

## HEMIPARESIA CONGENITA Y EPILEPSIA: ESTUDIO DE 133 CASOS.

Dr. Ricardo O. Cersósimo

### RESUMEN

**Objetivo:** Presentamos una serie de 133 pacientes con diagnóstico de hemiparesia congénita en los que evaluamos la etiología, características clínicas, la ocurrencia de epilepsia y sus características electroclínicas y evolutivas. **Material y métodos:** Revisamos las historias clínicas de 133 pacientes con hemiparesia congénita en el período comprendido entre febrero de 1989 y marzo de 2003. La edad media actual era de 4 años (Rango: 1 a 25 años) y el tiempo promedio de seguimiento de 10 años (Rango: 2 a 23 años). Las etiologías fueron divididas en prenatales, perinatales, e indeterminadas. Investigamos la edad de comienzo, la semiología de las crisis epilépticas y los tipos de epilepsias y síndromes epilépticos. Los hallazgos electroencefalográficos, neurorradiológicos: tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN) fueron revisados en todos los casos. **Resultados:** Las etiologías fueron prenatales en 96 casos, perinatales en 34, e indeterminadas en 3. Los hallazgos neurorradiológicos mostraron: malformaciones del desarrollo cortical (MDC) en 76 casos; y lesiones no displásicas tales como: cortico-subcorticales en 20 casos, lesiones corticales en 20 y lesiones centrales o periventriculares en 14. La epilepsia se diagnosticó en 106 de los 133 pacientes (80%), con una mediana para la edad de inicio de las crisis epilépticas fue de 2 años. Las crisis epilépticas fueron: focales motoras con o sin generalización secundaria en 83 casos, espasmos epilépticos en 10, crisis focales complejas en 7 pacientes, y crisis motoras aparentemente generalizadas en 7 casos. Las crisis epilépticas fueron refractarias a drogas antiépilépticas (DAEs) en 36% de los casos. **Conclusión:** En esta serie de 133 pacientes con hemiparesia las etiologías más frecuentes fueron las prenatales. La polimicrogiria (PMG) unilateral fue la causa más común. La epilepsia fue diagnosticada en el 80% de los casos y las crisis focales motoras con o sin generalización secundaria fueron el tipo de crisis más frecuente. Las crisis fueron refractarias a DAEs en 37% de los casos. La hemiparesia y espasticidad severas, retardo mental severo, edad precoz de comienzo de las crisis epilépticas, alta frecuencia de crisis y la presencia de lesiones corticales extensas en las neuroimágenes fueron los factores predictivos de mal pronóstico. Estos factores deberían ser considerados en niños con hemiparesia congénita y epilepsia debido a que podrían ser buenos candidatos a la cirugía de la epilepsia. Finalmente, es necesario un diagnóstico preciso de los distintos síndromes epilépticos y cuadros electroclínicos peculiares para optimizar el abordaje terapéutico de niños con hemiparesia congénita y epilepsia.

**Palabras clave:** Hemiparesia congénita. Parálisis cerebral. Epilepsia.

Medicina Infantil 2005; XII: 164 - 174.

### ABSTRACT

**Objective:** We report a series of 133 patients with congenital hemiparesis to evaluate the cause, clinical characteristics, the occurrence of epilepsy and its electroclinical findings and outcome. **Material and methods:** We analyzed the charts of 133 patients with congenital hemiparesis from February 1989 to March 2003. Median age was 4 years (Range: 1 to 25 years) and mean follow-up was 10 years (Range: 2 to 23 years). The cause of hemiparesis was divided into: prenatal, perinatal and undetermined. We recorded the age of onset, the seizures characteristics and the occurrence epileptic syndromes. We reviewed all electroencephalography and neuroimaging (CT and MRI). **Results:** There were prenatal causes in 96 cases, perinatal in 34 and undetermined in 3. Neuroimaging findings included malformations of cortical development in (MCD) in 76 cases, cortico-subcortical non-dysplastic lesions in 20 cases, cortical lesions in 20 cases and central or periventricular lesions in 14. A diagnosis of epilepsy was done in 106 of 133 patients (80%), with a median age at onset of seizures of 2 years. The characteristics of seizures were: focal motor with or without secondary generalization: 83 cases, epileptic spasms in 10, complex focal crises in 7 patients and motor crises apparently generalized in 7 cases. Seizures were refractory to antiepileptic drugs (AED) in 36% of the cases. **Conclusion:** Prenatal conditions were the most common cause of hemiparesis in our series of 133 patients. Unilateral polymicrogyria (PMG) was the commonest cause. Epilepsy occurred in 80% of the cases and motor crisis with or without secondary generalization were the most commonly seen. Crises were refractory to AEDs in 37% of the cases. Hemiparesis and severe spasticity, severe mental delay, early onset of epileptic crises, high frequency of crises together with the presence of extensive cortical lesions were predictive of poor prognosis. These features should be considered in children with congenital hemiparesis and epilepsy since they may be good candidates for surgery of epilepsy. It is necessary to make an accurate diagnosis of the different epileptic syndromes to make an optimal therapeutic approach in children with congenital hemiparesis and epilepsy.

**Key words:** Congenital hemiparesis, cerebral palsy, epilepsy.

Medicina Infantil 2005; XII: 164 - 174.

Servicio de Neurología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Correspondencia a: Dr. Ricardo O. Cersósimo  
TE: 4943-6116 - e-mail: ricardo\_cersosimo@yahoo.com.ar  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

## INTRODUCCION

La parálisis cerebral (PC) es el conjunto de manifestaciones motoras secundarias a una lesión cerebral ocurrida durante el período madurativo del sistema nervioso central (SNC), excluyendo a las enfermedades progresivas o degenerativas. La definición más ampliamente aceptada y más precisa es la de un trastorno del tono postural y del movimiento, de carácter persistente pero no invariable, secundario a una agresión no progresiva a un cerebro inmaduro<sup>1,2</sup>. En este concepto incluimos un grupo heterogéneo de enfermedades, con etiologías diferentes, con diversas formas clínicas de presentación y con pronóstico variable de acuerdo a la extensión y grado de compromiso y a la existencia de trastornos asociados con el problema motriz.

La incidencia global de PC es alrededor de un 2% de los niños nacidos vivos, aunque estas cifras varían en diferentes series probablemente en función de los criterios de selección, el tiempo y el tipo de comunidad estudiada<sup>3</sup>. Durante los últimos 25 años ha disminuido significativamente el número de niños con PC en los países desarrollados fundamentalmente en algunos tipos como la diplejía y PC disquinética<sup>4</sup>. Sin embargo, probablemente por el mejoramiento de técnicas de reanimación en neonatos que permitieron la supervivencia de recién nacidos de muy bajo peso, la incidencia de PC se haya incrementado en los últimos años<sup>2,3,4,5</sup>. En nuestro medio no podemos establecer cifras concretas sobre una incidencia real o estimada.

Clásicamente las causas de PC se clasifican en función de la etapa en que ha tenido lugar la agresión en: prenatales, perinatales y postnatales.

Las causas que inciden en el período de organogénesis (prenatales) comprenden: a) conceptuales (genéticas o cromosómicas); b) infecciones intrauterinas, c) drogas o tóxicos, exógenos o endógenos; traumáticas.

Las causas perinatales son clásicamente las más conocidas y su incidencia está disminuyendo. Aunque quizás la causa más clara y fácil de entender sea el trauma físico directo durante el parto, éste contribuye con más frecuencia a la mortalidad perinatal y en menos ocasiones es responsable de secuelas neurológicas duraderas<sup>6,7</sup>, que van a ser más a menudo secundarias a tres grandes causas metabólicas: hipoxia, acidosis e hipoglucemia. El otro gran grupo de causas perinatales es el de la prematuridad y bajo peso para la edad de gestación, cuya incidencia no se ha podido disminuir sensiblemente<sup>8,9,10</sup>.

