

Pediatria práctica

Canalopatías en Neurología: Síndromes epilépticos idiopáticos

Channelopathies in Neurology: Idiopathic epileptic syndromes

Dres. Jorge Grippo* y Tomás M. Grippo**

INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos desempeñan importantes funciones en la generación y el control de la excitabilidad neuronal.¹

Los defectos genéticos de esos canales se asocian a diferentes formas de epilepsias idiopáticas dependientes de la edad pediátrica; habitualmente, presentan un curso benigno.²⁻⁴

Las epilepsias parciales o generalizadas que dependen de las modificaciones de los canales iónicos en sus características clínicas y electroencefalográficas se manifiestan, con frecuencia o exclusivamente, durante el sueño nocturno, un proceso activo (no-REM/REM) en el cual variados sistemas moleculares establecen un equilibrio dinámico.^{1,5}

Las epilepsias estructurales o secuelas poseen evoluciones variables que dependen de las lesiones o enfermedades que las originan.

En esta revisión describimos algunas formas de epilepsias de origen idiopático dependientes de la edad, de carácter habitualmente nocturno, y cuyas relaciones génicas con mutaciones de determinados canales iónicos se han determinado.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA

Esta forma benigna de epilepsia se presenta hacia los 4-36 meses de vida.^{5,6}

Los ataques son masivos en el eje corporal y extremidades, con extensión de brazos y flexión de miembros inferiores y caída de la cabeza. Las crisis duran 1-3 seg y se presentan en salvos de alrededor de 10 seg, sin pérdida de la conciencia. Se registran antecedentes familiares de epilepsia y convulsiones febriles. Se ha descrito una forma de epilepsia mioclónica familiar de la infancia temprana (1-5 años), de similares carac-

terísticas, con incidencia familiar del 20% y predominio de epilepsias generalizadas primarias.⁷

Aún no se ha identificado el gen que las origina.

Se destaca su vinculación con etapas del sueño nocturno. El EEG interictal puede ser normal. Las descargas paroxísticas de ondas lentas se exacerban en la somnolencia y en las etapas iniciales del sueño lento (no-REM); desaparecen gradualmente cuando se profundiza el sueño (etapas III-IV).

EPILEPSIA AUSENCIA DE LA INFANCIA

Esta forma representa el 8% de las epilepsias en edad escolar, con predominio del sexo femenino; habitualmente, existen antecedentes familiares de epilepsia.

Se describen tres formas clínicas:

- EA 1. Las crisis de ausencia se asocian a convulsiones tónico-clónicas generalizadas. El gen alterado se presenta en el cromosoma 8q24.
- EA 2. Las ausencias se acompañan de convulsiones febriles. En este tipo de crisis existen mutaciones del gen GABARG 2 (receptor GABA) y del canal de Na, SCN1B sobre la banda del cromosoma 5q31.1.^{4,8}

La epilepsia ausencia y del lóbulo temporal en asociación con convulsiones febriles pueden ser la resultante de al menos dos genes sobre 3p y 18 p.¹¹

- EA 3. Los pacientes presentan ausencias combinadas con convulsiones tónico-clónicas generalizadas. En esta forma existen mutaciones de genes vinculadas al canal de Cl CLCN2, ubicado en el cromosoma 3q26 y del canal de Ca CACNA1H, gen tipo I codificado en el alfa-III Cav2.^{9,10}

* Hospital Alemán.
Departamento
de Pediatría.

** The New York Eye
and Ear Infirmary.

Correspondencia:
grippo@fibertel.com.ar

En la epilepsia ausencia el EEG de base es normal con aparición de paroxismos de espigas-onda lentas, con epicentro en las regiones fronto-centrales. Estas descargas se acentúan durante el sueño no REM.

Los pacientes sin remisión de las crisis (44%) evolucionan hacia otra forma de epilepsia generalizada (mioclónica juvenil).

EPILEPSIA AUSENCIA JUVENIL

Esta forma de epilepsia se manifiesta hacia los 10-12 años de edad, con crisis menos frecuentes que la forma que aparece en edades tempranas. Los ataques son de mayor duración y se asocian a fenómenos motores de carácter repulsivo.¹²

Las crisis generalizadas ocurren al despertar del sueño nocturno.

