

PRESENTACIÓN DE CASO

La heterogeneidad genética en la epilepsia: presentación de familias

Genetic heterogeneity in epilepsy: family reports

**Deysi Licourt Otero¹, Odilkys Cala Hernández², Anitery Travieso Téllez³,
Miladys Orraca Castillo⁴**

¹Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica y Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigadora Agregada. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: deysili@princesa.pri.sld.cu

²Licenciada en defectología. Máster en Atención Integral al Niño. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: odigen@princesa.pri.sld.cu

³Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Instructora. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: any0511@princesa.pri.sld.cu

⁴Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Primer y Segundo Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Dirección Provincial de Salud. Pinar del Río. Correo electrónico: milgene@princesa.pri.sld.cu

Recibido: 15 de febrero de 2014.

Aprobado: 8 de enero de 2015.

RESUMEN

El conocimiento actual sugiere que la epilepsia es clínica y genéticamente heterogénea. Los factores heredados parecen sugerir una susceptibilidad genética, pero, con alguna excepción, por sí solos no son capaces de provocar manifestaciones clínicas ni siguen patrones de herencia mendelianos clásicos. El grado de penetrancia genética puede depender en gran medida de otros genes que, junto con los factores ambientales, pueden contribuir al desarrollo y a la progresión de la epilepsia. En el presente trabajo se realizó una descripción de la

heterogeneidad genética de la epilepsia mediante la presentación de 3 familias, en cada una de estas familias, a partir del caso índice, se han estudiado otros individuos, con lazos de consanguinidad, que padecen diferentes tipos de epilepsia, discapacidades y/o enfermedades de origen multifactorial. Se trata de un tema novedoso aplicado al campo de la Genética Médica proyectado hacia las enfermedades de origen multifactorial.

DeCS: Epilepsia/diagnóstico/genética/etiología, Heterogeneidad genética, Enfermedades comunes.

ABSTRACT

Current knowledge suggests that epilepsy is clinically and genetically heterogeneous. Inherited factors seem to suggest any genetic susceptibility, but with any exceptions; on their own they are neither capable of provoking any clinical manifestations nor follow classic Mendelian inheritance patterns. The degree of genetic penetrance may depend greatly on other genes which, together with environmental factors, may contribute with the development and worsening of epilepsy. Genetic heterogeneity of epilepsy was described by reporting three families; other individuals have been studied in these families starting from index case, with consanguinity, suffering from several types of epilepsies, disabilities and diseases of multifactorial origin. This is a new topic applied to the field of medical genetics, projected towards the diseases of multifactorial origin.

DeCS: Epilepsy/diagnosis/genetics/etiology; Genetic heterogeneity.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por un incremento y sincronización anormal de la actividad eléctrica neuronal, que se puede manifestar por episodios recurrentes, espontáneos, intensos e impredecibles, a los cuales se conoce como crisis epilépticas o «ictus».¹ Entre los síntomas y signos que con mayor frecuencia expresan estas crisis se señalan: modificaciones bruscas del estado de conciencia, fenómenos motores inapropiados, fenómenos sensitivos o sensoriales anormales, alteraciones de la respuesta del individuo a su entorno, variantes específicas de cefalea y convulsiones.²

La epilepsia se encuentra entre las enfermedades crónicas no transmisibles que afectan al ser humano, la cual ha preocupado al hombre durante siglos.³ Se estima que unos 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, y de ellas 85 % vive en regiones tropicales o en vías de desarrollo, donde precisamente habita la mayor parte de la población mundial. La prevalencia de epilepsia en Cuba fluctúa entre 3,3 y 9 por cada mil habitantes, y en Pinar del Río la prevalencia es de aproximadamente 6,52 por cada mil habitantes.¹

