

LA GENÉTICA DE LA EPILEPSIA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

ALEJANDRO DE LA TORRE

Centro Médico Q-RA. Tumbaco, Quito, Ecuador

Dirección postal: Centro Medico Q-RA, Av. Interoceánica, Tumbaco, Quito, Ecuador

E-mail: alejandrojdelatorre@gmail.com

Resumen

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por crisis epilépticas recurrentes no provocadas, en el cual la genética tiene un factor etiológico importante. Durante las últimas décadas se ha logrado encontrar genes específicos involucrados en la patogénesis de esta condición. Actualmente existen múltiples exámenes disponibles en la práctica clínica para el diagnóstico genético, siendo los más útiles los paneles multi-genes y la secuenciación del exoma completo por medio de *next generation sequencing* (NGS). El tener un diagnóstico genético puede mejorar la calidad de vida de cada paciente y su familia, al mismo tiempo que nos ayuda a individualizar el tratamiento haciéndolo más eficaz. Algunos ejemplos en los que el diagnóstico genético puede modificar la conducta terapéutica incluyen el gen SCN1A en que se recomienda no utilizar medicamentos bloqueadores de canales de sodio y el gen SLC2A1 en el que se recomienda el inicio de la dieta cetogénica. El futuro de la investigación en medicina de precisión en epilepsia es muy prometedor, con el objetivo de que cada paciente reciba un tratamiento acorde a su etiología genética.

Palabras clave: epilepsia, genética, variante, medicina de precisión

Abstract

The genetics of epilepsy in the clinical practice

Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent unprovoked seizures. It is known that genetics play an important etiology roll. During the last decades it has been possible to find specific genes involved in

the pathogenesis of this condition. There are currently multiple studies available in clinical practice for genetic diagnosis, the most useful being the next generation sequencing (NGS) techniques with multi-gene panels and whole exome sequencing. Having a genetic diagnosis can help improve the quality of life of each patient and their family, while it helps us to individualize the treatment, making it more effective. Some examples in which genetic diagnosis can modify therapeutic conduct include the SCN1A gene, in which it is recommended not to use drugs that block Sodium channels, and the SLC2A1 gene, in which starting ketogenic diet is recommended. The future of precision medicine research in epilepsy is very promising, with the goal that each patient receives treatment according to their genetic etiology.

Key words: epilepsy, genetics, variant, precision medicine

La epilepsia genética se refiere a aquellos trastornos en los que se conoce una variante (mutación) del gen causante y que las crisis convulsivas son uno de los síntomas principales de la condición¹. Las etiologías de la epilepsia son múltiples incluyendo estructurales, infecciosas, inmunológicas, metabólicas y de causa desconocida, además de la causa genética. Durante los últimos 30 años han habido avances en nuevos medicamentos antiepilépticos, sin embargo no se ha logrado reducir de manera significativa la proporción de epilepsias fármacoresistentes². Por este motivo, la importancia de diagnóstico genético y de medicina de precisión, enfocada

en tratamientos dirigidos a la etiología y no solo al síntoma. Los estudios genéticos cada vez son más accesibles y se han convertido en una herramienta indispensable en la práctica clínica de neurología pediátrica. Es importante entender los diferentes exámenes disponibles para utilizarlos de manera apropiada en cada paciente.

En este artículo se abordará los temas más relevantes relacionados a la genética de la epilepsia:

1. Historia de la genética de la epilepsia
2. Genes relacionados con epilepsia
3. Estudios genéticos disponibles en la práctica médica
4. Utilidad de los estudios genéticos en la epilepsia pediátrica
5. Medicina de precisión en epilepsia

Historia de la genética de la epilepsia

Desde hace mucho tiempo se conoce sobre la genética como una de las etiologías de la epilepsia al demostrar el factor de herencia en algunos casos y por los estudios en gemelos³. Además, se conocía de síndromes genéticos en los que la epilepsia es uno de los síntomas cardinales, como por ejemplo la Esclerosis Tuberosa y el Síndrome de Angelman. Luego, en la década de los años 90, se encuentran los primeros genes asociados a epilepsia al estudiar familias afectadas con epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ELFNAD), en los que se encuentra una variante en el gen *CHRNA4*. De esta manera se encuentran múltiples canalopatías asociadas a fenotipos específicos incluyendo Síndrome de Dravet al gen *SCN1A* y convulsión neonatal familiar benigna (CNFB) a *KCNQ3* y *KCNQ2*⁴. Desde el año 2005 se expande la utilización de *next generation sequencing* (NGS), por lo que se descubren cientos de nuevos genes asociados a la epilepsia.

