

# Neuropsicología de la epilepsia rolándica. Una revisión

David Garnica Agudelo<sup>1,2,3</sup>, Álvaro Izquierdo Bello<sup>4,5</sup>,  
Jairo Zuluaga Gómez<sup>2,6,1</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** la epilepsia rolándica (ER) o epilepsia con puntas centro-temporales (ECTS) es una de las epilepsias de la niñez más frecuentes. A lo largo de los últimos años se ha controvertido su categorización como epilepsia “benigna”. **Objetivo:** presentar una revisión teórica de las investigaciones publicadas sobre las consecuencias cognitivas y comportamentales de esta epilepsia y que tienen implicaciones en la comprensión del desarrollo neurocognitivo de los pacientes. **Método:** revisión de artículos de investigación originales, de revisión y metaanálisis publicados entre 2008 y 2018 en las bases de datos PudMed, Medline, ScienceDirect, SpringerLink, Scopus, PsycINFO, Ovid Journals, Wiley Online Library, Hindawi, Scielo, Nature y John Libbey E-rotex. Las palabras de búsqueda fueron rolandic epilepsy, benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes, cognition, neuropsychology, deficit, impairment, language, attention, memory, executive functions, electroencephalography, neuroimaging. **Resultados:** recuperación de un total de 120 artículos e inclusión de 111 publicaciones en la revisión. **Conclusión:** la evidencia de estudios de neuropsicología y neurociencia cognitiva sobre las dificultades cognitivas y comportamentales, así como los metaanálisis realizados a la fecha, indican que la ER no debe considerarse como benigna ni autolimitada. También la evidencia indica que presenta un desarrollo cognitivo caracterizado por una función intelectual normal y déficits de variable durabilidad en el lenguaje y adquisición de la lecto-escritura, conciencia fonológica, atención, memoria y funciones ejecutivas.

## Palabras clave:

Epilepsia rolándica, Epilepsia con puntas centrotemporales, Neuropsicología, Desarrollo cognitivo, Cognición.

## Correspondencia:

Universidad Nacional de Colombia,  
Bogotá D.C. Instituto de Genética,  
Maestría en Neurociencias, Calle  
53 No. 37-13, Oficina 103.  
Correo electrónico:  
drgarnicaa@unal.edu.co

<sup>1</sup> Grupo de Neurociencias, Universidad Nacional de Colombia

<sup>2</sup> Liga Central Contra la Epilepsia, Bogotá

<sup>3</sup> Laboratorio de Psicología Experimental, Facultad de Psicología, Universidad El Bosque

<sup>4</sup> Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

<sup>5</sup> Departamento de Neuropediatría, Hospital de la Misericordia, Bogotá

<sup>6</sup> Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

**ABSTRACT**

**Introduction:** rolandic epilepsy or epilepsy of childhood with centro-temporal spikes (ECTS) is one of the most common forms of pediatric epilepsies. During the last years controversy has grown about its categorization as “benign” epilepsy. **Objective:** to present a theoretical review of the published research about the cognitive and behavioral consequences of this epilepsy and that have implications in the comprehension of the neurocognitive development of the patients. **Method:** review of original research, review, and meta-analysis articles published between 2008 and 2018 in the PudMed, Medline, ScienceDirect, SpringerLink, Scopus, PsycINFO, Ovid Journals, Wiley Online Library, Hindawi, Scielo, Nature, and John Libbey Eurotext databases. The search terms were *rolandic epilepsy, benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes, cognition, neuropsychology, deficit, impairment, language, attention, memory, executive functions, electroencephalography, neuroimaging*. **Results:** a total of 120 articles were found and 111 were included in the review. **Conclusion:** the evidence from neuropsychology and cognitive neuroscience studies about the cognitive and behavioral difficulties, as well as the meta-analyses published to the date, indicate that ECTS should not be considered as benign or auto-limited. In addition, the evidence points to a cognitive development characterized by a normal intellectual function and deficits with variable durability in language, reading and writing acquisition, phonological awareness, attention, memory, and executive functions.

**Keywords:**

Rolandic epilepsy, Epilepsy of childhood with centro-temporal spikes, Neuropsychology, Cognitive development, Cognition.

**Introducción*****Epilepsia rolándica: definición y características clínicas***

La epilepsia rolándica (ER) (también epilepsia benigna de la niñez con puntas centrotemporales) es un síndrome electroclínico de la niñez <sup>(1)</sup>, de etiología idiopática y con crisis focales, incluyéndose dentro del espectro de “síndromes benignos de susceptibilidad a crisis focales” <sup>(2)</sup>. De acuerdo a la última clasificación de las epilepsias y crisis de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) <sup>(1,3,4)</sup>, el término “idiopático” se remplaza por “genético”, cambiando la etiología de la ER a genética, y el término “benigno” se remplaza por “autolimitado” o “farmacorrespondedor” y, por tanto, sobre la ER continúa el debate sobre su clasificación como epilepsia autolimitada y su naturaleza con compromisos cognitivo-comportamentales.

La ER es una de las epilepsias infantiles más frecuentes, con edad de inicio entre los 4 y 10 años en 90% de los pacientes, edad media de inicio de 7 años y una mayor frecuencia en el género masculino con una relación respecto al femenino de 3:2. La remisión de la actividad epiléptica y de las crisis ocurre entre 2 y 4 años luego del inicio y antes de los 16 años. La ER presenta crisis relacionadas con el sueño en 80% a 90% de los pacientes y aproximadamente 15% de los pacientes tienen las crisis en sueño y en vigilia, pero para cerca del 10% ocurren al despertar. La frecuencia de crisis usualmente es baja y alrededor del 10% de los casos presentan solo una crisis. Sin embargo, aproximadamente 20% de los niños tienen crisis frecuentes y pueden ocurrir varias veces por día. Solo 20 a 25% de los niños presenta más de un tipo de crisis, las cuales pueden durar entre 30 segundos y 3 minutos. Las crisis pueden presentarse con signos

orofaciales motores (contracciones de un lado de la cara con predilección por alguna comisura labial, de lengua o mandíbula, sonidos guturales), hipersalivación (sialorrea), detención del habla (por contracción de músculos orofaríngeos) y síntomas somatosensoriales (entumecimiento unilateral o parestesia de lengua, labios, mejillas). Las descargas epileptiformes interictales (IED) de la ER se caracterizan por puntas u ondas agudas localizadas en el área centrotemporal o rolándica. Estas son puntas amplias, difásicas, de alto voltaje (100-300  $\mu$ V), con un dipolo transversal, frecuentemente seguidas por una onda lenta. Es frecuente una actividad lenta y rítmica en las regiones de las puntas. Éstas pueden ocurrir aisladas o en grupos, en un hemisferio o de forma bilateral y sincrónica. Por último, pueden ocurrir en vigilia o en el sueño, y pueden difundirse a regiones cerebrales adyacentes<sup>(5,6)</sup>.

La evidencia epidemiológica de la ER es limitada, pero se ha calculado una prevalencia del 15% entre 1 y 14 años con convulsiones no febriles y una incidencia de 10-20 por cada 100.000 entre 1 y 15 años<sup>(3,9)</sup>.

En cuanto a la etiología de la ER, se considera que está determinada genéticamente según estudios con familiares que sugieren una herencia multifactorial, presumiblemente autosómica dominante, con penetrancia alta pero incompleta y por estudios que la relacionan con una mutación en cromosoma 15q14 y al gen precursor de la subunidad  $\alpha 7$  del receptor para acetilcolina ( $\alpha 7$ -AChR)<sup>(5-8,10)</sup>. Evidencia más reciente indica que existen mutaciones heterocigóticas en el gen *GRIN2A* (del cromosoma 16) en individuos con ER, epilepsia focal atípica de la niñez (AFEC), síndrome de Landau-Kleffner (LKS) y estatus epiléptico de punta onda durante sueño lento (CSWS)<sup>(11)</sup>. En un estudio de asociación del genoma completo (GWA) se encontró una relación entre discapacidad de la lectura (dislexia) y variaciones en el cromosoma 7q21 y 1q42 en familias con probandos con ER<sup>(12)</sup>. Las evaluaciones cognitivas a probandos con ER, sus hermanos y controles, indican déficits de lectura en 42% de los probandos y en 22% de los hermanos, sumado a un riesgo objetivo mayor de los últimos para presentar discapacidad de

lectura<sup>(13-15)</sup>. Por último, se reportaron dos casos de co-ocurrencia de epilepsia de ausencia infantil y ER, sugiriendo probables asociaciones genéticas que posibiliten una patofisiología común<sup>(16)</sup>.