El papel de factores genéticos en la etiología de esta condición reviste una gran complejidad: por ejemplo, excepto en muy raras ocasiones, la herencia de la epilepsia no sigue un patrón mendeliano clásico, y el riesgo de adquirirla sigue un patrón más bien multifactorial. Dado esto último, no se puede entonces descartar la

intervención de otros factores adicionales, incluyendo los no genéticos (tales como los ambientales), también resulta claro que la heterogeneidad clínica de esta condición puede ser extrapolada incluso a la de dichos factores genéticos ya que, por ejemplo, en aquellas familias en las cuales existen varios individuos afectados (y que se sabe son portadores de alteraciones genéticas similares), la epilepsia se presenta de modo diferente, con algunos miembros que sufren de variantes parciales y otros generalizadas, o crisis mioclónicas vs. ausencias, o convulsiones tónico-clónicas. En este último caso existe la posibilidad teórica de que otros genes adicionales aún no identificados pudieran ser relevantes, claramente esta complejidad ilustra sobre la multiplicidad de los factores en juego en esta situación.⁴

En el presente trabajo se describe la heterogeneidad genética de la epilepsia, mediante la presentación de 3 familias no emparentadas, en las que algunos de sus miembros comparten diferentes tipos de epilepsia y otros trastornos.

PRESENTACIÓN DE LAS FAMILIAS

Paciente de 13 años de edad (III-2), que llega a la consulta de Genética Clínica, acompañado de sus padres, por presentar epilepsia, no se recogen antecedentes prenatales ni perinatales, a los 5 meses de edad comienza a presentar movimientos tónico-clónicos de la extremidad superior derecha, presentó retardo del desarrollo psicomotor, actualmente manifiesta crisis parciales, diagnóstico de epilepsia focal sintomática y tiene un retraso mental moderado, presenta signos dismórficos que sugieren un retraso mental ligado al X. Al confeccionar el árbol genealógico se reporta en la familia antecedentes por línea materna de: epilepsia (II-2, II-5) con crisis de ausencia, retraso mental (II-1), que actualmente están en estudio, y defecto del tubo neural (II-3) Figura 1. Familia E-38.

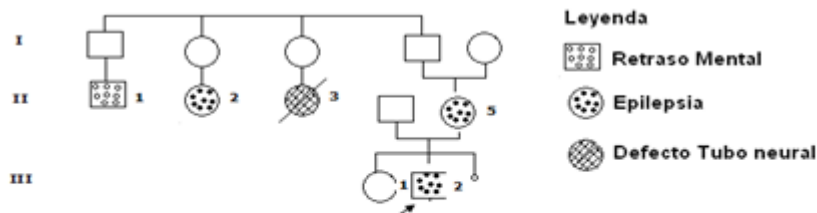


Fig. 1. Familia E-38.

Paciente de 14 años de edad (III-2), con epilepsia refractaria al tratamiento y retraso mental moderado, no se recogen antecedentes prenatales ni perinatales. A los 2 años de edad presentó una convulsión febril, después continuó con crisis tónico-clónico generalizadas siempre con fiebre, que persistieron más allá de los 6 años de edad, posteriormente a los 7 años de edad se añadió crisis de ausencia atípica que continúan en la actualidad y no resuelven con la administración de los medicamentos habituales. Se recoge antecedentes de 3 miembros de su familia con epilepsia (II-1, II-4, III-3) del lóbulo temporal, crisis mioclónicas y generalizada idiopática, respectivamente. Figura 2 Familia E-87.

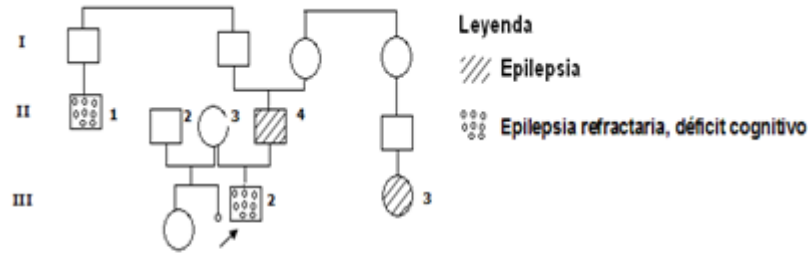


Fig. 2. Familia E-87.