En esta epilepsia se ha demostrado una mutación del gen cainato-glutamato GRIK 1.¹²

El ritmo basal del EEG es normal. En el 80%, los paroxismos se destacan en la etapa REM del despertar. Existe mayor sensibilidad durante la hiperventilación y la privación del sueño, que favorecen la aparición de descargas paroxísticas generalizadas.

EPILEPSIA PARCIAL BENIGNA CON ESPIGAS CENTRO-TEMPORALES

Esta epilepsia de carácter idiopático es dependiente de la edad y de localización topográfica funcional en las áreas temporales. Corresponde al 6-16% de todas las formas de epilepsia en la infancia y adolescencia.^{5,13}

Las crisis son de breve duración, con localización hemifacial y tónico-clónicas, y síntomas focales somatosensoriales en las mucosas, lengua, mejillas, acompañados de abundante salivación. En las crisis focales hay detención del habla con preservación de la conciencia. Es frecuente la asociación con ataques tónico-clónicos generalizados y, ocasionalmente, puede evolucionar a status epilepticus.

Los episodios aparecen con predominio durante el sueño nocturno y pueden variar en su expresión clínica:

1. Crisis hemifaciales breves y detención del habla sin compromiso de la conciencia.
2. Cuadro semejante al anterior, acompañado de ruidos guturales, fonatorios, pérdida de la conciencia y cuyo episodio finaliza con vómitos.
3. Ataques focales similares a los descriptos asociados a ataques tónico-clónicos generalizados.

Las diversas formas de episodios aparecen durante el sueño (51-80%) y en menor proporción durante la vigilia. Finalizado el ataque, los pacientes refieren cefaleas o crisis de migraña.

Esta forma de epilepsia es genética, autosómica

dominante, con penetración dependiente de la edad. Hay codificación génica en el cromosoma 15q14.

En los registros electroencefalográficos aparecen descargas unilaterales o bilaterales en forma de brotes de espigas de mayor amplitud, generalmente con latencias variables entre las ondas agudas focalizadas en áreas centro-temporales. Estas descargas se activan especialmente durante la somnolencia y el sueño. En el 30% de los pacientes aparecen exclusivamente durante el sueño nocturno.

EPILEPSIA PARCIAL OCCIPITAL BENIGNA

En este síndrome se describen dos formas clínico-electroencefalográficas.

Tipo 1 (temprana): Es una forma de epilepsia de comienzo en la primera infancia, hacia los 3-6 años de edad, con predominio de síntomas neurovegetativos (epilepsia autosómica). Se manifiesta con desviación tónica de los ojos, la cabeza y el cuello y con vómitos. Hay compromiso de la conciencia.

Las crisis son de aparición nocturna¹⁴ con sintomatología del sistema neurovegetativo: cambios de coloración de la piel, midriasis, sialorrea, incontinencia urinaria y otros fenómenos autonómicos: crisis sincopales, cardiorrespiratorias, disregulación térmica.

Al inicio de los ataques, los niños se quejan de cefaleas, hay detención del habla y aparecen espasmos faciales y síntomas visuales (alucinaciones).

El estado epiléptico es infrecuente. Algunos pacientes presentan un único ataque y es excepcional que padezcan más de diez episodios en toda la evolución del proceso. El locus génico no ha sido descrito, pero existen antecedentes familiares de epilepsia y convulsiones febriles.

En los EEG aparecen descargas paroxísticas multifocales, a predominio en las áreas posteriores. En un tercio de los pacientes no se observan espigas focales occipitales.

Durante el registro, al producirse la apertura palpebral en la oscuridad se acentúan las descargas paroxísticas. Esta forma temprana de epilepsia evoluciona mejor que la de presentación tardía.

Tipo 2 (tardía): Aparece alrededor de los ocho años de edad y es menos frecuente,¹³ con presencia dominante en la vigilia.

Los síntomas más característicos corresponden a sintomatología visual: amaurosis, alucinaciones, micropsias, metamorfosis. También aparecen trastornos en el habla (disfasia) y hemiclónias, disestesias y automatismos motores, asociados a cefaleas y episodios de migraña.

Existen antecedentes familiares de epilepsia y migrañas.