## Metodología

En esta revisión los criterios de inclusión fueron: 1) artículos de investigación original, series de casos, capítulos de libro, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y meta-análisis; 2) investigaciones estrictamente enfocadas en la neuropsicología de la ER; 3) estudios con metodologías de evaluación neuropsicológica, neuroimagen y EEG/ERP; y 4) investigaciones relevantes para el debate del estatus benigno de la ER, sus efectos sobre la cognición y comportamiento, sus morbilidades a largo plazo y estudios posteriores a la remisión de la actividad epiléptica. Por otra parte, se excluyeron artículos correspondientes a estudios de caso y todos los publicados previamente a 2008. En consecuencia, la búsqueda bibliográfica tuvo en cuenta un rango de tiempo de 10 años, el comprendido entre 2008 y 2018. Las bases de datos consultadas fueron PubMed, Medline, ScienceDirect, SpringerLink, Scopus, PsycINFO, Ovid Journals, Wiley Online Library, Hindawi, Scielo, Nature y John Libbey Eurotext. Las palabras claves de búsqueda fueron *rolandic epilepsy, benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes, cognition, neuropsychology, deficit, impairment, language, attention, memory, executive functions, electroencephalography, neuroimaging*. El inglés fue el único idioma de búsqueda. El número total de documentos encontrados fue 120 y el número total de publicaciones analizadas e incluidas en la revisión es 111. Se descartaron 9 publicaciones al tratarse de una carta editorial, emplear metodologías de modelamiento (neurociencia computacional), limitarse a la localización de puntas-ondas en MEG y EEG, analizar la eficacia de fármacos antiepilépticos (FAE) y la frecuencia de actividad epileptiforme generalizada en el EEG.

## Estudios de electroencefalografía en epilepsia rolándica

Con electroencefalografía (EEG) se han investigado los efectos de las IED y crisis nocturnas en niños

con ER, encontrando que es probable que causen un desarrollo atípico de las redes cerebrales del lenguaje, contribuyendo a un funcionamiento menos eficiente de los procesos psicolingüísticos y a la aparición de compromisos lingüísticos (en lectura, deletreo, aprendizaje auditivo verbal, discriminación auditiva con ruido de fondo y expresión gramática)<sup>(17,18)</sup>.<sup>2</sup> Xiao *et al.*<sup>(19)</sup> y Systad *et al.*<sup>(20)</sup> presentan evidencia de una correlación significativa entre la presencia de IED nocturnas y puntas centrotemporales en regiones rolándicas, giro frontal inferior izquierdo (broca) y derecho, lóbulo parietal inferior izquierdo giro supramarginal y núcleo caudado izquierdo con un retraso en las habilidades del lenguaje (vocabulario, sintaxis, morfosintaxis, fonología, memoria de corto plazo, habilidades ortográficas y decodificación fonológica).

Los estudios con potenciales relacionados con eventos (ERPs) indican amplitudes significativamente mayores en tareas de memoria de trabajo visual en regiones fronto-centrales, probablemente requiriendo mayor esfuerzo para lograr la discriminación frente a controles<sup>(21)</sup>. Tomé *et al.*<sup>(22)</sup> encontraron mayores amplitudes y leves latencias prolongadas en tareas de discriminación auditiva en electrodos fronto-centrales. Casali *et al.*<sup>(23)</sup> hallaron pacientes con latencias prolongadas y amplitudes reducidas en ERPs auditivos (P300) respecto a controles, pero sin ser diferencias significativas. Monjauze *et al.*<sup>(24)</sup> evidenciaron patrones atípicos de lateralización del lenguaje en regiones frontales de pacientes en remisión, sugiriendo que estos compromisos pueden persistir luego de la fase activa del desorden. Boatman *et al.*<sup>(25)</sup> no encontraron diferencias en la latencia o amplitud de las respuestas corticales N100 para estímulos del habla o tonos, pero el potencial de disparidad (mismatch negativity) fue elicitado pasivamente, estuvo ausente o fue prolongado para el habla y no para tonos en niños con ER. Por último, Elkholy *et al.*<sup>(26)</sup> hallaron una desincronización alfa relacionada a evento (ERD) significativamente inferior con respecto a controles como indicador de una activación cerebral disruptiva para estímulos que requieren atención auditiva.

<sup>2</sup> Se ha propuesto que las anomalías epileptiformes nocturnas en EEG caracterizan a un espectro de compromisos del lenguaje, desde el trastorno específico del lenguaje (SLI), ER, epilepsia nocturna del lóbulo frontal, estado epiléptico del sueño, hasta el LKS, con menores déficits para el primero y mayores para el último<sup>(17)</sup>.

Con magnetoencefalografía (MEG) se han evidenciado dipolos tangenciales generados en el surco central o precentral que no se localizan y, o detectan con EEG. En consecuencia, se ha propuesto la MEG como herramienta diagnóstica para la ER<sup>(27,28)</sup>. Al mismo tiempo, hay evidencia de que las puntas en localizaciones posteriores se relacionan a cuadros atípicos de la ER con pronóstico más pobre para el funcionamiento cognitivo y con una mayor frecuencia de crisis<sup>(29)</sup>. También se han hallado dipolos de localización ventrolateral alrededor del nivel orofacial que pueden ser característicos de la ER y dipolos dorsomediales alrededor del nivel de las manos probablemente propios de las variantes atípicas<sup>(30)</sup>.

### Estudios de neuroimagen en epilepsia rolándica

Son múltiples los hallazgos de anomalías estructurales en resonancia magnética (MR). Primero, un aumento del volumen de la corteza frontal inferior y media bilateral, ínsula izquierda, del giro supramarginal bilateral<sup>(31)</sup>, de la corteza frontal superior derecha, temporal superior y medial derecha, y del *pars triangularis* izquierdo<sup>(32)</sup>. Segundo, hay un aumento del volumen de la materia gris cortical en el giro frontal superior bilateralmente, ínsula bilateral, giro frontal inferior derecho<sup>(31)</sup>, *precuneus* derecho, giro orbitofrontal izquierdo, *pars orbitalis* izquierdo, giro precentral izquierdo, putamen bilateral y amígdala<sup>(32)</sup>. Al mismo tiempo, hay evidencia de un adelgazamiento del volumen cortical en giro frontal medial rostral bilateral, giro frontal inferior derecho, giro temporal inferior izquierdo y *cuneus* derecho<sup>(33)</sup>. Sobre este aspecto, Overvliet *et al.*<sup>(34)</sup> encontraron un grosor cortical reducido en la corteza rolándica y en los giros temporal superior y supramarginal del hemisferio izquierdo, pero con un adelgazamiento cortical gradual en regiones frontales, centroparietales, temporales y mediales del hemisferio izquierdo en función de la edad, sugiriendo una trayectoria de desarrollo cerebral atípica. Otro hallazgo importante es una hipertrofia del putamen, la cual se presenta con elongación dorsoventral del núcleo caudado izquierdo y del putamen bilateral, sugiriendo cambios adaptativos porque se encontró una correlación entre un mayor volumen del putamen y un mejor desempeño en pruebas específicas de funciones ejecutivas<sup>(33,35)</sup>.

Una diferencia entre la ER y ER con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es la presencia de giros caudal y cingulado posterior izquierdos más gruesos, junto a un mayor volumen de los giros del *pars opercularis* izquierdo<sup>(32)</sup>. Los niños con ER atípica y dificultades comportamentales presentan una menor relación entre el volumen del lóbulo frontal y prefrontal a diferencia de niños con ER típica y controles, incluso posterior a la remisión de la epilepsia, sugiriendo una disfunción frontal para la ER atípica<sup>(36,37)</sup>. Con tractografía se han encontrado anomalías en la microestructura de la materia blanca: 1) mayores valores de difusividad axial y promedio para el fascículo longitudinal superior izquierdo, parte retrolenticular de la cápsula interna, radiación talámica posterior, cuerpo calloso y núcleo estriado sagital<sup>(38)</sup>; y 2) una menor anisotropía fraccional de los giros precentrales y del giro poscentral izquierdo, siendo una variable correlacionada negativamente con la duración de la epilepsia<sup>(39)</sup>.