Paciente de 8 años de edad (IV-3), perteneciente a la familia clasificada como E-45, presentó su primera convulsión a los 3 años, crisis tónico-clónicas generalizadas, se recoge antecedentes perinatales dados por sufrimiento fetal agudo, líquido amniótico meconial, por lo que fue necesario realizar el parto por cesárea. Actualmente tiene retraso mental y epilepsia generalizada sintomática. Como se representa en la figura 3, varios miembros de la familia comparten el diagnóstico de epilepsia pero en todos ellos el trastorno es diferente, todos por línea materna, hay una persona con diagnóstico de esquizofrenia (I-2) y un niño (IV-1) que tiene epilepsia y retraso mental.

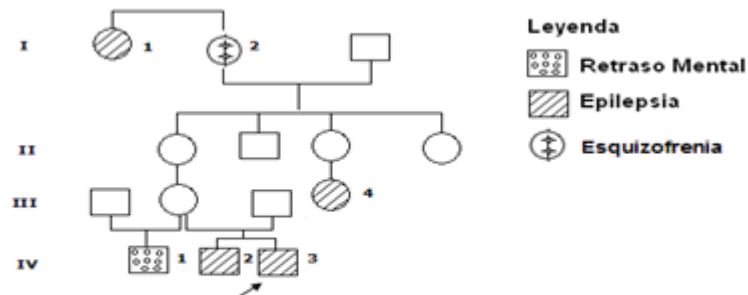


Fig. 3. Familia E-45.

DISCUSIÓN

En los últimos años se han logrado avances impresionantes en el campo de la epilepsia, en especial, el descubrimiento de mutaciones en genes específicos (por lo general codificadores de los canales iónicos expresados primordialmente en neuronas cerebrales, o de ciertos receptores de los neurotransmisores, o moléculas con funciones asumidas en la comunicación intercelular). Sin embargo, no todos los genes identificados pertenecen a esa categoría, y de hecho, al menos en casos conocidos, las funciones de dichos genes se desconocen casi por completo. Esto también parecería dar soporte a la idea de que las bases moleculares de las epilepsias podrían ir más allá de las alteraciones meramente iónicas, y que en ciertos casos estas podrían asociarse a alteraciones en el desarrollo y la estructura primordial de ciertas zonas del cerebro.⁵

Se conoce bien que los miembros de una misma familia con genotipos similares pueden exhibir un fenotipo diferente. Una fuente de heterogeneidad clínica puede estar en la segregación independiente de variantes genéticas o genes modificadores, que exacerban o mejoran el efecto de la mutación primaria, como parte de la interacción entre genes no alélicos. Por lo tanto, la heterogeneidad genética en miembros de una misma familia puede reflejar la segregación de genes modificadores.⁵

La heterogeneidad genética se aplica tanto a mutaciones en genes localizados en loci diferentes, en el mismo, o en distintos cromosomas y que producen expresión similar en el fenotipo (heterogeneidad no alélica, también llamada heterogeneidad de locus), como a mutaciones que afectan a diferentes sitios exones o intrones del mismo gen (heterogeneidad alélica). También se incluye el término heterogeneidad clínica para referirse a mutaciones alélicas o de locus, que expresan fenotipos diferentes.⁶

Las mutaciones en un solo gen pueden producir diferentes fenotipos en los individuos (expresividad variable). El ejemplo mejor de esto es la epilepsia con crisis febriles, en que los fenotipos dentro de una familia con una sola mutación en SCN1A pueden ir desde las crisis febriles típicas, las crisis febriles que persisten más allá de seis años de edad, las que acompañan a las crisis tónica generalizadas, la epilepsia del lóbulo temporal, lo anterior pudiera ser lo que ocurre en la familia E-38 de este estudio. Como con la herencia compleja, esta variabilidad es probable que sea el resultado de los efectos de genes modificadores y/o los factores medioambientales.⁵

La interacción digénica es otro mecanismo que explica la expresión de un fenotipo, su gravedad o la edad en que aparece. La herencia digénica es aquella en la que es necesaria la mutación en 2 genes diferentes para provocar una enfermedad o fenotipo determinado. Ello se debe a que las proteínas codificadas por estos genes están relacionadas funcionalmente. En ciertos casos se puede considerar un locus principal y otro modificador, o bien pueden ser ambos igualmente importantes para el desarrollo de la enfermedad, o también pueden ocurrir interacciones entre más de 2 genes. Los datos revelados mediante estudios de ligamiento apoyan fuertemente un mecanismo de herencia digénica en algunos tipos de epilepsia como en las convulsiones febriles, crisis de ausencia, la epilepsia del lóbulo temporal y otros, tal y como se observa en las 3 familias de este estudio.⁵