Genes relacionados con epilepsia

Los genes relacionados a epilepsia tienden a tener una relativa alta expresividad en el sistema nervioso central. Aquellos asociados a fenotipos más severos, en su mayoría tienen baja tolerancia a las variaciones en la población en general⁵. Las funciones de los genes a nivel celular son variadas e incluyen: canales iónicos, crecimiento y diferenciación celular, regulación de

sinapsis y regulación de transcripción de ADN. Los genes que más frecuentemente están asociados a epilepsia son *SCN1A*, *KCNQ2*, *CDKL5*, *SCN2A*, *STXBP1* y *PCDH19*⁴.

Es importante entender el concepto de pleiotropía fenotípica, en la cual mutaciones en un mismo gen pueden manifestarse como diferentes síndromes epilépticos como, por ejemplo, las variantes en el gen *KCNT1* que pueden manifestarse por epilepsia del lactante con crisis focales migratrices o por epilepsia hipermotora del sueño autosómica dominante. Además, existe la heterogeneidad genética en la cual diferentes genes pueden producir un mismo fenotipo, como en el síndrome de encefalopatía epiléptica y del desarrollo infantil temprano, donde diferentes genes pueden producir el mismo fenotipo, incluyendo *STXBP1*, *SCN2A*, *ARX*, *CASK* y *GNAO1*⁶.

Estudios genéticos disponibles en la práctica médica

Existen algunos estudios genéticos en la práctica clínica que se pueden utilizar. La elección del estudio adecuado en cada caso depende de características clínicas de cada paciente y por otro lado de la disponibilidad y costo de cada estudio. La secuenciación de un solo gen cada vez se utiliza menos desde la aparición de los paneles multi-genes; puede haber casos en los que fenotipo sea muy característico de un gen específico en donde se podría considerar este estudio. El *microarray* cromosómico puede encontrar deleciones o duplicaciones por medio de CNVs (*copy number variants*) que pueden estar asociados a epilepsia. Sin embargo, estudios de NGS pueden analizar CNVs por lo que el *microarray* no es el estudio de primera elección en epilepsia⁷.

En la actualidad, se recomienda la utilización de técnicas de NGS para realizar paneles multi-genes, en los que se pueden secuenciar cientos de genes relacionados a la epilepsia al mismo tiempo, y secuenciación del exoma completo. Además, existe la posibilidad de realizar secuenciaciones de genoma completo en la práctica clínica, lo que nos permite analizar regiones no codificadas que pueden tener relevancia clínica⁸.

La mayor proporción de exámenes genéticos positivos se encuentran en las epilepsias de ini-

cio neonatal, en las que en un 63% de los estudios realizados tienen una variante asociada a la patología. En los niños menores de 2 años la proporción de estudios positivos es de 21% y en mayores de 2 años disminuye al 4%

Utilidad de los estudios genéticos en la epilepsia pediátrica

Es importante conocer cuáles son los escenarios en los cuales están indicados realizar estudios genéticos en la epilepsia pediátrica. Se recomienda realizar dichos estudios cuando las crisis epilépticas no tienen una causa adquirida aparente, cuando se asocia con otras manifestaciones sindrómicas adicionales, cuando existen antecedentes familiares o cuando se asocia con signos clínicos de neuro-degeneración, errores innatos del metabolismo o encefalopatías epilépticas y del desarrollo.

El encontrar un diagnóstico genético en epilepsia tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente y de la familia por algunos motivos. Pone fin a la “odisea diagnóstica” por la que muchas familias tienen que pasar para encontrar una etiología clara de la epilepsia. Evita tratamientos deletéreos ya que existen variantes genéticas en las que algunos fármacos antiepilépticos podrían exacerbar las crisis convulsivas. Se puede iniciar tratamientos más eficaces con medicina de precisión, enfocándonos en la patogénesis de la epilepsia⁷. Poder ser parte de ensayos clínicos en los que aparecen nuevas terapias, que potencialmente podrían modificar el curso de una enfermedad. Ser parte de movimientos asociativos en los que muchos pacientes y sus familias encuentran recursos y apoyo. Se conoce que al realizar paneles multi-genes de manera temprana, se reduce el costo total de estudios diagnósticos de manera significativa⁹. El lograr establecer una etiología genética determinada, se puede incluir el asesoramiento genético a la familia, analizando si es una variante *de novo* o heredada y, en ese caso, el riesgo de recurrencia, y habilitar diferentes opciones reproductivas tales como el diagnóstico prenatal o pre-implantacional¹⁰.