Por otra parte, se han encontrado diferentes alteraciones y cambios significativos en las redes cerebrales de procesamiento lingüístico por medio de resonancia magnética funcional (fMRI). En primer lugar, hay evidencia de una mayor representación bilateral del procesamiento del lenguaje (un menor índice de lateralización izquierda en comparación a controles) y de una disminución en la conectividad entre áreas sensoriomotoras izquierdas (giro frontal superior, giro supramarginal, lóbulo parietal inferior) y el giro frontal inferior (área de Broca)<sup>(40,41)</sup>. Esto implica una menor conectividad e integración entre redes motoras y del lenguaje, correspondiendo con las áreas de actividad epileptiforme y constituyendo un probable correlato neural de la disfunción lingüística y de lecto-escritura<sup>(40,42,43)</sup>. Segundo, empleando fMRI en estado de reposo (rs-fMRI), se encontró mayor conectividad funcional entre el área rolándica, áreas del lenguaje (núcleo lentiforme izquierdo, giro frontal medial izquierdo, giro frontal inferior derecho) y el giro temporal inferior izquierdo en pacientes que en controles<sup>(44)</sup>. Esto sugiere que las alteraciones en conectividad funcional en redes relacionadas con la zona de inicio de las crisis y las áreas de procesamiento del lenguaje pueden relacionarse con plasticidad adaptativa ante la

disfunción cognitiva<sup>(44)</sup>. Tercero, se observó una red más amplia para la comprensión del lenguaje, pues en tareas de lectura los pacientes y controles activan la región frontal inferior izquierda y las áreas temporales bilaterales, pero solo los pacientes muestran activación en el hipocampo izquierdo, precuneus, núcleo caudado izquierdo y putamen izquierdo<sup>(45)</sup>. Por último, existe una red atípica para el procesamiento semántico pero más amplia con respecto a controles y en correlación a un desempeño más bajo en evaluación neuropsicológica del lenguaje, sugiriendo una reorganización funcional de la arquitectura neuronal para el lenguaje<sup>(46,47)</sup>.<sup>3</sup>

Similarmente, otros estudios de neuroimagen son relevantes. Por ejemplo, Chen *et al.*<sup>(48)</sup> reportaron que los niños con inicio reciente de ER presentan un aumento de la amplitud de fluctuación de baja frecuencia (ALFF) en el área de Broca derecha, una disminución de la ALFF en el giro fusiforme bilateral y una conectividad funcional menor entre el área de Broca con el lóbulo prefrontal derecho y redes parietales del lenguaje. Estos cambios corresponden posiblemente a un mecanismo compensatorio en un estadio temprano de la ER. En cuanto a los niños con ER más TDAH, Xiao *et al.*<sup>(49)</sup> reportaron una conectividad funcional disminuida en la red atencional dorsal (surco intraparietal y campo ocular frontal que permiten el control de la atención espacial y atención selectiva) a comparación de niños con ER sin TDAH, quienes presentan una conectividad funcional mayor en la red atencional ventral (unión temporoparietal y corteza frontal ventral que permiten reorientar la atención a estímulos salientes) en comparación a controles. Este último estudio sugiere que los niños con ER y TDAH pueden

<sup>3</sup> Vannest et al.<sup>(46)</sup> hallaron cambios en la localización cerebral del procesamiento lingüístico. Con tareas de decisión semántica hay un aumento significativo en la activación del giro fusiforme y del giro temporal medial derecho, pero menor activación en la región frontal izquierda, supramarginal izquierda y del cíngulo. En tareas de procesamiento de historias se observa mayor activación del giro supramarginal izquierdo, mientras que en tarea de discriminación de la prosodia hay mayor activación de la corteza dorsolateral prefrontal bilateral y del giro temporal superior derecho. Esto sugiere que los pacientes pueden requerir más recursos cerebrales para procesar estímulos lingüísticos: reclutan cortezas visuales asociadas con la imaginación visual (porque las tareas de decisión requieren propiedades visuales de los nombres) y el cuerpo estriado para el procesamiento de los significados.

presentar esta diferencia neurobiológica como correlato de un compromiso en la reorientación atencional a diferencia de los que no tienen TDAH y de niños con desarrollo típico. Comprendiendo esta reorganización en redes cerebrales, Oser *et al.*<sup>(50)</sup> y Ofer *et al.*<sup>(51)</sup> estudiaron los cambios en la activación de la red por defecto (*default mode network* - DMN). Hallaron una activación significativamente menor de la DMN en condición de reposo, menor desactivación del precuneus con tarea de generación de oraciones, mayor duración de la enfermedad correlacionada con disminución significativa de la eficiencia y centralidad de nodos de la red parietal (incluyendo el lóbulo parietal inferior izquierdo) y una centralidad reducida de ésta área correlacionada con un desarrollo cognitivo favorable determinado por puntuaciones mayores en prueba de inteligencia<sup>(50,51)</sup>.

### Neuropsicología de la epilepsia rolándica

La revisión de Vannest *et al.*<sup>(52)</sup> sostiene que la ER presenta déficits en múltiples dominios cognitivos, siendo la función intelectual general la menos afectada, pero con las variantes y crisis epilépticas atípicas presentando los resultados más pobres. A pesar de esto, un estudio presenta evidencia de niños con ER de diagnóstico reciente con un perfil neuropsicológico e intelectual normal<sup>(53)</sup>. Este hallazgo es contradictorio con el de otros estudios, pues se han encontrado y anomalías en la sincronización local en EEG (tomografía electromagnética de baja resolución - LORETA) al inicio de la enfermedad<sup>(54)</sup> y déficits en procesos lingüísticos previos al diagnóstico<sup>(55,56)</sup>. De hecho, solamente Kwon, Seo y Hwang<sup>(53)</sup> presentan un perfil cognitivo normal. El resto de investigaciones revisadas indica un desempeño más bajo o déficits significativos en múltiples procesos cognitivos.

#### **Atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento**

La revisión de Kavros *et al.*<sup>(57)</sup>, sobre los compromisos atencionales de la ER, argumenta déficits en los tres sistemas atencionales del modelo de Michael Posner: red de alerta, red de orientación y red de ejecución. Estos compromisos se presentan con puntas centrotemporales activas y se resuelven en la remisión EEG.

Coherentemente, Cerminara *et al.*<sup>(58)</sup> encontraron un menor desempeño respecto a controles en tareas de vigilancia (tónica y fásica), atención selectiva (tiempo de reacción, impulsividad en tarea *go/no go*, incompatibilidad y escaneo visual). En cuanto a la prevalencia del TDAH en pacientes con ER, dos estudios encontraron que entre 65% y 70% han sido diagnosticados con este trastorno<sup>(59,60)</sup>. Estas investigaciones indican que pacientes con un índice alto de puntas centrotemporales ( $\geq 40/\text{min}$ ) en el EEG de sueño tienen un desempeño más bajo en atención selectiva visual y que hay un riesgo mayor de dificultades atencionales para niños con crisis refractarias y más de un FAE<sup>(59,60)</sup>. En relación a esto, Danhofer *et al.*<sup>(61)</sup> hallaron una correlación significativa entre un mayor número de puntas centrotemporales nocturnas y un menor desempeño en pruebas de atención selectiva y dividida. Por otra parte, Lima *et al.*<sup>(62)</sup> evaluaron niños con ER con y sin TDAH para compararlos con controles y niños con TDAH sin epilepsia. Encontraron que niños con ER más TDAH tienen un desempeño atencional y ejecutivo significativamente menor que niños con ER y niños con TDAH, particularmente en Conners' Continuous Performance Test II y Trail Making Test B. Finalmente, existe evidencia de un compromiso significativo en atención selectiva visual y auditiva en pacientes de ER y sus hermanos, sugiriendo una relación genética<sup>(14)</sup>.

La ER también presenta dificultades en memoria de trabajo. El desempeño es significativamente inferior en retención de dígitos en orden directo e inverso<sup>(63-65)</sup>, cubos de Corsi en orden directo e inverso (memoria de trabajo visual)<sup>(64)</sup> y tareas experimentales de recobro espacio-temporal de objetos presentados visualmente<sup>(66)</sup>. En experimentos de ERPs, los pacientes presentan mayores amplitudes en regiones frontales y centrales entre 300 y 500 ms posteriores a los estímulos objetivo en tarea de memoria de trabajo viso-espacial<sup>(67,68)</sup>. También, los niños con epilepsia controlada muestran un patrón de activación cortical diferente, sugiriendo que requieren mayor procesamiento cerebral para lograr el mismo desempeño que los controles en estas tareas.

Finalmente, la velocidad de procesamiento presenta menor rendimiento con respecto a los controles, pero sin una diferencia estadísticamente significativa<sup>(33,63,65)</sup>.

## Memoria

Se ha planteado que las IED en sueño no REM (NREM) pueden interferir en la retroalimentación de la corteza temporal y frontal, causando déficits en la consolidación de la memoria declarativa. Por ejemplo, se han encontrado compromisos en memoria debido a diferencias significativas con respecto a controles en pruebas de aprendizaje de palabras u oraciones<sup>(14,69-74)</sup>, recobro inmediato y diferido de lista de palabras<sup>(14,70,72,74)</sup>, aprendizaje de números y su recobro inmediato<sup>(75)</sup>, aprendizaje de figuras o matrices visuales y recobro diferido de figuras<sup>(71)</sup>. En consecuencia, estas dificultades probablemente interfieren con la consolidación de huellas de memoria correspondientes a información lingüística y se correlacionan con los hallazgos de los estudios de neuroimagen arriba reseñados<sup>(69)</sup>.