Las mutaciones en el gen SCN2A y KCNQ2, que codifican para el canal de sodio y el canal del potasio respectivamente, pueden ser otra de las causas genéticas de la epilepsia humana, pero no se han descrito familias con las variantes en ambos genes. Para probar su posible interacción, algunos investigadores, crearon modelos de ratones que eran dobles heterocigotos, para una mutación de Scn2a y una mutación de Kcnq2.

La combinación producía en los ratones crisis severas, que fallecieron en 3 semanas después del nacimiento. Este ejemplo de interacción del gen puede entenderse por las funciones de los dos canales. El canal del Kcn2q es parte de un complejo que produce una corriente de potasio que inactiva la función neuronal. Se esperaría que la actividad de Kcn2q dañada aumente la excitabilidad neuronal. La mutación de Scn2a predispone a un umbral reducido para la excitabilidad neuronal. La presencia de ambos genes mutados en las mismas células actuaría en la misma dirección hacia el aumento de la excitabilidad neuronal. Sin embargo, en modelos de animales ha sido probado que los heterocigotos dobles que portan mutaciones en los genes Scn1a y Scn8a no desarrollaban crisis epilépticas. La actividad neuronal reducida debido a la mutación de Scn8a puede compensar la actividad debido a la

mutación de Scn1a. Lo anterior predice que las mutaciones de SCN8A humano pudieran actuar como las variantes del modificador (actividad proteccionista) en individuos que heredan un alelo del gen SCN1A. Esta predicción podría beneficiar a las familias donde existen individuos severamente afectados si portaran una segunda mutación en SCN8A.⁵

Se ha descrito que los rearrreglos cromosómicos pueden generar alteraciones cognitivas, epilepsia y refractariedad.⁷ Deleciones o duplicaciones en las regiones subteloméricas son causa de retraso mental hasta en un 7%, mientras que se han encontrado trastornos genómicos en epilepsia hasta en el 10% de estos pacientes.⁸ Enfermedades monogénicas con epilepsia como síntoma cardinal también se han asociado con rearrreglos cromosómicos como el síndrome de Dravet, la lisencefalia, las polimicrogirias y el síndrome de Rett,⁷ y en este estudio se reporta en la familia E-38, el propósito del estudio (III-2) con signos dismórficos compatibles con un retraso mental ligado al cromosoma X.

Las regiones subteloméricas podrían ser una importante diana de estudio ya que tienen varias particularidades: son ricas en loci codificantes, forman la transición entre las secuencias específicas del cromosoma y las secuencias con repeticiones, contienen segmentos duplicados (LCR) extensos que desempeñan un papel crucial en el reconocimiento de cromosomas homólogos y la recombinación alélica. Hay allí genes ubicados que se han involucrado con la apoptosis neuronal, vías de señalización metabólicas y ciclo celular y parecen estar desregulados en pacientes con epilepsia refractaria, tal es el caso de ataxina 3 (14p32.12) y de CDK5 (7q36.1). El CHL1, miembro de la familia L1 de moléculas de adhesión celular,⁹ codifica para una proteína de 1.208 aminoácidos con cinco tipos de dominios.

Se considera una molécula de reconocimiento neuronal asociada con determinadas vías de señalización y plasticidad celular. Tiene una localización dinámica pero alcanza su mayor expresión en la neocorteza fetal,⁹ con un papel clave en la migración celular embriogénica, principalmente para el posicionamiento de las neuronas en las áreas neocorticales caudales del cerebro (en especial la corteza visual y somatosensorial) y en la proyección axonal talamocortical hacia otras áreas específicas.

