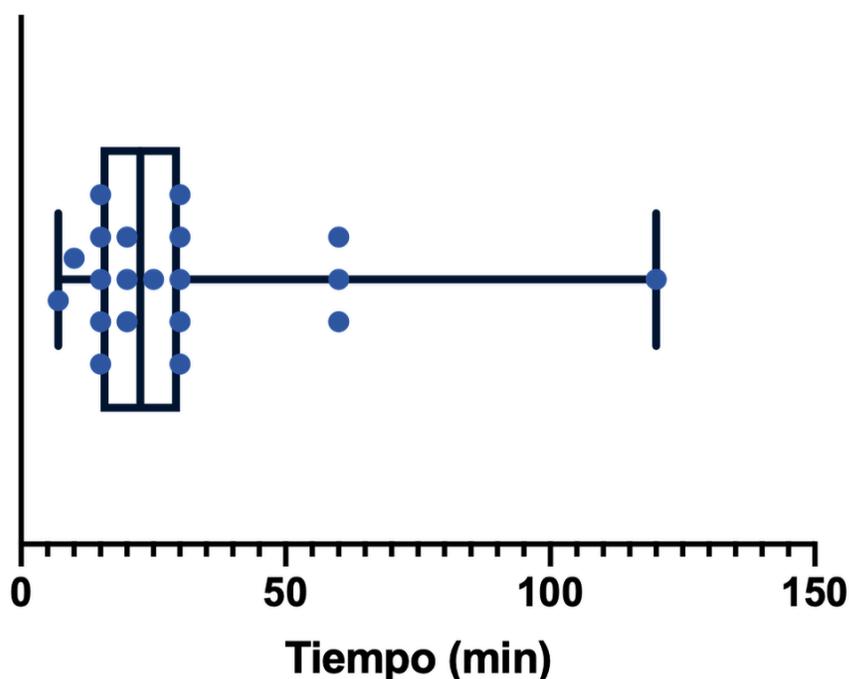


Gráfico 3.

Duración de las crisis



Discusión

A nuestro conocimiento, esta es la primera serie de casos reportada en Colombia de pacientes con síndrome de Panayiotopolous. En la literatura mundial, se describe como uno de los síndromes epilépticos más comunes de la infancia afectando aproximadamente 2-3 de cada 1000 niños, siendo responsable de 13% de las crisis afebriles que se producen entre la edad de 3 y 6 años.(2) (12)Es llamativo que a pesar de revisar doce años de estudios en dos centros de referencia de la ciudad de Medellín, únicamente se hayan encontrado 20 casos que cumplieran los criterios de inclusión, lo que hace sospechar una menor incidencia de la entidad en nuestra población. Sin embargo, puede que por la baja frecuencia de crisis, y similitud con otros posibles diagnósticos no neurológicos, haya un gran subdiagnóstico del síndrome en nuestro medio.

Nuestro estudio es concordante con una propensión a presentar crisis epilépticas de origen familiar. La literatura reporta una importante cantidad de casos en hermanos, y alta prevalencia de historia familiar de epilepsia.(13)(8)(7) Nuestra cohorte de pacientes tiene incluso una proporción mayor de historia familiar de epilepsia de la que previamente se ha reportado, con presencia de esta en casi la mitad de los pacientes. Llama la atención la alta proporción de pacientes procedentes del oriente Antioqueño, donde se reconoce una gran tasa de

consanguinidad y donde son frecuentes las enfermedades genéticas. Varios genes han sido asociados con el síndrome de Panayiotopolous, sin embargo se reconoce una posible herencia poligénica. Mutaciones en el gen SCN1A, asociado con otros síndromes epilépticos han sido reportados en pacientes con SP, como contribuyente pero no como único responsable de la epilepsia.(13) Se han descrito además mutaciones en el gen *GABRG2* y deleciones en 22q11.2 y duplicaciones en 2q37.1. (14)(13)(15)

La presencia de crisis durante el sueño, las manifestaciones autonómicas y las crisis de larga duración han sido ampliamente relacionadas con el SP. (2)(12) En nuestros pacientes la principal manifestación ictal fueron las náuseas, vómito, alteración de la conciencia en algún punto de la crisis y palidez. La baja frecuencia de crisis, incluso la presencia de crisis únicas son características del SP, lo que se relaciona en parte con la dificultad diagnóstica y el buen pronóstico tradicionalmente reconocido. El 70% de nuestros pacientes presentaron menos de 6 crisis en su evolución, y tuvieron control con monoterapia en 90% de los casos lo que es concordante con lo que ha sido ampliamente reportado.