## Lenguaje, conciencia fonológica y audición

La literatura es consistente al indicar compromisos en procesos de expresión y comprensión verbal. El metaanálisis de Smith, Bajomo y Pal<sup>(76)</sup> indica tamaños del efecto (*d* de Cohen) entre 0,71 a 0,75 (efecto medio) para evaluaciones de lenguaje receptivo y expresivo, indicando una diferencia de 1 desviación estándar respecto a controles. Múltiples investigaciones reportan desempeños significativamente inferiores frente a controles en pruebas de comprensión verbal (definición de conceptos, seguimiento de instrucciones), recobro de oraciones, fluidez verbal, conocimiento del vocabulario y de categorías, denominación con estímulo visual, producción de oraciones y articulación<sup>(28,40,41,69,77-80)</sup>. De acuerdo a la revisión de Teixeira y Santos<sup>(81)</sup>, los déficits más consistentes entre la literatura están en las habilidades semánticas, morfosintácticas y fonológicas. A estas evidencias se suman que los hermanos de niños con ER tienen mayor riesgo de presentar compromisos lingüísticos similares<sup>(14)</sup>; el compromiso del lenguaje antecede al diagnóstico en algunos pacientes<sup>(55)</sup>; existe una lateralización EEG atípica para el lenguaje<sup>(24)</sup> junto a una reorganización hemisférica y funcional para el lenguaje<sup>(44,47)</sup>; y que hay una correlación entre la presencia de actividad epileptiforme nocturna y las dificultades en el lenguaje<sup>(17,19,20,73,75,82,85)</sup>.

Se han realizado investigaciones específicas sobre la conciencia fonológica y audición en la ER. En experimentos de audición dicótica los pacientes no muestran la ventaja del oído derecho/hemisferio izquierdo en la discriminación de estímulos fonológicos y competitivos (combinaciones de consonantes y una vocal). En su lugar, se observa un índice de lateralización menor para el hemisferio izquierdo en niños con localización multifocal de IED, sugiriendo que la actividad interictal puede inducir una reorganización de la lateralización de la percepción del habla, con una representación bilateral para el procesamiento de estímulos verbales y auditivos<sup>(18)</sup>. Otro estudio de audición dicótica encontró que los niños con actividad epileptiforme del hemisferio izquierdo no presentan dominancia en este hemisferio para el procesamiento del lugar de la articulación y expresión sonora de consonantes específicas, por lo que los autores proponen que la actividad epileptiforme interfiere con el desarrollo de la dominancia izquierda de mecanismos fonológicos<sup>(81,82)</sup>. Boatman *et al.*<sup>(25)</sup> encontraron un reconocimiento del habla normal pero un desempeño significativamente más bajo que los controles en el reconocimiento del habla con ruido de fondo. En cuanto a estudios que emplearon pruebas estandarizadas, se observa un desempeño significativamente inferior en memoria auditiva (aprendizaje y recobro de oraciones)<sup>(71)</sup>, cancelación de sonidos, deletreo y escritura de no palabras, síntesis de sílabas y fonemas, segmentación de sílabas y fonemas, manipulación de sílabas y fonemas, transposición de sílabas y fonemas, repetición de rimas y aliteración<sup>(64,83,84)</sup>.

## Habilidades escolares, desempeño escolar y dificultades educativas

Conociendo que los niños con ER presentan una red cerebral atípica para la comprensión del lenguaje<sup>(40,42-44)</sup> y que requieren un reclutamiento mayor de áreas cerebrales para realizar una tarea de comprensión de lectura<sup>(44,45)</sup>, se han propuesto éstas diferencias como correlato neurobiológico de las dificultades en lecto-escritura<sup>(40-42)</sup>. Otro factor que puede contribuir al déficit de lectura es la cantidad de actividad epileptiforme nocturna, pues se encontró una correlación significativa entre una mayor actividad epileptiforme nocturna y

un menor desempeño en lectura de palabras y coeficiente intelectual (CI) verbal evaluado con Escala de Wechsler de Inteligencia para Niños III (WISC-III)<sup>(83)</sup>. Asimismo, el meta-análisis de Smith, Bajomo y Pal<sup>(76)</sup> muestra valores de tamaño del efecto significativos ( $\geq 0,8$ ) correspondientes a un resultado significativamente menor de niños con ER en tareas de lectura. Al respecto, los estudios de evaluación neuropsicológica demuestran puntuaciones significativamente inferiores en pruebas de comprensión de lectura<sup>(86)</sup>, velocidad (lectura de párrafos, tiempo de respuesta para lectura de pseudo-palabras)<sup>(57,87)</sup> y precisión (lectura de palabras, pseudo-palabras, oraciones)<sup>(55,84-89)</sup>. En cuanto a escritura, Fonseca *et al.*<sup>(88)</sup> reportan que aproximadamente el 54.8% de los pacientes presenta un desempeño inferior en tareas de escritura (precisión en dictados de palabras) respecto a controles, pero ésta diferencia no es estadísticamente significativa. Vökl-Kernstock *et al.*<sup>(90)</sup> no encontraron diferencias significativas entre pacientes y controles en pruebas de habilidades de lectura y ortográficas. Finalmente, Oliveira *et al.*<sup>(91)</sup> reportaron que alrededor del 19.4% de los pacientes tiene un diagnóstico previo de dislexia, con diferencias significativas entre pacientes y controles en pruebas de lectura y escritura.

Las investigaciones sobre habilidades matemáticas en la ER indican resultados limitados. Canavese *et al.*<sup>(92)</sup> y Perkins *et al.*<sup>(28)</sup>, dos estudios sin grupo control, reportaron que 2 niños de muestras de 10 y 9 pacientes, respectivamente, cumplían con el diagnóstico de discalculia, con resultados por debajo de lo normal en pruebas de conteo, multiplicación, sustracción y cálculo escrito. Otros estudios reportan que 29% a 100% de las muestras evaluadas presentan un desempeño inferior a controles en habilidades matemáticas, pero sin una diferencia estadísticamente significativa<sup>(77,91,93)</sup>.

En cuanto al desempeño escolar de los niños con ER, varios estudios evaluaron las habilidades escolares con el Academic Performance Test (APT) y el School Performance Test (SPT)<sup>(85,91,94)</sup>. Los resultados indican puntajes en pruebas de lectura y escritura significativamente más bajos que los controles y la población general. Tedrus *et al.*<sup>(94)</sup> encontraron este déficit en el 18.4% de su muestra, pero en correlación a amplitudes alfa relativas inferiores en electrodos

centro-parietales (EEG) en comparación a pacientes sin dificultades escolares y a controles. Piccinelli *et al.*<sup>(95)</sup> encontraron que 45% de sus pacientes presentó dificultades significativas en lectura, escritura y cálculo en comparación a controles, también en correlación a un mayor número de IED nocturnas y a un inicio más temprano de la epilepsia. Finalmente, otros estudios que han aplicado cuestionarios semi-estructurados a padres y profesores de los pacientes evidencian una disminución significativa del desempeño en áreas de idiomas y matemáticas, menores hábitos de estudio<sup>(90)</sup> y pérdida de un año académico en escuela primaria en el 35% de los pacientes<sup>(55)</sup>.

### **Funciones ejecutivas**

Kanemura y Aihara<sup>(36)</sup> y Vago *et al.*<sup>(96)</sup> sugieren una disfunción frontal y un desarrollo tardío de las capacidades ejecutivas de organizar y aplicar estrategias. El primer estudio encontró síntomas de impulsividad e hiperactividad posteriores a la remisión de crisis y una reducción de la relación del volumen de la corteza frontal/corteza prefrontal posterior a la remisión de crisis y al EEG anormal (estudiando volumetría con MR). El segundo estudio halló un déficit en aprendizaje verbal y una eficiencia significativamente menor en el empleo de una estrategia de aprendizaje por agrupamiento semántico en el California Verbal Learning Test (CVLT), sin que esto se presentara en pacientes menores de 10 años.