Las alteraciones descritas en la localización neuronal, la proyección axonal y dendrítica han sido dianas para explicar fenotipos relacionados con discapacidad cognitiva, retraso del desarrollo y trastornos del aprendizaje, y aclaran que existe un papel para CHL1 en la epileptogénesis y en la refractariedad, lo cual pudiera explicar la presencia de 2 pacientes de la familia E-87 (II-1 y III-2) de este estudio que presentan una epilepsia refractaria al tratamiento y déficit cognitivo. De acuerdo con el hallazgo de la duplicación en el gen CHL1, se podrían plantear varias hipótesis para explicar el endofenotipo de la refractariedad: penetrancia incompleta del rearrreglo cromosómico, modificación/conversión génica, fenómenos epigenéticos, herencia no mendeliana de tipo impronta genómica o modificaciones en genes reguladores.⁷

En varios estudios se ha encontrado que aproximadamente el 1% de individuos con epilepsia idiopática generalizada (IGE), tienen una microdeleción en el cromosoma 15q13.3, la misma ha sido identificada previamente en los individuos con discapacidad cognitiva, esquizofrenia, y autismo. En otros pacientes con epilepsia se han observado microdeleciones en los cromosomas 1q21.1, 15q11.2, 16p11.2, 16p13.11, y 22q11.2, que también han sido encontradas en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.^{10, 11, 12}

Se ha reportado que la delección en el CHL1 puede estar presente en pacientes con deficiencias cognitivas y esquizofrenia. Hay un informe de tres individuos con fenotipo de retraso mental leve, trastorno del aprendizaje y retraso del lenguaje, en quienes se encontró delección del gen CHL1 por array-CGH.⁷

En la familia E-45 del presente estudio existen varios miembros con epilepsia, déficit o discapacidad cognitiva y esquizofrenia que pudiera ser explicado por la segregación de rearrreglos cromosómicos como los reportados.

Los estudios basados en polimorfismos de nucleótidos simple (SNP) han dado paso a que las variantes en el número de copias (VNC) estén acaparando en los últimos años, un gran interés tanto para descifrar los mecanismos de las enfermedades genéticas complejas, como para entender la diversidad propia de la población. A pesar de que las VNC aparecen en el genoma con menor frecuencia que los SNP, son una fuente de variabilidad genética mucho mayor. Esto se explica porque la carga de cambios en la secuencia de nucleótidos en uno u otro tipo de variante es mucho mayor en las VNC que en los SNP.

Se ha podido determinar que en trastornos graves como el autismo, la discapacidad intelectual y la esquizofrenia, existe una mayor carga de VNC que en otros trastornos del neurodesarrollo (TND) más leves;^{13, 14} además, predominan las VNC de gran tamaño con elevado grado de mutaciones de novo.¹⁵

Otro aspecto relevante de las VNC es que las delecciones tienen un impacto mayor que las duplicaciones, lo que da a entender que la ausencia de material genético es más deletérea que el exceso.¹⁶ Los loci asociados a VNC tienen una expresividad variable tanto cuantitativamente-mayor o menor gravedad del fenotipo como cualitativamente (tipo de fenotipo). En algunos casos, determinada VNC específica es suficiente para generar un conjunto de síntomas que conforman un síndrome. Pero, en el caso de los TND frecuentes, no se detecta una magnitud de efecto suficiente para que una variante única determine, por sí misma, todo el cuadro clínico. En este sentido, un loci de gran interés es la microdelección/microduplicación 16p11.2, la duplicación, a diferencia de la delección, puede asociarse a esquizofrenia, epilepsia y, curiosamente, bajo peso al nacer.¹³⁻¹⁶ Lo anterior también podría ser una explicación para justificar la presencia de trastornos del neurodesarrollo, epilepsia y esquizofrenia en todas las familias del presente estudio.

Existe otra teoría que trata de explicar la comorbilidad en la epilepsia y es el modelo del doble impacto (two hit). Esta teoría, básica para la comprensión de las enfermedades tumorales, también ha sido aplicada en los últimos años a la interpretación de algunas enfermedades psiquiátricas. Cuando se identifica una alteración genética en un individuo con determinado fenotipo, resulta engorroso confirmar una relación causal entre la alteración y el fenotipo. Esta situación se hace especialmente compleja cuando una misma variante genética concurre tanto en pacientes con determinado trastorno como en individuos sanos, tanto si pertenecen a una misma familia, como si no tienen relación alguna. Existen, entre los TND, diversos ejemplos que pueden ilustrar esta situación. Los pacientes a los que se les suponía un segundo impacto mostraban manifestaciones más graves o variadas. Lo que pondrían en evidencia estos datos es que, ante determinada variante, en este caso, la microdelección 16p12.1-, la emergencia de diversos fenotipos dependería de la presencia de otras VNC.