En el período posnatal las infecciones (meningitis y sepsis temprana), las intoxicaciones y los traumatismos son las causas más importantes de secuelas.

Las grandes entidades en cuanto a tipo de compromiso<sup>11,12,13</sup> son:

- 1) PC espástica con compromiso de la corteza motora o vías subcorticales intracerebrales, principalmente la vía piramidal.
- 2) PC disquinética (atetosis o PC distónica para otros autores): en este caso la disfunción se encuentra en el sistema extrapiramidal (núcleos de la base y sus conexiones).
- 3) PC atáxica: con lesiones de cerebelo; a su vez esta forma, en función de la sintomatología predominante, de su asociación o no con signos de espasticidad, se clasifica en: ataxia simple, diplejía atáxica y síndrome de desequilibrio.
- 4) PC hipotónica: no es reconocida por muchos autores como una forma clínica específica, puesto que en la mayoría de los casos la hipotonía no es más que la primera fase de la evolución hacia otras formas de PC (espástica, pero sobre todo distónica o atáxica). Existe, no obstante, en grupos de niños cuya sintomatología clínica se mantiene como una hipotonía grave de origen central; estos casos tienen mal pronóstico y se asocian, en un porcentaje muy alto, con retraso mental importante. Lesny, en un seguimiento de 98 casos de PC hipotónica la denominó "síndrome de desarrollo desintegrado"<sup>14</sup>.

La PC espástica es la forma clínica más frecuente. La PC espástica representa aproximadamente entre 60 a 70 % de todos los casos<sup>2,3,4</sup>.

Otro tipo de clasificación de indudable importancia práctica es la clasificación de la PC en función de su extensión: tetraparesia, diparesia, paraparesia, hemiparesia, o doble hemiplejía.

En diferentes series<sup>2,3,9,10</sup> se encuentra un alto porcentaje (30%) de ausencia de antecedentes, lo que hace pensar que la lesión tuvo lugar en un estadio prenatal (la hemiplejía junto con la ataxia simple son las formas de PC en las que es más frecuente la ausencia de antecedentes). Otro grupo importante (40%) presenta antecedentes prenatales. Finalmente, un grupo menor (30%), es secundario a patología posnatal (infecciones del sistema nervioso central, accidente vascular, convulsiones de larga duración, etc)<sup>15</sup>.

Las anomalías anatómicas halladas van desde una hemiatrofia cerebral de predominio en la corteza, malformaciones del desarrollo cortical, hasta zonas de infarto o grandes quistes porencefálicos del hemisferio opuesto a la hemiparesia.

La epilepsia es común en todos los tipos de PC y en algunas formas las crisis epilépticas son un hallazgo constante<sup>17,18</sup>. Diferentes autores mencionan cifras muy variables entre 12 y 90%<sup>19,20</sup>. La epilepsia en niños con hemiparesia se observa en un 50% de los casos, con una edad de inicio que a veces puede ser tardía<sup>1,21,22</sup>. Sin embargo, otros autores mencionan cifras mayores<sup>23,24,25,26</sup>. Su incidencia es mucho mayor en los casos de hemiparesia adquirida que en las formas congénitas<sup>12,13</sup>. Es

necesario un adecuado conocimiento de la epilepsia para el manejo de pacientes con PC<sup>2,20</sup>.

El retardo mental es menos frecuente en la hemiparesia que en la diplejía espástica o en la cuadriparesia espástica y la mayoría de los niños son educacionalmente competentes<sup>21,27,28</sup>.

Presentamos una serie de 133 pacientes con diagnóstico de PC hemiparética en los que evaluamos la etiología, características clínicas, la ocurrencia de epilepsia y sus características electroclínicas y evolutivas.

## MATERIAL Y METODOS

Revisamos las historias clínicas de 133 pacientes con diagnóstico de PC hemiparética congénita en el Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan de la ciudad de Buenos Aires en el período comprendido entre febrero de 1989 y marzo de 2003.

Sesenta y ocho pacientes fueron del sexo masculino y sesenta y cinco del sexo femenino. La edad media actual era de 4 años (Rango: 1 a 25 años) y con un tiempo promedio de seguimiento de 10 años (Rango: 2 a 23 años).

Debido a que estudiamos pacientes con hemiparesia congénita excluimos a los casos secundarios a patologías cerebrales posnatales. Por otra parte, aquellos con enfermedades progresivas también fueron excluidos del estudio.

El diagnóstico de PC hemiparética fue realizado de acuerdo a la clasificación de Edimburgo<sup>11,12</sup> y las etiologías fueron divididas en prenatales, perinatales, e indeterminadas. La localización de la hemiparesia y la edad gestacional fueron evaluadas en los 133 pacientes. La hemiparesia fue dividida en leve, en los casos en que solo fue evidenciada durante el examen neurológico, moderada, cuando fue clínicamente evidente y severa, cuando le ocasionaba severa discapacidad motora.

En todos los pacientes el desarrollo motor fue evaluado principalmente por la edad de inicio de la marcha independiente (antes de los 18 meses, entre 18 y 24 meses, y más de 24 meses). El desarrollo mental fue evaluado por medio de diferentes tests de acuerdo con la edad de cada uno de los pacientes estudiados, tales como Stanford-Binet para pa-

**TABLA 1: PRINCIPALES CARACTERISTICAS CLINICAS EN 133 PACIENTES CON HEMIPARESIA CONGENITA.**

		Número de pacientes	%
<b>Localización</b>	Derecha	72	54.1%
	Izquierda	61	45.9%
<b>Edad gestacional</b>	RNT	113	85%
	RNPT	20	15%
<b>Hemiparesia</b>	Leve	11	8%
	Moderada	94	71%
	Severa	28	21%
<b>Espasticidad</b>	Leve	60	45%
	Moderada	28	21%
	Severa	45	34%
<b>Marcha independiente</b>	< 18 meses	20	16%
	Entre 18 –24 meses	62	47%
	> 24 meses	49	37%
<b>Cociente intelectual</b>	Normal	22	16%
	Normal bajo	11	9%
	RM leve	48	36%
	RM moderado	29	22%
	RM severo	23	17%
<b>Etiología</b>	Prenatales	96	72%
	Perinatales	34	25.5%
	Indeterminadas	3	2.5%
<b>Epilepsia</b>		106/133	80%
<b>Edad de comienzo</b>		Mediana: 2 años	Rango: 1 día – 15 años
<b>Tipos de crisis</b>	CFM c/ o s/GS	83	87%
	CFC	7	6.5%
	CAG	7	6.5%
	EE (•)	10	-
<b>Evolución</b>	Libres de crisis	62	64%
	Refractarias a DAEs	35	36%

**RNT:** recién nacido de término; **RNPT:** recién nacido de pretérmino; **RM:** retardo mental; **CFM:** crisis focales motoras; **GS:** generalización secundaria; **CFC:** crisis focales complejas; **CAG:** crisis aparentemente generalizadas; **EE:** espasmos epilépticos. (•) Todos ellos presentaron crisis focales motoras previas, durante o posteriormente a los espasmos epilépticos; **DAEs:** drogas antiepilépticas.

cientes menores de 8 años; WISC-R entre 8 y 16 años y WAIS para aquellos mayores de 16 años.

Los estudios neurorradiológicos realizados en todos los pacientes [tomografía axial computarizadas (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN)] fueron revisados en todos los casos. Los hallazgos neurorradiológicos fueron divididos en cuatro grupos: a) lesiones corticales; b) lesiones centrales o periventriculares; c) lesiones mixtas; d) malformaciones del desarrollo cortical de acuerdo a Wiklund y col<sup>29</sup>.