Otras investigaciones muestran que los niños con ER tienen un desempeño significativamente más bajo frente a controles en pruebas de impulsividad (Matching Familiar Figures Test y Go/No Go Test), caracterizado por un mayor número de errores y mayor tiempo en la toma de decisión<sup>(58,63)</sup>. Se han observado resultados deficientes en pruebas de atención dividida y cambio de tarea (Trail Making Test B)<sup>(63,97)</sup>, flexibilidad cognitiva (Wisconsin Card Sorting Test, Modified Card Sorting Test, Stroop Test 1)<sup>(63,97)</sup>, fluidez verbal (FAS)<sup>(63,97,98)</sup> y fluidez gráfica-semántica (Five Point Test)<sup>(56)</sup>. Los anteriores estudios reportaron un CI normal, excepto el de Hwang *et al.*<sup>(99)</sup>, en el que los pacientes con un mayor número de IED presentaron puntajes bajos en Stroop test y resultado limítrofe a normal-bajo en CI de ejecución y total del WISC-III.

### Habilidades visoconstruccionales y visomotoras

Múltiples estudios sobre el desarrollo motor de niños con ER, en los que los comparan con controles pareados, presentan evidencia de dificultades significativas en motricidad fina, habilidad viso-construccionales y coordinación visomotora al evaluar con Bender Visual Motor Gestalt Test, Figura Compleja de Rey, Grooved Pegboard Test y Purdue Pegboard Test<sup>(28,87,100)</sup>. También se han reportado déficits significativos en destrezas manuales de apuntar y atrapar, evaluando con la Movement Assessment Battery for Children (MACB-2)<sup>(101,102)</sup>. Kirby *et al.*<sup>(102)</sup> también aplicaron la entrevista para padres Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ) y Detailed Assessment of Speed Handwriting, encontrando que el 33.3% de la muestra presentó sospecha de dispraxia y que el 37.5% tuvo un puntaje de velocidad de escritura inferior al percentil 15. Similarmente, Overvliet *et al.*<sup>(89)</sup> aplicaron una entrevista a padres sobre hitos del desarrollo, encontrando que el 22.9% de la muestra presentó dificultades motoras significativas en correlación a un retraso en habilidades de lectura de palabras y de oraciones. Finalmente, Brindley *et al.*<sup>(101)</sup> encontraron un desempeño significativamente inferior en destreza manual correlacionado significativamente con una alteración en la dinámica oscilatoria de banda beta relacionada al movimiento en la corteza motora ipsilateral en un paradigma de MEG de abducción de los dedos. Estos autores afirman que en la ER puede existir una disrupción de la comunicación interhemisférica involucrada en la coordinación del control motor.

### Coefficiente intelectual y cambios comportamentales

La función intelectual fue evaluada en la mayoría de los artículos revisados con la Escala Wechsler de Inteligencia para Niños: versión revisada (WISC-R), tercera versión (WISC-III), cuarta versión (WISC-IV), versión abreviada (WASI) y para preescolar y primaria (WPPSI). Otros instrumentos empleados fueron Raven's Progressive Matrices (RPM)<sup>(64,66)</sup>, Kaufman Assessment Battery for Children (KABC)<sup>(73)</sup> y Kaufmann Brief Intelligence Test (KBIT)<sup>(101,102)</sup>. Múltiples estudios demuestran un CI normal de los niños con ER sin diferencias significativas con respecto a grupos control pareados

(<sup>13,14,16,18,26,33,35,36,43,46-49,55,56,57,63,66,71,73,80,82,83,92,94,95,100,101</sup>). Sin embargo, otras investigaciones apuntan a que, aunque los niños con ER generalmente tienen CI normal, sí presentan puntuaciones significativamente inferiores respecto a controles en las mediciones de CI total, verbal, de ejecución, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento<sup>(38,44,86,90,96,98,104)</sup>. Debe resaltarse que la mayoría de los estudios sostienen como criterio de exclusión un CI mayor o igual a 70, para descartar discapacidad intelectual, pero es discutible que se han estudiado pacientes con desempeño límite y que la mayor parte de las publicaciones no indique el porcentaje de pacientes con CI límite (rango 70 a 79). Solamente estos estudios reportan el porcentaje de pacientes con CI límite: Perkins *et al.* (22.2% - 2 pacientes)<sup>(28)</sup>, Lopes *et al.* (13% - 4 pacientes)<sup>(65)</sup> y Ebus *et al.* (21% - 39 pacientes)<sup>(73)</sup>.

Por otra parte, se ha reportado que los pacientes con ER no cumplen criterios de depresión o ansiedad significativa, pero sus puntajes en instrumentos específicos son significativamente más altos en comparación a controles. Estos puntajes se correlacionan positivamente con una edad menor, mayor frecuencia de crisis, mayor índice de puntas-ondas y mayor duración de la enfermedad<sup>(103)</sup>. Otros cambios comportamentales son mayor frecuencia de síntomas de agresión, dificultades atencionales y aislamiento<sup>(90,103)</sup>. Estos aspectos se han evidenciado con instrumentos semi-estructurados para padres como el Child Behavior Checklist (CBCL) y de tamizaje como Depression Self-Rating Scale for Children (DSRSC) y Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders (SCARED).

### Discusión: desarrollo cognitivo en epilepsia rolándica y remisión en la adolescencia

En general, el desarrollo cognitivo en la epilepsia pediátrica se caracteriza más por un rezago en comparación a los niños con desarrollo típico que por un deterioro progresivo o la carencia de un desarrollo esperado para la edad, presentando compromisos cognitivos que pueden observarse antes o después del diagnóstico, siendo estables hasta por 6 años<sup>(105,106)</sup>. Siguiendo estos planteamientos, la ER presenta rezagos en el desarrollo del lenguaje y

la adquisición de la lectura y escritura, además de déficits en conciencia fonológica, atención (selectiva y dividida), memoria (aprendizaje verbal y gráfico) y funciones ejecutivas (estrategias de aprendizaje, monitoreo, fluidez y flexibilidad). Esto implica también un desempeño académico disminuido y resultados normales aunque más bajos que los controles en pruebas de inteligencia. De esta forma, no se argumenta la existencia de un desarrollo cognitivo atípico en la ER (variante típica) pero sí un rezago en distintos dominios cognitivos respecto a niños con desarrollo típico. Similarmente, los estudios del desarrollo cerebral han encontrado una correlación significativa entre dificultades lingüísticas y la presencia de IED nocturnas<sup>(17,19,20,73,75,82,83)</sup>; cambios en el grosor y volumen de materia gris<sup>(31-37)</sup>; cambios en conectividad de materia blanca<sup>(38,39)</sup>; compensaciones funcionales definidas como una red cerebral más amplia para el procesamiento lingüístico-motor y de la lectura<sup>(40-48)</sup>; y diferencias en la red de control atencional y la DMN<sup>(44,49-51)</sup>. Estos argumentos encuentran sustento en el meta-análisis de Wickens *et al.*<sup>(107)</sup> que reporta desviaciones estándar combinadas entre 0.42 y 0.81, con el mayor efecto para el almacenamiento y recuperación de largo-plazo y el menor efecto para el procesamiento visual, argumentando así una primera evidencia clara de las dificultades cognitivas pervasivas de la ER. En consecuencia, y siguiendo la postura de múltiples publicaciones<sup>(19,28,33,34,52,75,76,87,98,107,108)</sup>, se sugiere que la ER no debe considerarse como benigna ni autolimitada. En particular, Lee, Hwang y Kwong<sup>(108)</sup> sugieren que debe considerarse así solamente cuando no existen déficits neuropsicológicos o son leves antes del tratamiento médico. Adicionalmente, se ha discutido sobre la pertinencia de realizar tratamiento o no para la ER<sup>(52,108,109)</sup>. Por ejemplo, Hughes<sup>(109)</sup> revisa las recomendaciones de 96 publicaciones e indica que dos-tercios de éstas favorecen el tratamiento con FAE, teniendo el ácido valproico los resultados más favorables. También se sugiere el tratamiento ante la presencia de IED, con el objetivo de suprimir sus efectos deletéreos y heterogéneos sobre la cognición y el comportamiento<sup>(19)</sup>.