En los EEG el ritmo de base es normal con irrupción de paroxismos de espigas-ondas lentas, de gran amplitud, en las regiones occipitales, de ubicación unilateral o bilateral. Las descargas se atenúan mediante la apertura palpebral y reaparecen al cerrarse los ojos.

La eliminación de la fijación visual (sensibilidad fijación -off) inducen descargas en el EEG.

Las crisis remiten a los 2-5 años de su inicio en el 50-60% de los pacientes.

EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL NOCTURNA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Se caracteriza por ataques motores agrupados, de duración variable (entre segundos y 5 min) durante el sueño nocturno. La sintomatología varía desde un despertar abrupto hasta actividad motora tónica o distónica e hiperquinesia con movimientos extraños: deambulación errática, movimientos de ciclista o pélvicos, balismo. Algunos pacientes experimentan miedo, vértigos y sensación de caída o de ser empujados. También suelen presentarse vocalizaciones, hiperventilación, clonías e, incluso, generalización secundaria del episodio epiléptico, con incontinencia urinaria. Durante los episodios es habitual la preservación de la conciencia.

Los síntomas se manifiestan en las primeras dos décadas de la vida, alrededor de los diez años.

Esta epilepsia es de tratamiento prolongado (crónico).

Se han descrito alteraciones sutiles de las funciones corticales, pero el intelecto no es afectado ni existe sintomatología neurológica fuera de los episodios.

Esta forma de epilepsia idiopática es de carácter autosómico dominante y habitualmente se registra al menos un familiar afectado. Sólo el 5% de los casos carecen de antecedentes de epilepsia familiar.

El EEG interictal no registra alteraciones significativas: existen algunas ondas agudas en áreas anteriores. Los exámenes por imágenes son normales.

Este síndrome se asocia a variaciones en los receptores colinérgicos nicotínicos de las subunidades alfa 4 y beta 2.

En algunas familias, el gen es codificado en el cromosoma 15q24 y genes que codifican las subunidades alfa 5 y beta 4 de los canales iónicos CHRNA 3, CHRNA 5 y CHRNB 4. El locus cromosómico del gen CHRNA 2 es en el cromosoma 8p21, el correspondiente al gen CHRNA 4 a los cromosomas 20q13. y 2 q13.3. El locus del gen CHRNB 2 se ubica en el cromosoma 1q21.¹⁶⁻¹⁸

La penetración genética de este síndrome es del 70%.

En el diagnóstico diferencial se incluyen las parasomnias: despertares periódicos, pesadillas, terrores nocturnos, sonambulismo. También deben considerarse la neurosis de conversión o las crisis respiratorias (broncospasmos). Existen movimientos anormales nocturnos que es necesario distinguir: disquinesias familiares de tipo coreo-atetosis, distonía paroxística, coreo-atetosis quinesigénica paroxística, trastornos periódicos de los movimientos de las extremidades (mioclonus nocturno) y el síndrome de las piernas inquietas. Existen alteraciones del sueño que merecen diferenciarse. También se incluyen otras formas de epilepsia (familiar de focos variables).

SÍNDROME EPILÉPTICO DE ESPIGA-ONDA LENTA DURANTE EL SUEÑO (NO-REM)

Este síndrome resulta de la asociación de varios tipos de crisis, parciales o generalizadas, que ocurren durante el sueño. Los pacientes presentan ausencias atípicas al despertar y durante la vigilia, con características de ausencias con crisis tónicas.

Esta forma de epilepsia es dependiente de la edad (1-10 años), con predominio hacia los 4-5 años. Los ataques pueden ser motores, generalmente unilaterales, parciales o generalizados tónico-clónicos, con presentación más frecuente durante el sueño nocturno.¹⁹

Los EEG se caracterizan por espigas-ondas lentas durante el inicio del sueño que persisten durante las etapas no-REM y desaparecen en el período REM. Durante los registros electroencefalográficos no se modifica la organización cíclica del sueño.²⁰ Las descargas desaparecen con la edad, y las crisis tienen un curso benigno. No obstante esta evolución clínico-electroencefalográfica favorable, el pronóstico general es malo por la presencia de trastornos neuropsicológicos con disminución del CI. Los niños presentan dificultades en el rendimiento escolar, reducción del desarrollo del lenguaje, trastornos temporo-espaciales, de la memoria y en la atención con hiperquinesia asociada. Estas alteraciones limitan la comunicación psicosocial.

