

WHITE PAPER

EPILEPSIAS DE ETIOLOGÍA GENÉTICA Y SU DIAGNÓSTICO



Ginevra Bonelli
Clinical Geneticist

✉ genetica@dreamgenics.com
☎ 985 088 180 | 613 031 849
🌐 www.dreamgenics.com

Resumen

La Sociedad Española de Neurología define la epilepsia como un grupo heterogéneo de enfermedades en las que hay una alteración que predispone al sujeto a sufrir crisis epilépticas, y éste debe haber sufrido al menos una crisis con anterioridad. En su conjunto, la prevalencia de la epilepsia se estima en torno al 0,7% de la población, lo cual implica que cerca de 400.000 personas padecen epilepsia en España. Además, según la OMS la epilepsia es la segunda enfermedad neurológica en años de vida vividos con discapacidad, por lo que contar con un diagnóstico y tratamiento adecuados resulta esencial para una mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

Introducción

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) distingue entre “epilepsia” y “crisis epiléptica”, como dos entidades clínicas diferentes. El último término hace referencia a alteraciones transitorias debidas a una actividad neuronal anómala, excesiva o simultánea en el cerebro. Se estima que entre un 2 y 5% de la población experimentará una crisis epiléptica en algún momento de su vida. Sin embargo, tener una crisis epiléptica no equivale a padecer epilepsia, puesto que ésta implica también una predisposición a sufrir crisis epilépticas. Según la ILAE se trata de epilepsia cuando:

- Hay recurrencia de crisis epilépticas, con más de 24 horas de diferencia entre ellas.

- Según los conocimientos actuales, los neurólogos consideren que el paciente se encuentra en riesgo de volver a tener una crisis epiléptica en los próximos 10 años con una probabilidad mayor al 60%.
- El paciente sufre un síndrome epiléptico.

Etiología

Las características que definen una epilepsia son tres; la zona cerebral afectada, el tipo de epilepsia (por ejemplo, si es focal o generalizada) y su etiología. Atendiendo a esta última característica las

epilepsias se pueden dividir en estructurales, genéticas, infecciosas, metabólicas, inmunes y de causa desconocida (idiopáticas). Además, algunos especialistas añaden el grupo causado por enfermedades neurodegenerativas. Actualmente, se considera que las epilepsias de causa genética representan el 20% de los casos (Figura 1). Sin embargo, según estudios recientes, los factores genéticos contribuyen hasta en un 70-80% de los casos.

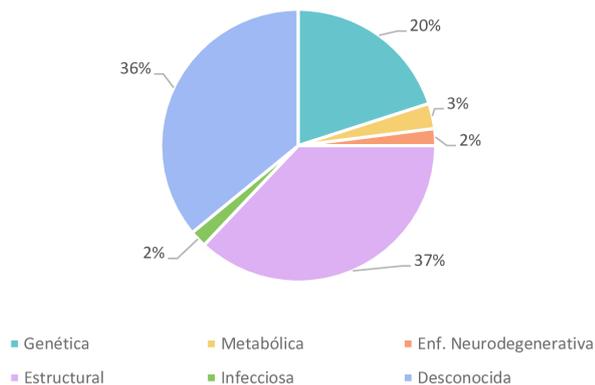


Figura 1. Porcentaje de pacientes según la etiología de su epilepsia.

Epilepsias de origen genético

Se considera que una epilepsia es genética cuando existe una alteración genética o una historia familiar positiva para la enfermedad. Las epilepsias de origen genético pueden dividirse en monogénicas o poligénicas.

Las epilepsias monogénicas (aquellas causadas por mutaciones en un solo gen) suelen pertenecer al grupo de las epilepsias raras, las cuales representan únicamente el 5% de todos los casos. Muchas de ellas dan lugar a síndromes epilépticos graves con alteraciones neurocognitivas asociadas. La alteración de las proteínas codificadas por los genes implicados en esta patología provoca la tendencia a la excitabilidad neuronal, causa de las crisis y la disfunción neurológica. Uno de los primeros síndromes en el que se encontró una mutación causal es el Síndrome de Dravet, en el cual el 80% de los pacientes presenta alteraciones en el gen SCN1A.

Sin embargo, el diagnóstico de este tipo de epilepsias es complejo puesto que no siempre la alteración de un mismo gen va a provocar la misma gravedad o el mismo cuadro clínico y porque

un mismo síndrome puede estar causado por varios genes. Así, mutaciones en el gen SCN1A, además del Síndrome de Dravet, pueden dar lugar a fenotipos clínicos más leves como la Epilepsia Generalizada con convulsiones febriles y, a su vez, el Síndrome de Dravet puede estar causado por mutaciones en otros genes como GABRA1, SCN2A o PCDH19, entre otros.

Por su parte, en las epilepsias poligénicas, o de herencia compleja, existen varios genes implicados y su desarrollo está influenciado por factores ambientales, por lo que determinar su aparición en el paciente no es sencillo. Dentro de este subtipo encontramos la epilepsia mioclónica juvenil o la epilepsia del lóbulo temporal entre otras. Las causas moleculares determinantes de este tipo de epilepsia son desconocidas, por ello su estudio es esencial para la identificación de genes causales. Por ejemplo, en 2018, un estudio con más de 15.000 pacientes y 29.000 controles consiguió identificar 16 loci de interés. Estos y otros estudios permitirán entender mejor la patogenia de estas enfermedades.