Investigamos la edad de comienzo y semiología de las crisis epilépticas de acuerdo a la clasificación internacional del tipo de crisis de 1981<sup>30</sup>. Los tipos de epilepsias y síndromes epilépticos fueron diagnosticados de acuerdo a la clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos de 1989 y a la última propuesta por LICE<sup>31,32</sup>. Las crisis epilépticas sintomáticas de eventos agudos

**TABLA 2: ETIOLOGIA EN 133 CASOS CON HEMIPARESIA CONGENITA.**

Etiologías		Nº de casos
<b>Prenatales</b>	PMG unilateral	37
	EQS unilateral a labios cerrados	17
	HMG	12
	Porencefalia + PMG unilateral	3
	Heterotopía+ PMG	3
	EQS unilateral a labios abiertos	5
	Otras MDC no clasificadas	2
	Porencefalia	20
<b>Perinatales</b>	Prematurez – EHI	15
	EHI	12
	Sepsis + EHI	2
	Cardiopatía congénita + EHI	2
<b>Indeterminadas</b>		3

**MDC:** Malformaciones del desarrollo cortical; **PMG:** Polimicrogiria; **EQS:** esquisencefalia; **HMG:** hemimegalencefalia; **EHI:** Encefalopatía hipóxico isquémica.

(tóxicos, metabólicos, infecciosos) y las convulsiones febriles fueron excluidas. Evaluamos el tiempo de evolución de la epilepsia y la respuesta a drogas antiepilépticas (DAEs) u otros tratamientos no farmacológicos. Dividimos a los pacientes en dos grupos: 1) aquellos con buen control o remisión de las crisis y 2) aquellos con crisis refractarias al tratamiento.

Las características electroencefalográficas fueron evaluadas mediante la realización de repetidos electroencefalogramas (EEG), obtenidos en vigilia y durante el sueño, utilizando el sistema internacional 10-20 en todos los casos. En este estudio no fueron realizados estudios de EEG con registros poligráficos. El video-EEG fue registrado en los casos con epilepsias refractarias para la evaluación prequirúrgica.

## RESULTADOS

En la Tabla 1 son resumidas las principales características clínicas de los 133 casos con hemiparesia congénita. La epilepsia se diagnosticó en 106 de los 133 pacientes (80%). La mediana para la edad de inicio de las crisis epilépticas fue de 2 años (Rango 1 día y 15 años).

Las crisis epilépticas fueron: focales motoras con o sin generalización secundaria en 83 casos (87%), crisis focales complejas en 7 pacientes (6.5%), crisis motoras aparentemente generalizadas en 7 casos (6.5%). Diez pacientes tuvieron espasmos epilépticos. Todos ellos presentaron crisis focales motoras previas, durante o posteriores a los espasmos epilépticos. Sesenta y dos (64%) pacientes se encuentran libre de crisis luego de un tiempo promedio de seguimiento de 10 años y 35 pa-

cientes (36%) tienen crisis epilépticas refractarias al tratamiento con DAEs.

Las etiologías fueron prenatales en 96 casos (72%), perinatales en 34 casos (25.5%), e indeterminadas en 3 casos (2.5%). En la Tabla 2 se mencionan las etiologías en los 133 pacientes de nuestra serie.

Los hallazgos neurorradiológicos mostraron: malformaciones del desarrollo cortical en 76 casos (62.4%); y otras lesiones no consideradas como malformaciones del desarrollo cortical (MDC) tales como: lesiones mixtas en 20 casos (15%), lesiones corticales en 20 casos (10.5%) y lesiones centrales o periventriculares en 14 casos (9.7%). En 3 casos (2.5%) no fue encontrado ningún hallazgo significativo en los estudios de neuroimágenes.

En relación a la etiología, reconocimos diferentes grupos de pacientes con un cuadro electroclínico y evolutivo definido (Tabla 3).

## DISCUSION

Los 133 pacientes de esta serie presentaron PC hemiparética de acuerdo a la clasificación de Edimburgo<sup>12,12,13</sup>, con diferentes grados de espasticidad. En el 60% de los casos ésta fue leve, probablemente debido a la presencia de lesiones limitadas a la corteza con afectación exclusiva de la motoneurona superior de la vía piramidal. En aquellos pacientes que presentaron lesiones subcorticales o periventriculares la espasticidad fue más evidente. En este sentido, los pacientes con etiologías perinatales presentaron grados moderados a severos de espasticidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (131/133) adquirió la marcha independiente, hecho que permitió una autonomía motora total. En todos los casos la manifestación motora fue más evidente en los miembros superiores, fundamentalmente en los movimientos finos de los dedos. En los casos con crisis epilépticas, observamos un mayor compromiso del hemicuerpo afectado durante el período de crisis frecuentes o subintrantes.

Treinta y tres pacientes presentaron cociente intelectual (CI) normal o tuvieron CI normal bajo o "borderline", 48 pacientes mostraron retardo mental leve, 29 con retardo mental moderado, y 23 pacientes con retardo mental severo. El grado de retardo mental fue más severo en los casos secundarios a patología perinatal que en aquellos casos debidos a patologías prenatales.

Por otra parte, el compromiso intelectual fue más importante en los pacientes que tuvieron crisis epilépticas con inicio precoz, alta frecuencia de crisis, anomalías electroencefalográficas difusas y refractariedad al tratamiento con DAEs.

En el grupo de pacientes con etiología prenatal el mayor compromiso intelectual se manifestó en aquellos secundarios a hemimegalencefalia, malfor-

**TABLA 3: DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CON UN CUADRO ELECTROCLINICO Y EVOLUTIVO DEFINIDO EN RELACION CON LA ETIOLOGIA EN 133 CASOS CON HEMIPARESIA CONGENITA.**

Etiología	N° de casos	Epilepsia	Mediana Edad de comienzo	Tipos de crisis	EEG	Cuadros electroclínicos particulares en el curso evolutivo			Evolución
						Mioclonus negativo, AA, trast. de la marcha EBA POCS EBAF	Epilepsia del sobresalto Actividad difusa rápida 10 – 11 Hz	EPC	
Prenatales									
PMG unilateral	37 1 caso familiar (madre e hijo)	29	2 años	CFM	focal	22 casos (mediana: 5.6 años)	-	-	Libres de crisis 19/22 Episodios de recaídas
EQS (LC) Unilateral	17	8	2 años	CFM C/ o s/GS	focal	-	-	-	Libres de crisis
HMG	12 (6 enf. Neurocutáneas)	11	20 días	EE CFM	P-S Hipsa "Alfa like"	-	-	3 casos	Refractarias a DAEs en 10 casos
Porencefalia unilateral	20	20	2.7 años	CFM CAG	focal	-	5 casos (mediana: 6 años)	-	Refractarias en 5 Libres de crisis 15
Porencefalia PMG	3	3	2 años	CFM c/ o s/ GS	focal	3 casos	-	-	Libres de crisis 2 casos
Porencefalia Heterotopia	3	3	1.5 años	CFM c/ o s/GS	focal	-	-	-	Refractarias a DAEs
EQS (LA) unilateral	5	5	1 año	CFM c/ o s/GS	focal	-	-	-	Refractarias a DAEs
Otras MDC	2	2	2 años	CFM c/ o s/GS	focal	-	-	-	Refractarias a DAEs
Perinatales	31	22	2.5 años	CFM c/ o s/GS	focal	-	-	-	Refractarias a DAEs en 10 casos Libre de crisis en 12
<b>Indeterminadas</b>	3	3	2.8 años	CFM c/ o s/GS	focal	-	-	-	Libres de crisis

PMG: polimicrogiria; EQS: esquisencefalia; LC: labios cerrados; LA: labios abiertos; HMG:hemimegalencefalia; MDC: malformaciones del desarrollo cortical ;CFM: crisis focales motoras; GS: generalización secundaria; EE: espasmos epilépticos; CAG: crisis aparentemente generalizadas; EPC: epilepsia parcial continua; EBA: Espigas bilaterales asimétricas; POCS: Punta-Onda continua durante el sueño; EBAF: Espigas bilaterales de alta frecuencia de descarga; P-S: paroxismos –supresión; Hipsa: hipsarritmia.

mación del desarrollo cortical debida a un trastorno de la proliferación neuronal, que generalmente se asocia con epilepsia de inicio en los primeros días de vida y de difícil control.