Los diagnósticos diferenciales incluyen: los síndromes de Lennox-Gastaut, de Landau-Kleffner (afasia epiléptica adquirida), ambos de mal pronóstico, y aquellos de evolución favorable, como las epilepsias parciales benignas con espigas centro-temporales y las denominadas parciales atípicas.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) representa el 4,3-10,7% de todas las epilepsias, con similar distribución en ambos sexos.

Los ataques aparecen alrededor de los 12-18 años de edad (80%) y se manifiestan por sacudidas mioclónicas, especialmente al despertar. Son simétricas, breves, y los movimientos varían en amplitud y frecuencia sin alterar la conciencia. Es frecuente en la práctica médica que los adolescentes no refieran estos episodios hasta que aparecen crisis propulsivas o convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que suelen acompañarse de episodios de ausencias. Las manifestaciones clínicas y la edad de presentación facilitan el diagnóstico. Esta forma de epilepsia no compromete las funciones cognitivas y responde favorablemente a diversas drogas anticonvulsivas, a pesar de que el tratamiento es prolongado (crónico) y fármaco-dependiente.²¹ Se trata de una epilepsia sensible a la privación del sueño reparador, a factores emocionales, a la estimulación fótica ambiental y al consumo de alcohol.¹³

En los EEG el ritmo de base es normal y las anomalías son las descargas generalizadas de ondas agudas y poliespigas que preceden a ondas lentas. Cuando predominan las ausencias, aparecen descargas de complejos de espigas-ondas lentas, con mayor sensibilidad a la fotoestimulación. Es habitual el hallazgo de signos focales bioeléctricos en áreas anteriores.

La EMJ es de origen genético, con carácter autosómico recesivo, y existen antecedentes familiares de epilepsia.

Mutaciones de genes que codifican los canales iónicos se asocian a esta forma de epilepsia dependiente de la edad. Corresponden a las unidades de los canales CACNB4 y receptores de subunidades del ácido gamma-amino-butírico (GABA) CLCN2. Los focos posibles se ubican en el cromosoma 6p12p11 (MJE1) y en el cromosoma 15 (MJE2). Algunas mutaciones génicas que codifican subunidades de receptores del GABA han sido asociadas a otras formas de epilepsias idiopáticas, y se han descrito mutaciones que codifican GABRA 1.²²⁻²⁵

DISCUSIÓN

Las epilepsias idiopáticas focales o generalizadas aparecen como consecuencia de alteraciones funcionales de los canales iónicos (canalopatías).^{20,21,24-26,30}

Su conocimiento es relevante para el pronóstico y el tratamiento farmacológico de estas afecciones (Tabla 1).

Los canales iónicos desempeñan funciones importantes en la génesis y el control de la excitabilidad neuronal y sus alteraciones son consecuencia de causas génicas.

Uno de los neurotransmisores más precoces, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), cuya acción es inhibitoria, puede estar afectado y, en consecuencia, influye a través de receptores sobre los canales ligados, dificultando el intercambio iónico de las membranas celulares. La acción inhibitoria del GABA interactúa en las redes neuronales corticales a través de sus receptores. Estos mecanismos gabaérgicos son importantes en el desarrollo de la epileptogénesis.¹

Varios síndromes epilépticos se producen por alteraciones del sistema GABA, que se caracteriza por la heterogeneidad de las estructuras moleculares.

TABLA 1. *Epilepsias y canalopatías. Monogénicas-poligénicas*

Forma	Ion/Receptor	Canal
Convulsiones:		
Neonatal familiar benigna	K	KCNQ2 KCNQ3
S. epilépticos con convulsiones febriles plus		
	Na	GABRG2 SCN1A
Epilepsia mioclónica grave	Na	SCN1A
Epilepsia generalizada con convulsiones febriles		
Epilepsia nocturna del lóbulo frontal (autos-dom)	AchR	CHRNA4 CHRNA2 Alfa1-Beta 2 AchR (modulación de Ca)
Epilepsia ausencia	Ca	CACNA1
JME		CACNB4
Epilepsia generalizada tónico-clónica y ausencia		
JME dominante	GABAA	GABRA 1
Epilepsia generalizada convulsión febril		GABRG2
Epilepsia ausencias convulsión febril		
Epilepsia idiopática generalizada	Cl	CLCN2
JME		G715E
Epilepsia juvenil ausencia		
Epilepsia ausencia infancia		
Epilepsia tónico-clónica generalizada al despertar		

res y por modulaciones de los receptores GABA A.