La discusión sobre la naturaleza de la ER también ha incluido los posibles déficits cognitivos posteriores a la remisión de crisis y actividad epileptiforme en EEG, comúnmente observada en la

adolescencia. Los estudios transversales que realizan seguimiento y las investigaciones longitudinales ofrecen resultados contradictorios. Callenbach *et al.*<sup>(110)</sup> no encontraron déficits cognitivos significativos en pacientes con ER variante típica y atípica luego de un seguimiento de cinco años posteriores a remisión total. No obstante, existe evidencia de déficits posteriores a la remisión: Clemens *et al.*<sup>(54)</sup> encontraron anomalías en la conectividad funcional cerebral estudiada con EEG; Kanemura y Aihara<sup>(36)</sup> hallaron una relación reducida entre volumen de corteza prefrontal y lóbulo frontal junto a dificultades por impulsividad e hiperactividad; Monjauze *et al.*<sup>(24)</sup> encontraron diferencias significativas con respecto a controles en CI (ejecución, verbal y total), vocabulario receptivo, formulación de oraciones y lectura básica, también con menores índices de lateralización del lenguaje estudiados con ERP; Ay *et al.*<sup>(87)</sup> evidenciaron déficits en pruebas de lectura; y Hommet *et al.*<sup>(111)</sup> reportaron un patrón diferente de organización cerebral para el lenguaje con el paradigma de tarea-dual (interferencia). Las limitaciones de estos estudios incluyen muestras pequeñas y no haber analizado los efectos de las IED en la cognición, el desempeño académico, las dificultades comportamentales y la evolución de forma típica a atípica.<sup>(82,112,113)</sup>

Finalmente, son varias las implicaciones clínicas de esta revisión. En primer lugar, que la ER no debe considerarse benigna ni autolimitada, indicando la necesidad de un diagnóstico temprano, control farmacológico y reporte de la actividad epileptiforme y de las crisis. Al mismo tiempo, se hace necesario realizar una evaluación neuropsicológica infantil completa coordinada con una intervención terapéutica de acuerdo con los déficits encontrados, involucrando distintos profesionales (médicos, terapeutas ocupacionales y del lenguaje, pedagogos y psicólogos). En cuanto a implicaciones científicas, se sugiere que las investigaciones futuras aborden los efectos a largo plazo de la ER y las relaciones de las variables genéticas con el desarrollo cognitivo de los pacientes, con otras epilepsias y desórdenes del aprendizaje. Los estudios longitudinales pueden comparar muestras y subgrupos más amplios según: variante típica o atípica, presencia de IED, número de fármacos, distinta edad de inicio y duración, diferente magnitud de

compromisos neuropsicológicos y su presencia posterior a la remisión.

## CONCLUSIÓN

La evidencia sugiere que la ER no es una epilepsia pediátrica benigna ni autolimitada debido a déficits significativos en procesamiento del lenguaje, adquisición de la lectura y la escritura, conciencia fonológica, memoria-aprendizaje verbal, atención y funciones ejecutivas. A pesar de que los pacien-

tes presentan una función intelectual normal, el desempeño escolar puede disminuir considerablemente y los déficits neurocognitivos pueden presentarse con durabilidad variable, en algunos casos prolongándose posteriormente a la remisión de la actividad epiléptica. De acuerdo con ello, se sugiere realizar una intervención interdisciplinaria y evaluaciones neuropsicológicas cuando se realiza el diagnóstico, a lo largo de la evolución de la enfermedad y luego de la remisión.

Nota: los autores no tienen conflicto de intereses.

El artículo no contó con financiamiento alguno.

## REFERENCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
2. Engel J. ILAE Commission Report 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(6):796-803. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709.
4. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670.
5. Panayiotopoulos, CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer Healthcare; 2010.
6. Fejerman, N. Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. En: Panayiotopoulos CP, editor. *Atlas of Epilepsies*. London: Springer-Verlag; 2010. p. 957-964.
7. Gkampeta A, Pavlou E. Emerging genetic influences in benign epilepsy with centro-temporal spikes - BECTS. *Epilepsy Res*. 2012;101(3):197-201. doi:10.1016/j.epilepsyres.2012.06.011.
8. Vears DF, Tsai MH, Sadleir LG, et al. Clinical genetic studies in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsia*. 2012;53(2):319-324. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03368.x.
9. Larsson, K, Eeg-Olofsson, O. A population based study of epilepsy in children from a Swedish county. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006; 10(3): 107-113. doi: 10.1016/j.ejpn.2006.02.005
10. Neubauer, BA, Fiedler, B, Himmelein, B, et al. The Genetics of Rolandic Epilepsy. *Epilepsia*. 2000; 41(8): 1061-1062.
11. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM, et al. Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet*. 2013;45(9):1067-1072. doi:10.1038/ng.2728.
12. Strug LJ, Addis L, Chiang T, et al. The genetics of reading disability in an often excluded sample: Novel loci suggested for reading disability in rolandic epilepsy. *PLoS One*. 2012;7(7):6-12. doi:10.1371/journal.pone.0040696.

13. Smith AB, Kavros PM, Clarke T, et al. A neurocognitive endophenotype associated with rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(4):705-711. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03371.x.
14. Verrotti A, Matricardi S, Di Giacomo DL, et al. Neuropsychological impairment in children with Rolandic epilepsy and in their siblings. *Epilepsy Behav*. 2013;28(1):108-112. doi:10.1016/j.yebeh.2013.04.005.
15. Hernández Y, Smith A, Cockerill H, et al. Risk factors for reading disability in families with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;53: 174-179. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.10.016
16. Cerminara C, Coniglio A, El-Malhany N, et al. Two epileptic syndromes, one brain: Childhood absence epilepsy and benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Seizure*. 2012;21(1):70-74. doi:10.1016/j.seizure.2011.09.005.
17. Overvliet GM, Besseling RMH, Vles JSH, et al. Nocturnal epileptiform EEG discharges, nocturnal epileptic seizures, and language impairments in children: Review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2010;19(4):550-558. doi:10.1016/j.yebeh.2010.09.015.
18. Bulgheroni S, Franceschetti S, Vago C, et al. Verbal dichotic listening performance and its relationship with EEG features in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Res*. 2008;79(1):31-38. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.12.016.
19. Xiao F, An D, Lei D, et al. Real-time effects of centrotemporal spikes on cognition in rolandic epilepsy. *Neurology*. 2016;86(6):544-551. doi:10.1212/WNL.0000000000002358.
20. Systad S, Bjørnvold M, Markhus R, Lyster SAH. Watch the language! Language and linguistic-cognitive abilities in children with nocturnal epileptiform activity. *Epilepsy Behav*. 2017;66:10-18. doi:10.1016/j.yebeh.2016.09.041.
21. Myatchin I, Mennes M, Wouters H, Stiers P, Lagae L. Working memory in children with epilepsy: An event-related potentials study. *Epilepsy Res*. 2009;86(2-3):183-190. doi:10.1016/j.eplepsyres.2009.06.004.
22. Tomé D, Sampaio M, Mendes-Ribeiro J, Barbosa F, Marques-Teixeira J. Auditory event-related potentials in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsy Res*. 2014;108(10):1945-1949. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.09.021.
23. Casali RL, do Amaral MIR, Boscarol M, et al. Comparison of auditory event-related potentials between children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016;59:111-116. doi:10.1016/j.yebeh.2016.03.024.
24. Monjauze C, Broadbent H, Boyd SG, Neville BGR, Baldeweg T. Language deficits and altered hemispheric lateralization in young people in remission from BECTS. *Epilepsia*. 2011;52(8):79-83. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03105.x.
25. Boatman DF, Trescher WH, Smith C, et al. Cortical auditory dysfunction in benign rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(6): 1018-1026. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01519.x
26. Elkholy MM, Ebraheim AM, Elfayoumy NM. Brain responses to auditory oddball task in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Quantitative analysis and correlation with neuropsychological assessment scores. *Epilepsy Behav*. 2018;80:272-279. doi:10.1016/j.yebeh.2018.01.017.
27. Iwasaki, M, Nakasato, N. MEG in Epilepsy and Pre-surgical Functional Mapping. En: Supek, S, Aine, CJ, editors. *Magnetoencephalography – From Signals to Dynamic Cortical Networks*. Berlin: Springer-Verlag; 2014.
28. Perkins FF, Breier J, McManis MH, et al. Benign Rolandic Epilepsy—Perhaps Not So Benign: Use of Magnetic Source Imaging as a Predictor of Outcome. *J Child Neurol*. 2008;23(4):389-393. doi:10.1177/0883073807309239.
29. Kakisaka, Y, Nakasato, N, Haginoya, K, et al. Sensorimotor seizures of pediatric onset with unusual posteriorly oriented rolandic spikes. *Epilepsy Res*. 2009;84(2-3): 153-158. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.01.012