Hallazgos similares fueron reportados por otros autores<sup>33,34,35</sup>. Airaksinen y col, basados en un estudio poblacional sobre epilepsia en niños con retardo mental, mencionaron que la probabilidad de desarrollar epilepsia en niños con retardo mental

severo fue superior comparada con la correspondiente a niños con retardo mental leve; y que las causas posnatales de retardo mental y PC incrementaban dicho riesgo<sup>36</sup>.

En 1988, Uvebrant publicó una revisión de pacientes con PC hemiparética, y menciona que las displasias corticales unilaterales fueron la etiología en el 7% de los casos<sup>22</sup>. Gaggero y col describieron una serie de 34 pacientes con PC hemiparéti-

ca y epilepsia en los cuales la etiología fue prenatal en el 44%, perinatal en el 41% y posnatal en el 15%<sup>37</sup>. En este estudio sólo 2 pacientes (13%) con MDC fueron encontrados en el grupo prenatal, mientras que la mayoría de los casos fueron secundarios a patología vascular (87%). En otro estudio, nosotros reportamos una serie de 682 pacientes con PC de los cuales 199 (29%) tuvieron epilepsia. Las displasias corticales fueron registradas en 49 de los 199 casos y fueron la causa prenatal más común (43/71)<sup>38</sup>. Recientemente, Barkovich mencionó que la PMG es la causa más frecuente de hemiparesia congénita<sup>39</sup>. En nuestra serie de 133 casos con PC hemiparética las causas prenatales fueron las más frecuentes (96/133). Las malformaciones del desarrollo cortical se diagnosticaron en un elevado porcentaje de casos y la polimicrogiria unilateral fue la etiología más frecuente. La esquisencefalia unilateral a labios cerrados y la hemimegalencefalia se diagnosticaron en 17 y 12 casos respectivamente. En 3 casos la porencefalia se asoció con polimicrogiria. Finalmente la porencefalia secundaria a patología vascular fue registrada en 13/96 de los casos. En el grupo de etiología perinatal la encefalopatía hipóxico isquémica y la prematuridad fueron las causas más frecuentes.

En diferentes series<sup>3,4,5,10,11</sup> se encontró un alto porcentaje (30%) de ausencia de antecedentes, lo que hace pensar que la lesión tuvo lugar en un estadio prenatal. La hemiplejía junto con la ataxia simple son las formas de PC en las que es más frecuente la ausencia de antecedentes<sup>1</sup>. En otra serie, en el 20% de 116 pacientes no se encontró ninguna etiología (40). En nuestra serie no pudimos determinar la etiología en 3 pacientes (2.5%).

Otros autores han correlacionado los hallazgos de la RNM con la edad gestacional y el tipo de PC<sup>41,42</sup>. En 1999 Okumura y col establecieron la relación entre epilepsia y hallazgos en RNM en 130 pacientes con PC espástica<sup>43</sup>. En estos casos sólo 14 pacientes tuvieron lesiones cerebrales congénitas, mientras que 116 tuvieron injurias perinatales. En nuestra serie, los hallazgos neurorradiológicos más frecuentes fueron las MDC en 57.6% de los casos.

Las lesiones mixtas, cortico-subcorticales y periventriculares se encontraron en el 19.4% de los pacientes. Las lesiones encefalomalácicas y atróficas corticales se diagnosticaron en 11.8%. Por último, la leucomalacia periventricular fue observada sólo en 9% de los pacientes. Solamente en un 2.5% de los casos no observamos alteraciones estructurales en TAC y/o RNM.

Los avances en los estudios de neuroimágenes, especialmente las nuevas técnicas de RNM de cerebro, nos han permitido un mayor reconocimiento de lesiones estructurales del SNC. En este sentido, las malformaciones del desarrollo cortical son

reconocidas cada vez más frecuentemente como causa de parálisis cerebral, retardo mental y epilepsia<sup>44</sup>.

Recientemente se propuso una clasificación de malformaciones corticales cerebrales basada en principios embriológicos y genéticos en combinación con criterios neurorradiológicos e histopatológicos<sup>45,46</sup>. Esta clasificación tiene en cuenta tres eventos embriológicos de la formación cortical: I) Proliferación celular en las zonas germinales, II) Migración de las células hacia la corteza cerebral y III) Organización horizontal y vertical de las células dentro de la corteza cerebral y sus ramificaciones axonales y dendríticas<sup>45,46</sup>. Es interesante remarcar que los trastornos de la organización cortical fueron los hallazgos más frecuentes en nuestra serie.

La polimicrogiria (PMG) unilateral es un trastorno de la organización de la corteza cerebral en el cual las neuronas migran normalmente pero se distribuyen de manera anómala resultando en giros múltiples y pequeños. La característica común de la PMG es una alteración de las seis capas de la corteza con un amplio rango de trastornos histológicos<sup>47</sup>.

La PMG unilateral fue la causa más común de PC hemiparética en nuestra serie. Estos resultados son similares a los recientemente publicados por Barcovich quien mencionó que la PMG es la causa de hemiparesia congénita más común<sup>39</sup>.

El término esquisencefalia es usado para describir una hendidura de sustancia gris de los hemisferios cerebrales y que se extiende desde la piamadre y el epéndimo<sup>48,49</sup>. Ésta hendidura puede estar cerrada (EQS a labio cerrado o tipo I) o separada (EQS a labios abiertos o tipo II)<sup>50-52</sup>. La corteza cerebral alrededor de la hendidura puede ser normal o puede tener PMG subyacente. La PMG y EQS a menudo coexisten en el mismo paciente<sup>44,47,48</sup>. Los mecanismos subyacentes en la EQS son probablemente muy similares a los que producen PMG y porencefalia. La extensión de la injuria es la que determinará si la lesión será PMG o EQS. Nosotros observamos EQS a labios cerrados en 15 casos.

Otras malformaciones del desarrollo cortical pueden provocar PC hemiparética. La hemimegalencefalia es considerada una MDC secundaria a un trastorno en la proliferación neuronal y glial<sup>45,46</sup>. Se caracteriza por la hipertrofia de al menos un lóbulo o un hemisferio cerebral (total o parcial) asociado a alteraciones de los giros corticales (agiria, paquigiria, PMG, heterotopías), ventriculomegalia y gliosis de la sustancia blanca<sup>53-55</sup>. Pueden ocurrir aisladas o asociadas a síndromes neurocutáneos<sup>56-63</sup>. Doce pacientes de nuestra serie presentaron características neurorradiológicas de HMG moderada a severa. En 6 casos estuvieron asociados con sín-

dromes neurocutáneos. Un paciente nunca tuvo crisis y su CI fue normal. Hallazgos similares fueron publicados previamente<sup>64</sup>.

Entre 20 y 50 % de los niños con PC hemiparética presentan epilepsia asociada casos<sup>21,22,65</sup>. En nuestra serie, 73% de los casos (97/133) tuvieron crisis epilépticas con una mediana de 2 años para la edad de inicio. En este sentido, es importante mencionar que en esta serie la frecuencia de epilepsia fue más alta que en otras series publicadas debido a que a nuestro servicio son derivados los casos más complejos, en los cuales las crisis epilépticas de difícil control son una manifestación frecuente.