Entre los síndromes epilépticos con mutaciones del GABRG2 se incluye la epilepsia ausencia de la infancia y la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus.^{4,8-10,29}

En la EMJ y la epilepsia ausencia de la infancia se han considerado posibles mutaciones del GABRA 1.^{27,28}

La actividad gabaérgica inhibitoria puede ser modificada por las fluctuaciones de la progesterona y de los neuroesteroides en el ciclo ovárico, lo cual induce epilepsia catamenial.³⁰ Cambios surgidos en las subunidades de los receptores GABRA también se relacionan con epilepsias del lóbulo occipital y con algunas formas de status epilepticus. Otros síndromes epilépticos son expresiones de alteraciones funcionales de los canales de K. Algo similar sucede en las convulsiones neonatales (familiar benigna).²⁰ Los síndromes epilépticos con convulsiones febriles plus, epilepsia mioclónica grave y epilepsia generalizada con convulsiones febriles corresponden a alteraciones de los canales de Na.

Las modificaciones de los canales de Ca se vinculan con: epilepsia ausencia, EMJ^{24,28} y epilepsia generalizada tónico-clónica y ausencias. Las mutaciones de los canales de Cl permanecen ligadas también a la EMJ, epilepsia ausencia de la infancia y juvenil, y las tónico-clónicas del despertar.

Algunas formas clínicas de canalopatías epiléptógenas se relacionan con etapas del ciclo del sueño nocturno.¹³ El sueño nocturno es de origen génico y ambiental y corresponde a ritmos ultradianos de 90 minutos. Las etapas del sueño REM (caracterizado por movimientos rápidos de los ojos) y el no-REM se alternan en ciclos que se repiten 4-5 veces. En el primer tercio del sueño predomina el no-REM y en el tercio final, el estadio REM. Este último se halla más representado en la infancia.

El ciclo no-REM consta de las siguientes etapas: I, de transición entre vigilia y sueño (5-10%), luego la etapa II, de mayor duración (40-50% del total del sueño), mientras que el sueño lento de las etapas III y IV representa el 20-25%.

El sueño es un estado de inconciencia durante el cual el encéfalo responde primariamente a estímulos internos.

Las crisis epilépticas nocturnas aparecen fundamentalmente durante el sueño lento. Es demostrativa la influencia de la privación del sueño en esos ataques y en las modificaciones que aparecen en los registros electroencefalográficos.

Durante el proceso activo del sueño operan los sistemas de neurotransmisores multimodales en

equilibrio constante. En *Drosophila* (la mosca de la fruta) existe una mutación única de un gen que influye en la cantidad total del sueño. Este gen (*Shaker*) interviene sobre el canal iónico que controla el flujo de K intracelular, que influye en la actividad eléctrica de la membrana neuronal.

En los seres humanos, los canales de K intervienen en la generación del sueño lento.

La relación entre el sueño nocturno y algunas formas de episodios epilépticos pueden vincularse al equilibrio dinámico de neurotransmisores y canales iónicos con influencia en la excitabilidad de las membranas. Modificaciones del intercambio energético podrían ser factores desencadenantes de la epileptogénesis nocturna.

Es habitual que las epilepsias idiopáticas con mutaciones de los canales iónicos evolucionen favorablemente, sin afectar otras funciones cerebrales neuropsíquicas (responden al tratamiento farmacológico).