30. Kakisaka, Y, Iwasaki, M, Haginoya, K, et al. Somatotopic distribution of peri-rolandic spikes may predict prognosis in pediatric-onset epilepsy with sensorimotor seizures. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(5): 869-873. doi: 10.1016/j.clinph.2010.09.026
31. Pardoe HR, Berg AT, Archer JS, Fulbright RK, Jackson GD. A neurodevelopmental basis for BECTS: Evidence from structural MRI. *Epilepsy Res.* 2013;105(1-2):133-139. doi:10.1016/j.eplepsyres.2012.11.008.
32. Kim EH, Yum MS, Shim WH, Yoon HK, Lee YJ, Ko TS. Structural abnormalities in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS). *Seizure.* 2015;27:40-46. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.027.
33. García-Ramos, C, Jackson, DC, Lin, JJ, et al. Cognition and Brain Development in Children with Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECTS). *Epilepsia.* 2015;56(10):1615-1622. doi:10.1111/epi.13125.
34. Overvliet GM, Besseling RMH, Jansen JFA, et al. Early onset of cortical thinning in children with rolandic epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2013;2(1):434-439. doi:10.1016/j.nicl.2013.03.008.
35. Lin JJ, Riley JD, Hsu DA, et al. Striatal hypertrophy and its cognitive effects in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2012;53(4):677-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03422.x.
36. Kanemura H, Aihara M. Growth disturbance of frontal lobe in BCECTS presenting with frontal dysfunction. *Brain Dev.* 2009;31(10):771-774. doi:10.1016/j.braindev.2008.12.007.
37. Kanemura H, Hata S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. Serial changes of prefrontal lobe growth in the patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes presenting with cognitive impairments/behavioral problems. *Brain Dev.* 2011;33(2):106-113. doi:10.1016/j.braindev.2010.03.005.
38. Kim SE, Lee JH, Chung HK, Lim SM, Lee HW. Alterations in white matter microstructures and cognitive dysfunctions in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Eur J Neurol.* 2014;21(5):708-717. doi:10.1111/ene.12301.
39. Ciumas C, Saignavongs M, Ilski F, et al. White matter development in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Brain.* 2014;137(4):1095-1106. doi:10.1093/brain/awu039.
40. Besseling RMH, Overvliet GM, Jansen JFA, et al. Aberrant functional connectivity between motor and language networks in rolandic epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;107(3):253-262. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.10.008.
41. Lillywhite LM, Saling MM, Simon Harvey A, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia.* 2009;50(10):2276-2284. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02065.x.
42. Besseling RMH, Jansen JFA, Overvliet GM, et al. Reduced functional integration of the sensorimotor and language network in rolandic epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2013;2(1):239-246. doi:10.1016/j.nicl.2013.01.004.
43. McGinnity CJ, Smith AB, Yaakub SN, et al. Decreased functional connectivity within a language subnetwork in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia Open.* 2017;2(2):214-225. doi:10.1002/epi4.12051.
44. Kim HJ, Lee JH, Park C, et al. Role of Language-Related Functional Connectivity in Patients with Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *J Clin Neurol.* 2018;14(1):48. doi:10.3988/jcn.2018.14.1.48
45. Malfait D, Tucholka A, Mendizabal S, et al. fMRI brain response during sentence reading comprehension in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Epilepsy Res.* 2015;117:42-51. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.08.009.
46. Vannest J, Szaflarski JP, Eaton KP, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals changes in language localization in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol.* 2013;28(4):435-445. doi:10.1177/0883073812447682.
47. Datta AN, Oser N, Bauder F, et al. Cognitive impairment and cortical reorganization in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2013;54(3):487-494. doi:10.1111/epi.12067.

48. Chen S, Fang J, An D, et al. The focal alteration and causal connectivity in children with new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Sci Rep.* 2018;(October 2017):1-8. doi:10.1038/s41598-018-23336-z.
49. Xiao F, Li L, An D, et al. Altered attention networks in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): A resting-state fMRI study. *Epilepsy Behav.* 2015;45:234-241. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.016.
50. Oser N, Hubacher M, Specht K, Datta AN, Weber P, Penner IK. Default mode network alterations during language task performance in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Behav.* 2014;33:12-17. doi:10.1016/j.yebeh.2014.01.008.
51. Ofer I, Jacobs J, Jaiser N, et al. Cognitive and behavioral comorbidities in Rolandic epilepsy and their relation with default mode network's functional connectivity and organization. *Epilepsy Behav.* 2018;78:179-186. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.013.
52. Vannest J, Tenney JR, Gelineau-Morel R, Maloney T, Glauser TA. Cognitive and behavioral outcomes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2015;45:85-91. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.041.
53. Kwon S, Seo HE, Hwang SK. Cognitive and other neuropsychological profiles in children with newly diagnosed benign rolandic epilepsy. *Korean J Pediatr.* 2012;55(10):383. doi:10.3345/kjp.2012.55.10.383.
54. Clemens B, Puskás S, Besenyei M, Spisák T, Emri M, Fekete I. Remission of benign epilepsy with rolandic spikes: An EEG-based connectivity study at the onset of the disease and at remission. *Epilepsy Res.* 2013;106(1-2):128-135. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.04.006.
55. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, Vles JSH, Hendriksen J. Impaired language performance as a precursor or consequence of Rolandic epilepsy? *J Neurol Sci.* 2011;304(1-2):71-74. doi:10.1016/j.jns.2011.02.009.
56. Filippini M, Ardu E, Stefanelli S, Boni A, Gobbi G, Benso F. Neuropsychological profile in new-onset benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): Focusing on executive functions. *Epilepsy Behav.* 2016;54:71-79. doi:10.1016/j.yebeh.2015.11.010.
57. Kavros PM, Clarke T, Strug LJ, Halperin JM, Dorta NJ, Pal DK. Attention impairment in rolandic epilepsy: Systematic review. *Epilepsia.* 2008;49(9):1570-1580. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01610.x.
58. Cerminara C, D'Agati E, Lange KW, et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and the multicomponent model of attention: A matched control study. *Epilepsy Behav.* 2010;19(1):69-77. doi:10.1016/j.yebeh.2010.07.008.
59. Kim EH, Yum MS, Kim HW, Ko TS. Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2014;37:54-58. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.030.
60. Bennett-Back O, Keren A, Zelnik N. Attention-deficit hyperactivity disorder in children with benign epilepsy and their siblings. *Pediatr Neurol.* 2011;44(3):187-192. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2010.10.003.
61. Danhofer P, Pejčochová J, Dušek L, Rektor I, Ošlejšková H. The influence of EEG-detected nocturnal centrotemporal discharges on the expression of core symptoms of ADHD in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): A prospective study in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav.* 2018;79:75-81. doi:10.1016/j.yebeh.2017.11.007.
62. Lima EM, Rzezak P, dos Santos B, et al. The relevance of attention deficit hyperactivity disorder in self-limited childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2018;82(April):164-169. doi:10.1016/j.yebeh.2018.03.017.
63. Lima EM, Rzezak P, Guimarães CA, Montenegro MA, Guerreiro MM, Valente KD. The executive profile of children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrotemporal Spikes and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017;72:173-177. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.024.
64. Leôncio DC, Aragão L, Cassiano MA, et al. Working memory and phonological awareness in children with Rolandic Epilepsy. *Univ Psychol.* 2016;15(5). doi:10.11144/Javeriana.upsy15-5.wmpa.