La edad de comienzo de las crisis ha sido mencionada en pacientes con diferentes tipos PC y en especial en las formas hemiparéticas<sup>19,38</sup>. Generalmente las crisis comienzan durante el segundo y tercer año de vida como en los 97 pacientes de nuestra muestra. Sin embargo, un grupo de pacientes con formas severas y moderadas de HMG tuvieron una edad de comienzo precoz, con una mediana de 20 días para la edad de inicio en los 12 casos. Por otra parte, no hubo diferencias significativas en la edad de comienzo entre los grupos de pacientes con etiologías prenatales y perinatales. Las crisis focales con o sin generalización secundaria fueron el tipo de crisis más frecuentes. Sin embargo, los espasmos infantiles asimétricos, con crisis focales precedentes, concomitantes o posteriores a los espasmos fueron el tipo predominante de crisis en pacientes con HMG. Vigevano y col mencionaron características similares<sup>66</sup>.

La epilepsia parcial continua ha sido diagnosticada en pacientes con MDC, particularmente en los trastornos de la proliferación neuronal y glial<sup>67</sup>. Tres pacientes con HMG y PC hemiparética de nuestra serie presentaron este tipo de crisis durante la evolución.

Es interesante remarcar que el 80% de los pacientes con hemiparesia congénita secundaria a PMG unilateral (28/35) tuvieron crisis epilépticas (28/35), de los cuales 22 desarrollaron un cuadro electroclínico peculiar caracterizado por mioclonus negativo epiléptico, ausencias atípicas, dificultades en la marcha y descargas simétricas o asimétricas de espigas bilaterales de alta frecuencia de descarga o Punta – Onda continua durante el sueño (POCS). Este cuadro, que incluyó una o más períodos de recaídas, presentó una evolución favorable en la mayoría de los casos. Previamente, Caraballo y col mencionaron resultados similares<sup>68-70</sup>. En estos casos, la presencia de crisis focales motoras iniciales y las anomalías electroencefalográficas focales en las áreas cerebrales donde se localizó la malformación sugieren un compromiso motor ictal cortical. Las descargas de punta onda bilaterales, continuas o discontinuas, durante el

sueño lento, que tuvieron mayor amplitud sobre las áreas displásicas indicaron un fenómeno de sincronía bilateral secundaria (SBS). Esto se manifestó clínicamente con ausencias atípicas y mioclonus negativo causando inestabilidad en la marcha<sup>71,72</sup>. En la mayoría de estos pacientes la PMG se localizó en la región frontotemporal. Probablemente, ésta localización podría explicar el fenómeno de SBS.

Algunos autores mencionaron que la epilepsia asociada con MDC a menudo es refractaria al tratamiento con DAEs<sup>73,74</sup> y otros publicaron los resultados de los tratamientos quirúrgicos en pacientes con epilepsias refractarias secundarias a displasias corticales<sup>75-79</sup>. Sin embargo, en un solo caso de los 37 asociados con PMG, que presentó crisis diarias y refractarias a DAEs, fue necesario el tratamiento quirúrgico. Este paciente y otro caso con refractariedad al tratamiento tuvieron áreas displásicas extensas. En este sentido, es conocido que la severidad de las manifestaciones clínicas se correlaciona con la extensión y la localización de la MDC<sup>45</sup>.

Por otra parte, es importante remarcar que la administración de carbamazepina en 6 casos y oxcarbazepina en 2 casos se asoció con la aparición del fenómeno de SBS, como ha sido previamente publicado<sup>80,81</sup>. En nuestros pacientes la administración de ácido Valproico, benzodiazepinas y etosuccimida como monoterapia o en combinación fue el esquema terapéutico más efectivo para el tratamiento del mioclonus negativo secundario a SBS. Recientemente, Oguni y Capovila reportaron la utilidad de la etosuccimida en el tratamiento del mioclonus negativo y mencionaron que debería ser considerada como droga de primera elección en el tratamiento de este fenómeno motor<sup>82,83</sup>. En nuestra experiencia, el uso de sulthiamo puede resultar beneficioso en el tratamiento de este peculiar cuadro electroclínico como lo observamos en 2 casos.

En estudios previos, nosotros reportamos la buena evolución en pacientes con hemiparesia congénita debida a PMG unilateral y epilepsia con cuadro electroclínico peculiar<sup>68-70</sup>. Otros autores observaron un curso relativamente benigno en pacientes con cuadros electroclínicos y neurorradiológicos similares<sup>84-85</sup>.

La herencia en casos con PMG ha sido sugerida como causal en varias publicaciones, incluyendo casos familiares en padres e hijos<sup>87,88,89,90</sup>. La transmisión ligada al cromosoma X es el modo de herencia más común en pacientes con casos familiares de PMG. En un caso diagnosticamos PMG unilateral en madre e hijo. Ambos pacientes presentaron hemiparesia congénita leve, CI normal bajo y solamente el niño tuvo epilepsia con características electroclínicas peculiares, incluyendo crisis atónicas frecuentes y episodios focales aislados. El EEG mostró espigas bilaterales de alta frecuencia de descarga durante el sueño. Actualmente, éste

paciente se encuentra libre de crisis. El cariotipo fue normal en ambos casos, al igual que en otros diez pacientes.

Recientemente publicamos una serie de pacientes con PMG y EQS a labios cerrados unilaterales en los que evaluamos las características electroclínicas. Llamativamente observamos que la epilepsia fue más frecuente en los casos asociados a PMG unilateral y que el status de mioclonus negativo y punta onda continua fue observado solamente en los pacientes con PMG<sup>91</sup>. Más aún, los 3 pacientes con porencefalia y PMG unilateral de esta muestra tuvieron ese cuadro electroclínico peculiar. Estos hallazgos podrían sugerir que la PMG es la responsable de desarrollar la SBS en estos casos.

Trece pacientes de los 29 con hemiparesia congénita secundaria a patología perinatal presentaron crisis epilépticas. La mayoría de ellos (10/13) presentaron crisis focales motoras con o sin generalización secundaria.

La epilepsia del sobresalto o "*startle epilepsy*" ha sido descrita en pacientes con lesiones hemisféricas extensas, PC hemiparética y crisis focales motoras, precipitadas por estímulos somatosensoriales y auditivos sorprendidos; a menudo refractaria al tratamiento con DAEs. Oguni y col reportaron 2 pacientes con hemiparesia y retardo mental, que desarrollaron epilepsia del sobresalto y mencionaron que la resección de las áreas afectadas permitió un control total de las crisis en uno de ellos y una importante mejoría en el otro<sup>92</sup>. De acuerdo a la clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos de 1989 se considera como una epilepsia focal refleja sintomática, en la cual las convulsiones son producidas por un modo específico de precipitación<sup>31</sup>. Recientemente la LICE propone una nueva clasificación en la cual la epilepsia del sobresalto es un síndrome epiléptico reflejo<sup>32</sup>. Chauvel y col estudiaron el fenómeno del sobresalto en 20 pacientes y demostraron el origen frontal de las crisis<sup>93</sup>. Nos interesa enfatizar que 5 pacientes de nuestra serie, 3 con etiología perinatal y 2 con causas prenatales, presentaron este fenómeno. En uno de ellos, las crisis de sobresalto desaparecieron luego de la cirugía, mientras que el resto continúa con crisis refractarias a DAEs. Nosotros consideramos que la epilepsia del sobresalto es un síndrome epiléptico distintivo o una evolución electroclínica peculiar en algunos pacientes con lesiones hemisféricas extensas<sup>94</sup>. En un estudio previo ya habíamos mencionado que el EEG ictal en estos pacientes presentaba una descarga inicial en vértex, seguida de una actividad difusa de atenuación paroxística de la amplitud o una actividad de baja amplitud a 10-11 Hz<sup>94</sup>. Por otra parte enfatizamos que la cirugía de la epilepsia debería ser considerada en estos pacientes.