Aunque inicialmente se describió el SP como una epilepsia de origen occipital, ya se conoce que la actividad epiléptica interictal es casi siempre de origen multifocal. Los reportes en la literatura indican que la localización y frecuencia de las anomalías electroencefalográficas no tiene correlación con la semiología ictal ni con el pronóstico. (8)(16)(17) Nuestro estudio es concordante con estos hallazgos, pues la mayoría de los pacientes presentaba actividad epiléptica multifocal. Un porcentaje importante de pacientes tenía EEG normal, lo cual también ha sido ampliamente descrito. (18)(7) La presencia de puntas centrotemporales en el registro electroencefalográfico de uno de nuestros pacientes refleja la sobre posición fisiopatológica con la epilepsia rolándica, incluso algunos pacientes con SP evolucionan hacia crisis clínicas y electroencefalográficas de características rolándicas.(8)(19)

Al igual que en otras epilepsias idiopáticas de la infancia, en el SP se ha considerado la evolución favorable sin impacto en el neurodesarrollo.(20)(7)(6) En los últimos años se han demostrado alteraciones neuropsicológicas importantes en pacientes con epilepsias consideradas benignas como la epilepsia con puntas centrotemporales. Teniendo en cuenta la similitud clínica y fisiopatológica de ambas entidades, se han considerado este tipo de alteraciones en pacientes con SP. Se han descrito anomalías en la integración visual-motora, lectura, matemáticas y memoria verbal y visual. (21) (22)(23)(11). Estos hallazgos se han asociado con alteraciones en el desarrollo de la corteza prefrontal en pacientes con SP y estatus epiléptico.(24) El 30% de nuestros pacientes tenía quejas académicas y 45% quejas comportamentales de inquietud que alteraban su proceso escolar y dinámica familiar, pudiendo ser secundarios a estas alteraciones neuropsicológicas.

Lo descrito en el párrafo anterior, adicional a la evolución atípica en algunos pacientes, reafirma la necesidad del seguimiento clínico.(8)(18) En nuestra serie

un paciente presento una evolución atípica con más de 20 crisis, EEG con actividad muy frecuente casi periódica en el sueño. En este paciente la IRM eerebral reportaba una posible esclerosis hipocampal incipiente pero fue incluido en el estudio ya que la actividad interictal era claramente multifocal y nunca temporal.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se incluyen una muestra pequeña y el carácter retrospectivo del mismo que nos impiden realizar asocianes concretas. Nuestros pacientes fueron evaluados en instituciones de atención neurológica lo cual podría explicar el bajo numero de pacientes incluidos, y el subdiagnóstico en instituciones donde hay poco conocimiento acerca de la enfermedad. Es posible que ya que las crisis son pocas y no hay alteraciones en el neurodesarrollo evidentes inicialmente, la mayoría de los pacientes de nuestro miedro no esten siendo diagnosticados y tengan otros diagnósticos no neurológicos. Cabe resaltar, que nuestros hallazgos contribuyen al cambio de paradigma que se ha venido desarrollando hace algunos años,de la completa inocuidad de las epilepsias genéticas que se han considerado “benignas.” El seguimiento en el tiempo de estos pacientes con evaluación neuropsicológica, y las implicaciones de los déficits en la calidad de vida de los pacientes son campos promisorios dentro de la investigación en el campo del SP.

Referencias

1. Panayiotopoulos CP. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. In: Panayiotopoulos CP, ed. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxford, United Kingdom: Bladon Medical Publishing; 2005:223–269.
2. Panayiotopoulos CP. *Panayiotopoulos Syndrome: A Common and Benign Childhood Epileptic Syndrome*. London, United Kingdom: John Libbey & Company, 2002.
3. Capovilla G, Striano P, Beccaria F. Changes in Panayiotopoulos syndrome over time. *Epilepsia*. 2009 May;50:45–8.
4. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A, Demirbilek V, Dervent A, Kivity S, et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Feb 17;48(03):236.
5. Parisi P, Villa MP, Pelliccia† A, Rollo VC, Chiarelli F, Verrotti A. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. *Neurol Sci*. 2007 Apr;28(2):72–9.
6. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Hirano Y, Mutoh A, Osawa M. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia*. 1999 Jul;40(7):1020–30.

7. Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 patients with panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia*. 2003 Jan;44(1):81–8.
8. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Panayiotopoulos Syndrome: A Prospective Study of 192 Patients. *Epilepsia*. 2007 Jun;48(6):1054–61.
9. Covanis A. Panayiotopoulos Syndrome: A Benign Childhood Autonomic Epilepsy Frequently Imitating Encephalitis, Syncope, Migraine, Sleep Disorder, or Gastroenteritis. *PEDIATRICS*. 2006 Oct 1;118(4):e1237–43.
10. Panayiotopoulos CP. Autonomic seizures and autonomic status epilepticus peculiar to childhood: diagnosis and management. *Epilepsy Behav*. 2004 Jun;5(3):286–95.
11. Hodges SL, Gabriel MT, Perry MS. Neuropsychological findings associated with Panayiotopoulos syndrome in three children. *Epilepsy Behav*. 2016 Jan;54:158–62.
12. Covanis A, Ferrie CD, Koutroumanidis M, Oguni H, Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut type idiopathic childhood occipital epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 4th ed (with video). Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2005:227–253.
13. Martín del Valle F, Díaz Negrillo A, Ares Mateos G, Sanz Santaefemia FJ, Del Rosal Rabes T, González-Valcárcel Sánchez-Puelles FJ. Panayiotopoulos syndrome: Probable genetic origin, but not in SCN1A. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011 Mar;15(2):155–7.
14. Bertini V, Valetto A, Azzarà A, Legitimo A, Saggese G, Consolini R, et al. A Case of 22q11 Deletion Syndrome (22q11DS) with a Panayiotopoulos Epileptic Pattern: Are Additional Copy-Number Variations a Possible Second Hit in Modulating the 22q11DS Phenotype? *Front Pediatr [Internet]*. 2017 Mar 21 [cited 2019 Nov 22];5. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2017.00048/full>
15. Livingston JH, Cross JH, McLellan A, Birch R, Zuberi SM. A Novel Inherited Mutation in the Voltage Sensor Region of SCN1A Is Associated With Panayiotopoulos Syndrome in Siblings and Generalized Epilepsy With Febrile Seizures Plus. *J Child Neurol*. 2009 Apr;24(4):503–8.
16. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial epilepsies: benign childhood seizure susceptibility syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Jan;56(1):2–5.
17. Değerliyurt A, Teber S, Bektaş Ö, Şenkon G. Panayiotopoulos syndrome: A case series from Turkey. *Epilepsy Behav*. 2014 Jul;36:24–32.

18. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Panayiotopoulos syndrome: epidemiological and clinical characteristics and outcome. *Eur J Neurol.* 2008 Apr;15(4):336–41.
19. Pal DK, Ferrie C, Addis L, Akiyama T, Capovilla G, Caraballo R, et al. Idiopathic focal epilepsies: the “lost tribe.” *Epileptic Disord.* 2016 Sep;18(3):252–88.
20. Michael M, Tsatsou K, Ferrie CD. Panayiotopoulos syndrome: An important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. *Brain Dev.* 2010 Jan;32(1):4–9.
21. Germanò E, Gagliano A, Magazù A, Sferro C, Calarese T, Mannarino E, et al. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: Neuropsychological findings. *Epilepsy Res.* 2005 May;64(3):137–50.
22. Lopes R, Simões MR, Leal AJR. Neuropsychological abnormalities in children with the Panayiotopoulos syndrome point to parietal lobe dysfunction. *Epilepsy Behav.* 2014 Feb;31:50–5.
23. Akca Kalem S, Elmali AD, Demirbilek V, Oktem O, Yapici Z, Saltik S, et al. Panayiotopoulos syndrome and Gastaut syndrome are distinct entities in terms of neuropsychological findings. *Epilepsy Behav.* 2019 Oct;99:106447.
24. Kanemura H, Sano F, Ohyama T, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Sequential prefrontal lobe volume changes and cognitive dysfunctions in children with Panayiotopoulos syndrome presenting with status epilepticus. *Epilepsy Res.* 2015 May;112:122–9.