65. Lopes AF, Simões MR, Monteiro JP, et al. Intellectual functioning in children with epilepsy: Frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Seizure*. 2013;22(10):886-892. doi:10.1016/j.seizure.2013.08.002.
66. Kárpáti J, Donauer N, Somogyi E, et al. Working Memory Integration Processes in Benign Childhood Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Cogn Behav Neurol*. 2015;28(4):207-214. doi:10.1097/WNN.0000000000000075.
67. Myatchin I, Lagae L. Impaired spatial working memory in children with well-controlled epilepsy: An event-related potentials study. *Seizure*. 2011;20(2):143-150. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.005.
68. Myatchin I, Mennes M, Wouters H, Stiers P, Lagae L. Working memory in children with epilepsy: An event-related potentials study. *Epilepsy Res*. 2009;86(2-3):183-190. doi:10.1016/j.epilepsyres.2009.06.004.
69. Verrotti A, Filippini M, Matricardi S, Agostinelli MF, Gobbi G. Memory impairment and Benign Epilepsy with centrottemporal spike (BECTS): A growing suspicion. *Brain Cogn*. 2014;84(1):123-131. doi:10.1016/j.bandc.2013.11.014.
70. Vago C, Bulgheroni S, Franceschetti S, Usilla A, Riva D. Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Epilepsy Behav*. 2008;13(4):600-606. doi:10.1016/j.yebeh.2008.07.003.
71. Danielsson J, Petermann F. Cognitive deficits in children with benign rolandic epilepsy of childhood or rolandic discharges: A study of children between 4 and 7 years of age with and without seizures compared with healthy controls. *Epilepsy Behav*. 2009;16(4):646-651. doi:10.1016/j.yebeh.2009.08.012.
72. Parisi P, Matricardi S, Tozzi E, Sechi E, Martini C, Verrotti A. Benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes (BECTS) versus migraine: A neuropsychological assessment. *Child's Nerv Syst*. 2012;28(12):2129-2135. doi:10.1007/s00381-012-1867-9.
73. Ebus S, Arends J, Hendriksen J, et al. Cognitive effects of interictal epileptiform discharges in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(6):697-706. doi:10.1016/j.ejpn.2012.05.010.
74. Lopes AF, Monteiro JP, Fonseca MJ, Robalo C, Simoes MR. Memory Functioning in Children with Epilepsy: Frontal Lobe Epilepsy, Childhood Absence Epilepsy, and Benign Epilepsy with Centrottemporal Spikes. *Behav Neurol*. 2014. doi:10.1155/2014/218637.
75. Filippini M, Boni A, Giannotta M, Gobbi G. Neuropsychological development in children belonging to BECTS spectrum: Long-term effect of epileptiform activity. *Epilepsy Behav*. 2013;28(3):504-511. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.016.
76. Smith AB, Bajomo O, Pal DK. A meta-analysis of literacy and language in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(11):1019-1026. doi:10.1111/dmcn.12856.
77. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M, Kivity S, Shuper A, Inbar D. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Seizure*. 2010;19(1):12-16. doi:10.1016/j.seizure.2009.10.004.
78. Overvliet GM, Besseling RMH, Van Der Kruis SJM, et al. Clinical evaluation of language fundamentals in Rolandic epilepsy, an assessment with CELF-4. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(4):390-396. doi:10.1016/j.ejpn.2013.01.001.
79. Jurkevičiene G, Endziniene M, Laukiene I, et al. Association of language dysfunction and age of onset of benign epilepsy with centrottemporal spikes in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(6):653-661. doi:10.1016/j.ejpn.2012.03.011.
80. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, Parisi P, Chiarelli F, Coppola G. Cognitive and linguistic abnormalities in benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(5):768-772. doi:10.1111/j.1651-2227.2011.02159.x.
81. Teixeira J, Santos ME. Language skills in children with benign childhood epilepsy with centrottemporal spikes: A systematic review. *Epilepsy Behav*. 2018;84:15-21. doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.002

82. Bedoin N, Ferragne E, Lopez C, Herbillon V, De Bellescize J, des Portes V. Atypical hemispheric asymmetries for the processing of phonological features in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;21(1):42-51. doi:10.1016/j.yebeh.2011.02.026.
83. Ebus SC, Overvliet GM, Arends JB, Aldenkamp AP. Reading performance in children with rolandic epilepsy correlates with nocturnal epileptiform activity, but not with epileptiform while awake. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(3):518-522. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.08.008
84. Amaral MIR, Casali, RL, Boscarior M, Lunardi LL, Guerreiro MM, Colella-Santos MF. Temporal Auditory Processing and Phonological Awareness in Children with Benign Epilepsy with Centrotemporal Spikes. *Biomed Res Int.* 2015. doi: 10.1155/2015/256340
85. Miziara CS, de Manreza ML, Mansur L, et al. Impact of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) on school performance. *Seizure.* 2012; 21(2):87-91. doi: 10.1016/j.seizure.2011.09.004
86. Currie NK, Lew AR, Palmer TM, et al. Reading comprehension difficulties in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2018;60(3):275-282. doi:10.1111/dmcn.13628.
87. Ay Y, Gokben S, Serdaroglu G, et al. Neuropsychologic Impairment in Children With Rolandic Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2009;41(5):359-363. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.05.013.
88. Fonseca LC, Tedrus GMAS, De Oliveira EDP, Ximenes VL. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Word and pseudoword discrimination. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2 B):450-456. doi:10.1590/S0004-282X2009000300015.
89. Overvliet GM, Aldenkamp AP, Klinkenberg S, et al. Correlation between language impairment and problems in motor development in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;22(3):527-531. doi:10.1016/j.yebeh.2011.08.012.
90. Völkl-Kernstock S, Bauch-Prater S, Ponocny-Seliger E, Feucht M. Speech and school performance in children with benign partial epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS). *Seizure.* 2009; 18(5):320-326. doi:10.1016/j.seizure.2008.11.011
91. Oliveira EP, Neri ML, Capelatto LL, Guimarães CA, Guerreiro MM. Rolandic epilepsy and dyslexia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(11):826-831. doi:10.1590/0004-282X20140141
92. Canavese C, Rigardetto R, Viano V, et al. Are dyslexia and dyscalculia associated with Rolandic epilepsy? A short report on ten Italian patients. *Epileptic Disord.* 2007;9(4):432-436. doi:10.1684/epd.2007.0138.
93. Wirrell E, Sherman EMS, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in Cognitive Function in Children With Benign Epilepsy of Childhood with Central Temporal Spikes Treated With Sulthiame. *J Child Neurol* 2008;23(1):14-21. doi:10.1177/0883073807307082.
94. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Melo EMV, Ximenes VL. Educational problems related to quantitative EEG changes in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2009;15(4):486-490. doi:10.1016/j.yebeh.2009.06.010.
95. Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A, et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50(5):353-356. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.02040.x.
96. Vago C, Bulgheroni S, Franceschetti S, Usilla A, Riva D. Memory performance on the California Verbal Learning Test of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav.* 2008;13(4):600-606. doi:10.1016/j.yebeh.2008.07.003.
97. Neri ML, Guimarães CA, Oliveira EP, et al. Neuropsychological assessment of children with rolandic epilepsy: Executive functions. *Epilepsy Behav.* 2012;24(4):403-407. doi:10.1016/j.yebeh.2012.04.131.
98. Banaskiwitz NH van C, Miziara CSMG, Xavier AB, et al. Cognitive impact in children with "benign" childhood focal epilepsy with centrotemporal spikes. *Rev Psiquiatr Clin.* 2017;44(4):99-102. doi:10.1590/0101-60830000000129.
99. Hwang TG, Lee J, Kim DK, Seo HE, Byun JC, Kwon S. Potential risk for neuropsychological deficits from subclinical epileptiform discharges in children with benign rolandic epilepsy. *J Pediatr Neurol.* 2013; 11(2):89-95. doi:10.3233/JPN-130601.

100. Ayaz M, Kara B, Soylu N, Ayaz AB. Fine motor skills in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):322-325. doi:10.1016/j.yebeh.2013.07.033.
101. Brindley LM, Koelewijn L, Kirby A, et al. Ipsilateral cortical motor desynchronisation is reduced in Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(2):1147-1156. doi:10.1016/j.clinph.2015.08.020.
102. Kirby A, Williams N, Koelewijn L, et al. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and developmental co-ordination disorder. *Epilepsy Behav.* 2017;72:122-126. doi:10.1016/j.yebeh.2017.04.014.
103. Liu X, Han Q. Depression and anxiety in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *BMC Pediatr.* 2016;16(1):1-6. doi:10.1186/s12887-016-0670-2.
104. Capelatto LLM, Oliveira EPM, Neri ML, Guimarães CA, Montenegro MA, Guerreiro MM. Clinical and neuropsychological correlation in patients with rolandic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(9):691-693. doi:10.1590/S0004-282X2012000900008.
105. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE, et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(7):635-641. doi:10.1111/dmcn.12432.
106. van Iterson L, Zijlstra BJH, Augustijn PB, Van der Leij A, de Jong PF. Duration of epilepsy and cognitive development in children: A longitudinal study. *Neuropsychology.* 2014;28(2):212-221. doi:10.1037/neu0000034.
107. Wickens S, Bowden SC, D'Souza W. Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia.* 2017;58(10):1673-1685. doi:10.1111/epi.13865.
108. Lee YJ, Hwang SK, Kwon S. The Clinical Spectrum of Benign Epilepsy with Centro-Temporal Spikes: a Challenge in Categorization and Predictability. *J Epilepsy Res.* 2017;7(1):1-6. doi:10.14581/jer.17001.
109. Hughes JR. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): To treat or not to treat, that is the question. *Epilepsy Behav.* 2010;19(3):197-203. doi:10.1016/j.yebeh.2010.07.018.
110. Callenbach PMC, Bouma PAD, Geerts AT, et al. Long term outcome of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Seizure.* 2010;19(8):501-506. doi:10.1016/j.seizure.2010.07.007.
111. Hommet C, Billard C, Motte J. Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epileptic Disord* 2001;3:207-16.
112. Tovia E, Goldberg-Stern H, Ben Zeev B, et al. The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia.* 2011;52(8):1483-1488. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x.
113. Parisi P, Paolino MC, Raucci U, Ferretti A, Villa MP, Trenite DKN. "Atypical forms" of benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): How to diagnose and guide these children. A practical/scientific approach. *Epilepsy Behav.* 2017;75:165-169. doi:10.1016/j.yebeh.2017.08.001.