En la mayoría de los casos la epilepsia es una

condición neurológica que tiene un buen pronóstico. Aproximadamente el 80% de las epilepsias pueden ser controladas con DAEs y en más del 60% de todos los casos las crisis remiten permanentemente<sup>95,96,97</sup>. Aproximadamente el 20% restante de pacientes son variablemente resistentes al tratamiento y a menudo son denominados como "refractarios". En estos casos las crisis epilépticas persisten a pesar del uso adecuado de DAEs y de la instrumentación correcta de procedimientos diagnósticos. La refractariedad es más común en pacientes con retardo mental, déficit neurológico o ambos y generalmente en pacientes con lesión cerebral estructural.

Los casos de epilepsia de difícil control o verdaderamente incontrolables son desafortunadamente comunes en la infancia. El carácter refractario de una epilepsia puede ser determinado cuando se encuentra uno o más de los siguientes factores: 1) Edad de comienzo precoz; 2) Daño cerebral estructural (retardo mental, déficit neurológico); 3) Tipos de crisis (tónicas, atónicas, espasmos infantiles); 4) Múltiples tipos de crisis; 5) Alta frecuencia de crisis y agrupadas (en *clusters*); 6) Epilepsia de evolución prolongada; 7) Anormalidades electroencefalográficas del ritmo basal, y 8) Situación psicosocial y/o socioeconómica desfavorable.

Sesenta y siete (63%) pacientes de nuestra serie se encuentran libres de crisis luego de un tiempo promedio de seguimiento de 10 años y 39 pacientes (37%) tienen crisis epilépticas refractarias al tratamiento con DAEs. En este sentido, la refractariedad se observó en 26 pacientes con etiología prenatal y en 9 casos con etiología perinatal. Por otro lado, la presencia de lesiones cerebrales extensas, la edad precoz de inicio de las crisis y el retardo mental severo fueron más evidentes en los 35 pacientes con epilepsias refractarias. Las principales causas asociadas a refractariedad a DAEs de nuestra serie fueron: hemimegalencefalías, porencefalias de origen prenatal o perinatal, y otras MDC con marcada extensión hemisféricas. La presencia de descargas electroencefalográficas difusas o multifocales también fueron un marcador de mal pronóstico en nuestros pacientes, con la excepción del cuadro electroclínico peculiar observado en los casos asociados a PMG unilateral que tuvo una evolución favorable en la mayoría de los pacientes. Gaggero y col en 2001 describieron los factores predictivos en la evolución de la epilepsia asociada con hemiparesia infantil en 34 casos<sup>37</sup>. En este estudio el curso de la enfermedad fue evaluado desde el tiempo de diagnóstico de la epilepsia y el final del período de seguimiento y se diferenciaron los casos con farmacoresistencia severa de aquellos con favorable pronóstico. Once casos (32%) tuvieron epilepsia severa evolucionado hacia la farmacoresistencia y la duración de la epilepsia fue



siempre superior a los 8 años. Veintitrés casos (68%) evolucionaron a la remisión (7 con epilepsia severa y 16 con epilepsia leve) y la duración de la epilepsia fue corta (2-7 años), con remisión completa a los 12 años. Los factores pronósticos asociados con farmacoresistencia incluyeron causas no vasculares, lesiones corticales, crisis frecuentes y de diferentes tipos durante los dos primeros años de epilepsia. En estos pacientes debería considerarse el tratamiento quirúrgico.

## CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

En síntesis, presentamos una serie de 133 pacientes con hemiparesia congénita en la cual las etiologías más frecuentes fueron las prenatales. La PMG unilateral fue la causa más común.

La epilepsia fue diagnosticada en el 80% de los casos y las crisis focales motoras con o sin generalización secundaria fueron el tipo de crisis más frecuente. Las crisis fueron refractarias a DAEs en 36% de los casos. Los factores predictivos de mal pronóstico más importantes en estos pacientes fueron: hemiparesia y espasticidad severas, retardo mental severo, edad precoz de comienzo de las crisis epilépticas, alta frecuencia de crisis y la presencia de lesiones corticales extensas en las neuroimágenes. La identificación precoz de estos factores deberían ser considerados en niños con hemiparesia congénita y epilepsia debido a que podrían ser buenos candidatos a la cirugía de la epilepsia. Los niños con hemimegalencefalia, lesiones porencefálicas unilaterales extensas con o sin crisis de sobresalto constituyen un grupo de pacientes con hemiparesia congénita y epilepsias refractarias que podrían beneficiarse con la cirugía de la epilepsia.

La SBS fue un hallazgo frecuente en los pacientes con PMG. Los 3 casos de porencefalia asociada a PMG también desarrollaron epilepsia con SBS. Nosotros pensamos que este fenómeno es debido a la MDC y no a la lesión clástica. En este sentido, consideramos que el cuadro de status de mioclonus negativo epiléptico con descargas de espigas bilaterales de alta frecuencia o POCS y evolución favorable, constituye un cuadro distintivo electroclínico en pacientes con hemiparesia congénita asociada a PMG. Por otra parte, a pesar que los pacientes con epilepsia asociadas con MDC a menudo son refractarias a DAEs, la mayoría de estos pacientes tuvieron buena evolución después de la adolescencia. A pesar que la PMG y EQS son consideradas como trastornos de la organización cortical no observamos la aparición de la SBS en pacientes con EQS.

Los avances en las técnicas de la RNM nos han permitido identificar con mayor precisión las MDC que con los estudios tomográficos. Por lo tanto

consideramos imprescindible su realización en pacientes con hemiparesia congénita.

Por otra parte, es necesario un diagnóstico preciso de los distintos síndromes epilépticos y cuadros electroclínicos peculiares para optimizar el abordaje terapéutico de niños con hemiparesia congénita y epilepsia.

## Agradecimiento

A los Dres Roberto Caraballo, Soledad Monges, Silvina Sánchez y Natalio Fejerman quienes colaboraron en las etapas iniciales de la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Lorente I., Bugie C. En: Fejerman N. Fernandez Alvarez E. Editores. 2º Edición. Buenos Aires Editorial Médica Panamericana. 1997. Parálisis cerebral. pp 258-72.
2. Aicardi J. and Bax M. Cerebral palsy. In: Aicardi J. editor. *Diseases of the Nervous System in Childhood. Clinics in Developmental Medicine* N° 115/118. London; Mac Keith Press, p 330-374.
3. Hagberg B, Hagberg O, Olow L. The changing panorama of the Cerebral Palsy in Sweeden 1954-1970. *Acta Paediatrica Scandinava* 1975a; 64:187-92.
4. Hagberg B, Hagberg O, Olow L. The changing panorama of the Cerebral Palsy in Sweeden 1954-1970 II. *Acta Paediatrica Scandinava* 1975b; 64:193-200.
5. Hagberg B, Hagberg O, Olow L, Wendt L. The changing panorama of the Cerebral Palsy in Sweeden: VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatrica* 1996; 85:954-60.
6. Little WS. On the influence of abnormal labor, premature birth and asphyxia neonatorum on the mental and physical conditions of the child, specially in relation to deformities. *Trans London Obstet Soc* 1962; 3:293.
7. Courville CB. *Birth and Brain Damage*. 1971; Pasadena MF.
8. Towbin A. Central Nervous System damage in the human fetus and newborn infant. *Amer J Dir Child* 1970;119-29.
9. Jones EL, Smith WT. Hypoglycemic brain damage in the neonatal rat in "Brain Hypoxia". *Clin Dev Med* 1971; 39/40: 231.
10. Hensleigh P., Fainstat T., Spencer R. Perinatal events and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1986;154: 978-81.
11. Minear W. "A classification of cerebral palsy.". *Pediatrics*. 1956; 18: 841-52
12. Ingram T. *Paediatric Aspects of Cerebral Palsy*. Edimburg: Churchill- Livingstone. 1964.
13. Ingram T. *The neurology of cerebral palsy*. *Arch Dis Child*. 1966; 337- 57.
14. Lesnie IA, *Follow-up Study of Hypotonic forms of Cerebral Palsy*. *Brain Dev* 1979; 1: 87-90.
15. Perlstein MA, Hood PN. *Infantile Spastic Hemiplegia*. *Incidencie Pediatrics* 1954; 14:436-41.
16. Tizard JPM, Paine RS, Crotters B. *Disturbances of sensation in children with hemiplegia*. *Journal of the American Medical Association* 1954;155:628-32.
17. Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson SA. *Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study*. *Epilepsia* 1991; 32:690-97.
18. Aksu E. *Nature and prognosis of seizures in patients with cerebral palsy*. *Dev Med Child Neurol*. 1990; 32: 661-68.
19. Hadjipanayis A., Hadjichristodoulou C., Youroukos S. *Epilepsy in patients with cerebral palsy*. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 39: 659-63.
20. Aicardi J. *Epilepsy in Brain-injured children*. *Dev Med Child Neurol*. 1990;32: 191-202.
21. Sussova J, Seild Z, Faber J. *Hemiparetic forms of cerebral palsy in relation to epilepsy and mental retardation*. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32:792-95.
22. Uvebrant p. *Hemiplegic cerebral palsy: aetiology and outcome*. *Acta Paediatrica Escandinavica*. 1988; 77: (Supl.) 5-100.
23. Goutieres F., Challamel M, Aicardi J., Gilly R. *Les hémiplegies congénitales: semiologie, etiologie et pronostic*. *Arch Franç Ped*. 1972; 29: 839-851.