La clasificación de los síndromes epilépticos idiopáticos y el conocimiento de su fisiopatología permiten definir la forma de epilepsia y su pronóstico. En pediatría, estos conocimientos facilitan el diagnóstico que posee base clínica y electroencefalográfica. Estos datos, avalados por los progresos de los estudios moleculares (que en la práctica no es preciso realizar), permiten asesorar a las familias sobre los avances de los tratamientos y enfatizar el pronóstico benigno de estas alteraciones. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Kandel ER, Schwarz JH, Jessel TM. Principles of neural science. Nueva York: Mc Graw Hill Co; 2000.
2. Malafosse A, Genton P, Hirsch E, et al. Idiopathic generalized epilepsies; clinical, experimental and genetic aspects. Londres: John Libbey Co; 1994.
3. Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and juvenile absence epilepsy. En: Wyllie E ed. *Treatment of epilepsy. Principles and practice*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996, págs. 461-86.
4. Scheffer H, Harkin EA, Dibbens LM, et al. Neonatal epilepsy syndrome and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *Epilepsia* 2005; 46(suppl 10):41-47.
5. Wyllie E. The treatment of epilepsy. Principles and practice. Filadelfia, Londres: Lea & Febiger; 1993.
6. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. *Arch Neurol* 2005; 95:127-37.
7. Delgado-Escueta AN, Greenberg D, Weissbecker A, et al. Gene mapping in the idiopathic generalized epilepsies: Juvenil myoclonic epilepsy, childhood absence epilepsy, epilepsy with grand mal seizures and early childhood myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1990; S1 (suppl 1-3):S 19-S 29.
8. Wallace RH, Marini C, Petrov S, et al. Mutant GABA (A) receptor gamma 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28(1):49-52.
9. Liang J, Zhang Y, Wang I, et al. New variants in the CACNA1H gene identified in childhood absence epilepsy. *Neurone Lett* 2006; 406 (1-2) 27-32.

10. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J, et al. A mutation in the GABA (A) receptor alpha (1) subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 2006 59(6):983-7.
11. Nabbour R, Baulac S, Desguerre I, et al. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. *Neurology* 2007; 68:1374-1381.
12. Sander E, Hildmann T, Kretz R, et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a gluR5 kainate receptor gene (GRIK 1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997: 25.
13. Wolf P. Juvenil myoclonic epilepsy. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 2nd Ed. Londres: John Libbey, Eurotex Ltd; 1992. págs. 313-327.
14. Panayiotopoulos CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes. New Classification proposed by the International League against epilepsy. *J Child Neurol* 2000; 15 (8):548-52.
15. Gastaut H. Benign epilepsy of childhood with occipital paroxysms. En: Roger J, Dravet C Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Londres: John Libbey; 1985. págs. 159-70.
16. Scheffer IE, Bathia KP, Lópes-Cendes LE, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118:61-73.
17. Oldani N, Zucconi M, Ferini-Strambi E, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: A video-polisomnographic and genetical appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121(2):205-23.
18. Provini E, Piazzini G, Tinuper P, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy: A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain* 1999; 122(Pt69):1117-31.
19. Bureau M. A continuous spikes and waves during slow sleep. Londres: Beaumanoir ed. John Libbey & Co; 1995.
20. Tassinari A. Epilepsy with continuous spikes and waves during slow sleep in epileptic syndromes in infancy. Londres: John Libbey & Co; 1992.
21. Grippo J, Grippo TM. Epilepsia mioclónica juvenil: benigna y crónica. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(5):430-32.
22. Wallace R. Identification of a new JME gene implicates reduced apoptosis neuronal damage. *Epilepsy Curr* 2005; 5(1):11-3.
23. Susuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K, et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36 (8):842-4.
24. Krampfl K, Maljevic S, Cossette P, et al. Molecular analysis of the A322 D mutation in the GABA receptor alpha subunit causing juvenile myoclonic epilepsy. *Eur J Neurosci* 2005; 22:10-20.
25. Khosravani H, Bladen C, Parker DB, et al. Effects of Cav 3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 57(5):745-9.
26. Benarroch E. GABA receptor heterogeneity function and implications for epilepsy. *Neurology* 2007; 68. 889:612-14.
27. Grippo J, Grippo TM. Canalopatías en neurología. *Rev Neurol* 2001; 23(7):643-47.
28. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, et al. A novel potassium channel gene KCNQ2 is mutated in inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1996; 18(1):25-9.
29. Audenaert D, Schwartz E, Claeys KG, et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 2006; 67:687-90.
30. Belelli D, Lambert JJ. Neurosteroids: endogenous regulators of the GABA (A) receptor. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:565-575.