Medicina de precisión en epilepsia

Actualmente, existen algunas condiciones en epilepsia pediátrica en las que encontrar la etio-

logía genética podría modificar la conducta terapéutica y de esta manera influir positivamente en el control de crisis convulsivas y pronóstico neurológico del paciente. En un estudio prospectivo se encuentra que de los pacientes que se encuentra el gen causante de la epilepsia, en un 63% de casos se consideran que son hallazgos que pueden modificar conductas terapéuticas¹¹.

El síndrome de Dravet es uno de los síndromes epilépticos más estudiados y se conoce su alta asociación con variantes en el gen SCN1A que codifica un canal de sodio. En estos pacientes, en los que se les encuentra el diagnóstico genético, se puede modificar terapias farmacológicas al evitar medicamentos bloqueadores de canales de sodio como la carbamazepina. Además, existen estudios en los que se encuentra el beneficio de algunos fármacos como la fenfluramina y estiropentol¹¹. La deficiencia del transportador cerebral de glucosa-1 (GLUT1) está relacionada a variantes en el gen SLC2A1 y los pacientes pueden presentar crisis convulsivas de inicio temprano, trastornos del desarrollo, trastorno del movimiento y microcefalia. Se conoce que la dieta cetogénica, en estos pacientes, puede ser una terapia efectiva en reducir el número de crisis convulsivas y mejorar el pronóstico neurológico. Por lo que, al obtener un diagnóstico genético temprano, se puede modificar el tratamiento y el pronóstico¹¹. Existen otros trastornos metabólicos en los que el diagnóstico genético tiene una implicación en el tratamiento, por ejemplo, mutaciones en el gen ALDH7A1 tratadas con piridoxina, en el gen FOLR1 con ácido folínico y en el gen TPP1 (CLN2) con reemplazo enzimático⁴.

Conclusiones

La genética de la epilepsia es un área de la medicina en la que los avances en el conocimiento científico han sido significativos en las últimas décadas. Esto nos ha permitido dar diagnósticos precisos y poder dar tratamientos más adecuados, mejorando la calidad de vida y el pronóstico de nuestros pacientes. Las pruebas genéticas como los paneles multi-genes y la secuenciación del exoma, son exámenes complementarios que deben ser utilizarlos en la práctica médica para un adecuado diagnóstico en pacientes con epilepsia. Se requieren de

mayores investigaciones en el área de medicina de precisión para lograr tener una mayor cantidad de tratamientos disponibles para los distintos diagnósticos genéticos. Actualmente existen estudios preclínicos para nuevos tratamientos incluyendo terapia génica. De esta

manera pasaremos de la era del tratamiento empírico de crisis convulsivas, a la era del tratamiento individualizado de la causa genética de cada epilepsia.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. 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: 512-21.
2. Perucca E, Brodie MJ, Kwan P, Tomson T. 30 years of second-generation antiseizure medications: impact and future perspectives. *Lancet Neurol* 2020; 19: 544-56.
3. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004; 62: 1127-33
4. Symonds JD, McTague A. Epilepsy and developmental disorders: next generation sequencing in the clinic. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 24: 15-23.
5. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature* 2016; 536: 285-91.
6. Morrison-Levy N, Borlot F, Jain P, Whitney R. Early-onset developmental and epileptic encephalopathies of infancy: an overview of the genetic basis and clinical features. *Pediatr Neurol* 2021; 116: 85-94.
7. Olson H, Shen Y, Avallone J, et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol* 2014; 75: 943-58.
8. EPICURE Consortium; EMINet Consortium; Steffens M, Leu C, Ruppert AK, et al. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet* 2012; 21: 5359-72.
9. Berg AT, Coryell J, Saneto RP, et al. Early-life epilepsies and the emerging role of genetic testing. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 863-71.
10. Verma IC, Bhatia S, Arora V. Genetic testing in pediatric epilepsy. *Indian J Pediatr* 2021; 88: 1017-24
11. Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain* 2019; 142: 2303-18.