24. Roger J., Bureau M., Dravet C., Dalla Bernardina B. Tassinari C., Revol M., Challengel M et Taillandier P. Les hémiplegies cérébrales infantiles. Les données EEG et les manifestations épileptiques en relation avec l'hémiplegie cérébrale infantile. *Rev EEG Neurophysiol.* 1972; 2,1, 5-28.
25. Colamaria V., Zamponi N., Piattella L., Sgro M., Zanetti R., Grimau Merino R., Zullini E., Fontana E., Caudana R., Dalla Bernardina B. Emiplegia congenita ed epilepsia: L'importanza dei disturbi dell'architettura corticale. *Minerva Pediatrica.* 1991. Vol 43 N° 3: 193-201.
26. Mrabet A., Boutera M., Gouider R. Epilepsy and cerebral palsy. *Epilepsia.* 1993; 34 (suppl):19.
27. Crothers B, Paine RS. The natural history of cerebral palsy. *Classics in Developmental Medicine.* N° 2.London: Mac Keith Press (1988).
28. Nelson KB, Swaiman KF, Russman BS. Cerebral palsy. En:Swaiman KF ed. *Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 2<sup>nd</sup> ed. St Louis: Mobsby,1994:471-82.
29. Wiklund L., Uvebrant P, Flodnir K. Computed Tomography as an adjunct in etiological analysis of hemiplegic cerebral palsy: children born at term. *Neuropediatrics.* 1991; 22:121-8.
30. Commission on classification and terminology of the international league against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
31. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
32. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803.
33. Forsgren L, Edvinsson S, Blomquist HK, Heijbel, Sidenval R. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res* 1990;6:234-48.
34. Goulden KJ, Shinnar S, Koller H, Katz M, Richardson AR. Epilepsy in children with mental retardation: a cohort study. *Epilepsia* 1991;32:690-7.
35. Steffenburg U, Hagberg G, Viggedal G, Kyllerman M. Active epilepsy in mentally retarded children. I. Prevalence and additional neuroimpairments. *Acta Paediatr* 1995;84:1147-52.
36. Airaksinen E, Matilainen R, Mononen T, Mustoneen K, Partanen J, Jokela V, Halonen P. A population-based study on epilepsy in mentally retarded children. *Epilepsia* 2000;41:1214-20.
37. Gaggero R, Devescovi R, Zaccone A, Ravera G. Epilepsy associated with infantile hemiparesis: predictors of long term evolution. *Brain Dev* 2001;23:12-7.
38. Cersósimo R., Caraballo R., Galicchio S., Fejerman N. Cerebral palsy and epilepsy. *Epilepsia*, 2001 May;42 Suppl 2:141.
39. Barcovich J. Magnetic resonance imaging role in the understanding of cerebral malformations. *Brain Dev*, 2002; 24:2-12.
40. Beckung E, Hagberg G. Correlation between ICIDU handicap code and Gross Motor Function Classification System in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:669-73.
41. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy I: correlation with gestational age at birth. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:363-68.
42. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. MRI findings in patients with spastic cerebral palsy II: correlation with type of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:369-72.
43. Okumura A, Hayakawa F, Kato T, Kuno K, Watanabe K. Epilepsy in patients with spastic cerebral palsy: correlation with MRI findings at 5 years of age. *Brain Dev* 1999; 21: 540-43.
44. Barkovich AJ., Gressens P., Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR.*1992; 13: 423-46.
45. Barkovich AJ., Kuzniecky R., Dobyns W., Jackson G., Becker L., Evral P. A classification Scheme for Malformations of Cortical Development. *Neuropediatrics.* 1996;27: 59-63.
46. Kuzniecky R, Barcovich J. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev.* 2001;23:2-11.
47. Barkovich AJ., Gressens P., Evrard P. Formation, maturation and disorders of brain neocortex. *AJNR.*1992; 13: 423-46.
48. Yakolev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies. A study of congenital clefts in the cerebral mantle. I. Clefts with fused lips. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 116-130.
49. Yakolev PI, Wadsworth RC. Schizencephalies. A study of congenital clefts in the cerebral mantle. II. Clefts with hydrocephalus and lips separated. *J Neuropathol Exp Neurol* 1946; 5:169-206.
50. Bird CR, Gilles FH. Type I Schizencephaly: CT and Neuropathologic findings. *AJNR* 1987;8:451-454.
51. Barkovich A., Chuang S., Norman D. (1987). MR of neuronal migration anomalies. *AJNR*;8:1009-1017.
52. Barkovich AJ. Magnetic Resonance Imaging of lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, hemimegalencephaly and band heterotopia. En: Guerrini R., Canapicchi R., Zifkin B., Andermann F., Roger J. and Pfanner P. (Eds). *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy.* Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia; 1996: 115-129.
53. Barth PGJ Valk J, Kalsbeek GLJ Blom A. Organoid nevus syndrome (linear nevus sebaceus of Jadasshn):clinical and radiological study of a case. *Neuropediatric* 1977;8:418-28.
54. Vigeveno F, Aicardi J Lini M, Pasquinelli A.La sindrome del nevo sebaceo lineare: presentazione di una casistica multicentrica. *Boll Lega It Epil* 1984;45/46:59-63.
55. Clancy RR, Kurtz MB, Baker D Sladky J TJ HonigPJ, Younkin DP. Neurologic manifestations of the organoid nevus syndrome. *Arch Neurol*1985;42:236-40.
56. Sarwar M Shafer ME. Brain manifestations in nevus sebaceus syndrome: an MR study. *J ComputAssistTomogr* 1988;12:338-40.
57. Hager BC, Dyme IZ, Guertjn SRJ Tyler RJ, Tryciecky EW, Fratkin JD. Linear nevus sebaceus syndrome: megalencephaly and heterotopic gray matter. *Pediatr Neurol*1991 ;7:45-9.
58. Pavone L, Cotarolo P, Rizzo R et al. Epidermal nevus syndrome: a neurology variant with hemimegalencephaly gyral malformation mental retardation, seizures, and facial hemihypertrophy. *Neurology* 1991 ;41 :266-71.
59. Matsubara OJ Tanaka M, Ida T, Okeda R. Hemimegalencephaly with hemihypertrophy (Klippel Trenaunay Weber syndrome). *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1983;400: 155-62.
60. Cheruy M, Heller FR. An unusual variant of Klippel Trenaunay syndrome: association of total hemihypertrophy, hemimegalencephaly and bilateral extremity enlargement (case report). *Acta Chir Belg* 1987;87:73-6.
61. Antar B, Yalaz K, Erzen C. Klippel Trenaunay Weber Syndrome: a case with cerebral and cerebellar hemihypertrophy. *Neuroradiology* 1988;30:360.
62. Peserico A, Battistella PAJ Bertoli P, Drigo P. Unilateral hypomelanosis of Ito with hemimegalencephaly. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:446-7.
63. Cusmai R, Curatolo P, Mangano S Cheminal R; Echenne B. Hemimegalencephaly and neurofibromatosis. *Neuropediatrics* 1990;21: 179-82.
64. Fusco L, Ferracuti S, Fariello G, Manfredi M, Vigeveno. Hemimegalencephaly and normal intellectual development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 1992; 55:720-22.
65. Wallace S. Epilepsy in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:713-7.
66. Vigeveno F, Fusco L, Granata T, Fariello G, Di Rocco C, Cusmai. Hemimegalencephaly: clinical and EEG characteristics. En: Guerrini R., Canapicchi R., Zifkin B., Andermann F., Roger J. and Pfanner P. eds. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy.* Philadelphia. Lippincott Raven Publishers. 1996; 285-94.
67. Andermann F., Olivier A., Melanson D., Robitaille Y. Epilepsy due to focal cortical dysplasia with macrogyria and the forme fruste of tuberous sclerosis: A study of 15 patients. En: Wolf P, Dam M, Janz D., Driefuss F. eds. *Advances in epileptology: The 16<sup>th</sup> Epilepsy International Symposium.* New York: Raven Press (1987), 35-38.
68. Caraballo R., Kochen S., Cersósimo R., Fejerman N. Unilateral pachygyria with congenital hemiplegia and peculiar type of epilepsy (Abstract). *Pediatric Neurology.*1992; 8,5: 398.
69. Caraballo R., Cersósimo R.,Fejerman N. Un tipo particular de epilepsia en pacientes con hemiparesia congenita asociada a polimicrogyria o paquigiria unilateral. *Rev Neurol (Barc).* 1997; 25(143): 1058-63.
70. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with congenital hemiparesis associated with unilateral polymicrogyria. *Epilepsia* 1999, 40(7):865-879).
71. Guerrini R., Dravet M., Genton M., Roger J. Rubboli G., Tassinari C. Epileptic Negative Myoclonus. *Neurology.* 1993; 43: 1078-83.
72. Dalla Bernardina B., Fontana E., Sgro V. et al. Generalized or partial atonic seizures -inhibitory seizures- in children with partial epilepsies (Abstract). *EEG Clin Neurophysiol.* 1990; 75:531.
73. Dravet CH.; Guerrini R., Mancini J. et al. Different outcomes of epilepsy due to cortical dysplastic lesions. En: Guerrini R., Canapicchi R., Zifkin B., Andermann F., Roger J. and Pfanner P. eds. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy.* Philadelphia. Lippincott Raven Publishers. 1996; 323-8.