Las ideas que se infieren del modelo del doble impacto son enormemente sugestivas. Por un lado, ofrecen una explicación razonable al hallazgo de una misma variante en individuos sanos y en pacientes con determinado fenotipo; pero también permiten explicar la variabilidad fenotípica que se observa en pacientes

portadores de una misma alteración genética. Obviamente, el problema conceptual, mal resuelto, de la comorbilidad puede encontrar una respuesta en el modelo del doble impacto.¹³⁻¹⁶

En estos últimos años se han descrito numerosos alelos relacionados con el desarrollo de la epilepsia, y la lista de genes candidatos se amplía en la actualidad. Esta implicación genética no significa que la enfermedad sea hereditaria, sino que en la población, y aun dentro de una misma familia, existirán gradientes de susceptibilidad diferencial a la aparición y desarrollo de la epilepsia, como respuesta a diferentes situaciones de estrés (traumatismos, fiebre, infecciones del sistema nervioso central, etc.).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosado García FM, Núñez Fernández FA, Ruiz Espinosa A, Rojas Rivero L, Andrade Machado R, Kanaobana K, Polman K. Parasitosis intestinales en pacientes con epilepsia de origen desconocido. *Rev Cubana Med Trop.* abr-jun. 2013; 65(2).
2. Conde Pérez YA, Díaz González D, Conde Pérez M, Navia Reyes I, Conde Fernández B. Epidemiología clínica de la epilepsia en la población adulta del municipio Sancti Spíritus. *Gac Méd Espirit.* mayo-ago. 2013; 15(2).
3. Iglesias More S, Fabelo Roche JR, Rojas Velásquez Y, González Pal R, Ramírez Muñoz A. Calidad de vida en niños y adolescentes con epilepsia. *Rev Cubana Enfermer.* abr.-jun. 2012; 28 (2).
4. Gustavo A. Charria-Ortiz. Genética de las epilepsias. Actualizaciones en neurología infantil medicina. 2007; 67(1).
5. Pal D.K, Greenberg D.A. Evaluating Genetic Heterogeneity in Complex Disorders. *Human Heredity.* 2002; 53(4).
6. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 160-161.
7. Maradei-Anaya SJ, Espinosa E, Izquierdo A, Velasco-Parra HM. Detección de rearrreglos subteloméricos por MLPA en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en Colombia: papel del gen CHL1 en la farmacoresistencia. *Rev Neurol.* 2013; 57(10).
8. Artigas-Pallarés J, Guitart M, Gabau-Vila E. Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol* 2013 56 (Supl 1).
9. Weizmann Institute of Medicine. Crown Human Genome Center, Department of Molecular Genetics. The Human Gene Compendium. GeneCards: CHL1. 2013.
10. Meisler MH, O'Brien JE. Gene Interactions and Modifiers in Epilepsy. In: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4th edition; USA: Oxford University Press; 2012.
11. Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli, Michael A Rogawski, Richard W Olsen, Delgado-Escueta AV. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 2012; 4th edition.

12. Ruth Ottman, Neil Risch. Genetic Epidemiology and Gene Discovery in Epilepsy. In: Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 2012; 4th edition.
 13. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010; 86(5).
 14. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, Rosenfeld JA, Vu TH, Baker C, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. Nat Genet[serie en Internet]. 2011; 43.
 15. Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease. Am J Med Genet Part C Semin Med. 2012; 160C (2).
 16. Kaminsky EB, Kaul V, Paschall J, Church DM, Bunke B, Kunig D, et al. An evidence based approach to establish the functional and clinical significance of copy number variants in intellectual and developmental disabilities. Genet Med. 2011.; 13(9).
-

Dra. Deysi Licourt Otero. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica y Segundo Grado en Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Investigadora Agregada. Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Correo electrónico: deysili@princesa.pri.sld.cu