74. Cieuta C.; Guerrini R.; Ferrari S., Dulac O. Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia. In: Guerrini R., Canapicchi R., Zifkin B., Andermann F., Roger J. and Pfanner P. eds. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1996; 337-44.
75. Taylor D., Falconer M., Bruton C., Corsellis J. Focal dysplasia of the cortex in epilepsy. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34: 360-87.
76. Palmi A., Andermann F., Olivier A., Tampieri D., Robitaille Y. Focal Neuronal Migration disorders and intractable partial epilepsy: Study of 30 patients. *Ann Neurol*. 1991; 30: 741-9.
77. Palmi A., Andermann F., Olivier A., Tampieri D., Robitaille Y. Focal Neuronal Migrations Disorders and Intractable Partial Epilepsy: Results of surgical treatment. *Ann Neurol*. 1991; 30: 750-7.
78. Hirabayashi S., Binnie CD., Janota Y., Polkey C. Surgical treatment of epilepsy due to cortical dysplasia: clinical and EEG findings. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*. 1993; 56: 765-70.
79. Guerrini R., Dravet Ch.; Raybaud C. et al. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: Electroclinic, morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol*. 1993; 34: 706-8.
80. Caraballo R., Fontana E., Micheliza B. et al. Carbamazepina, assenze atipiche crisi atoniche e stato di PO continua del sonno (POCS). *Boll lega It Epil*. 1989; 66/67: 379-81.
81. Carter Snead O., Lynn C. Hosey. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med*. 1985; 313: 916-21.
82. Oguni H, Uehara T, Tnaka T, Sunahara M, Hara M, Osawa M. Dramatic effect of ethosuximide on epileptic negative myoclonus: implications for the neurophysiological mechanism. *Neuropediatrics*. 1998;29:29-34.
83. Capovilla G, Beccaria F, Veggiotti P, Rubboli G, Meletti S, Tassinari CA. Ethosuximide is effective in the treatment of epileptic negative myoclonus in childhood partial epilepsy. *J Child Neurol*. 1999;14: 395-400.
84. Guerrini R., Dravet C., Bureau M. et al. Difusse and Localized Dysplasias of cortex Clinical Presentation, Outcome, and Proposal for Morphologic MRI Classification Based on a Study of 90 Patients. In: Guerrini R., Canapicchi Zifkin B., Andermann F., Roger J., and Pfanner P. eds. *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1996; 255-70.
85. Guerrini R., Pammeggiani M., Bureau M. et al. Localized Cortical Dysplasia: Good Seizure Outcome After Sleep-Related Electrical Status Epilepticus. In: Guerrini R., Canapicchi R., Zifkin B., Andermann F., Roger J., and Pfanner P. eds. *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1996; 329-36.
86. Aicardi J. Epilepsies Characterized by Simple Partial Seizures. In: Aicardi J. Ed. *Epilepsy in Children*. 2nd Edition. New York. Raven Press, 1994; 130-64.
87. Ferrie C, Jackson G, Giannakodimos S, Panayiotopoulos C. Posterior agyria-pachygyria with polymicrogyria: Evidence for an inherited neuronal migration disorder. *Neurology* 1995; 45: 150-153.
88. Yoshimura K, Hamada F, Tomoda T, Wakiguchi H, Kurashige T. Focal pachy-polymicrogyria in three siblings. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 435-438.
89. Bartolomei F, Gavaret M, Dravet Ch, Guerrini R. Familial epilepsy with unilateral and bilateral malformations of cortical development. *Epilepsia* 1999; 40: 47-51.
90. Caraballo R, Cersósimo R, Mazza E, Fejerman N. Focal polymicrogyria in mother and son. *Brain Dev* 2000; 22:336-339.
91. Cersósimo R., Caraballo R., Espeche A., Fejerman N. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria or schizencephaly and epilepsy *Epilepsia*, 2001;42 2:83.
92. Oguni H., Hayashi K., Usui N. et al. Startle epilepsy with infantile hemiplegia: report of two cases improved by surgery. *Epilepsia*. 1998; 1: 93-98.
93. Chauvel P, Lamarche M, Pumain R. Central seizures induced by proprioceptive afferents: an experimental study in the monkey. In: Meldrum BS, Marsden CD, eds. *Advances in Neurology*, Vol 10. New York: Raven Press, 1975, 129-132.
94. Caraballo R., Amartino H., Arroyo H., Semprino M., Cachia P., Cersósimo R., Fejerman N. Startle epilepsy and hemiparetic cerebral palsy. *Epilepsia*, 2001;42 2:85.
95. Aicardi J.(1988). Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Dev Med & Child Neurol*, 30:429-440.
96. Aicardi J, Shorvon S. Intractable Epilepsy. In: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Eds. J. Engel, and A. Pedley. Lippincott-Raven Publifcers, Philadelphia. 1997; 1325 - 1331.
97. Sander JWAS. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1988; 34:1007.