Diagnóstico

El diagnóstico de las epilepsias está fundamentalmente basado en la historia clínica del paciente y en pruebas físicas y neurológicas, siendo lo más importante para su diagnóstico una descripción detallada de las crisis. Establecer su causa es esencial para poder implementar un correcto tratamiento y manejo del paciente, por ello, ante una sospecha de epilepsia de origen genético es necesario realizar un estudio molecular exhaustivo.

Dada la complejidad fenotípica de las diferentes epilepsias y síndromes epilépticos, la secuenciación masiva es la técnica de elección para su confirmación diagnóstica (Figura 2). Esta técnica permite el estudio de manera simultánea de todos los genes implicados en el tipo de epilepsia que se sospecha, o la ampliación del estudio a genes asociados a otras epilepsias o patologías que presentan fenotipos solapantes. Para algunos casos sindrómicos complejos el estudio de secuenciación masiva puede completarse con otras técnicas moleculares que permitan el estudio de alteraciones cromosómicas, como el cariotipo.

Por tanto, la realización de un estudio genético permite confirmar la sospecha clínica, establecer

un pronóstico más preciso de la enfermedad y realizar un correcto asesoramiento genético individual y familiar.

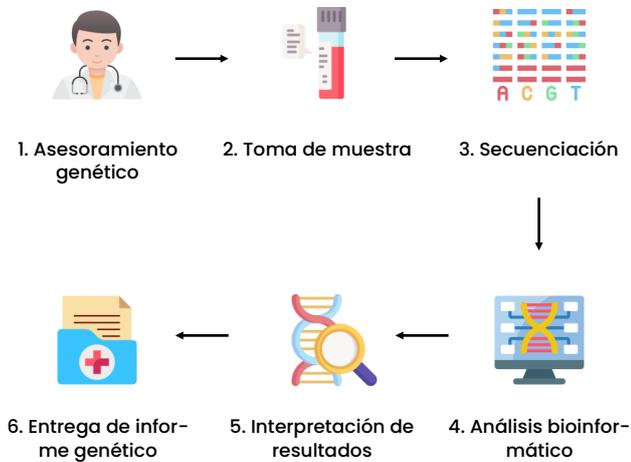


Figura 2. Etapas de un estudio genético mediante secuenciación masiva.

Aunque los tratamientos de la epilepsia y otras patologías se dirigen hacia una medicina de precisión, donde cada paciente será tratado de forma individualizada, este hecho todavía no es una realidad en la mayoría de los casos. Sin embargo, los estudios llevados a cabo hasta el momento y el trabajo conjunto de diferentes profesionales como genetistas, neurólogos e investigadores abren una puerta a una nueva era en la terapia y tratamiento de las epilepsias genéticas.

Establecer un correcto diagnóstico de manera precoz resulta fundamental para iniciar el abordaje de la epilepsia, y lo ideal es combinar un diagnóstico clínico y genético. Los estudios genéticos deben ser parte del proceso diagnóstico puesto que confirman la sospecha clínica existente, contribuyen al manejo terapéutico y establecen un pronóstico que ayude a prevenir complicaciones y comorbilidades.

Alteraciones genéticas y elección del tratamiento

El tratamiento de las epilepsias se basa en el uso de fármacos antiepilépticos, los cuales restauran el equilibrio químico de las neuronas y atenúan las descargas eléctricas anormales. A pesar del gran desarrollo de este tipo de fármacos en los últimos 30 años, la proporción de pacientes no respondedores no se ha visto modificada. De hecho, los datos disponibles hasta la fecha indican que estos medicamentos logran controlar las crisis únicamente en el 70-80% de los casos, quedando un 20-30% de pacientes en los que es necesaria la combinación simultánea de varios fármacos o el cambio constante entre diferentes tipos.

Una mayor precisión en el diagnóstico de las epilepsias, definiendo la alteración genética específica subyacente, permitiría escoger el tratamiento más eficaz para cada paciente, tal y como se observa en los pacientes epilépticos que presentan mutaciones en el gen *GLUT1*, los cuales responden de forma satisfactoria a una dieta cetogénica, o los que presentan alteraciones en el gen *KCNA1* los cuales son tratados con oxcarbacepina o aquellos a los que se les identifica una mutación en los genes *TSC1*, *TSC2* o *DEPDC5* cuyo tratamiento de elección es la rapamicina.

Bibliografía

1. Fisher RS, et al. "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)." *Epilepsia* vol. 46,4 (2005): 470-2.
2. Fisher RS, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82.
3. Balestrini S, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021 Feb 1;23(1):1-16.
4. Thakran S, et al. "Genetic Landscape of Common Epilepsies: Advancing towards Precision in Treatment." *International journal of molecular sciences* vol. 21,20 7784. 21 Oct. 2020.
5. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. "Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies." *Nature communications* vol. 9,1 5269. 10 Dec. 2018.
6. Elmali AD, et al. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020 Aug 1;22(4):399-420.
7. Beltrán-Corbellini Á, et al. Epilepsy Genetics and Precision Medicine in Adults: A New Landscape for Developmental and Epileptic Encephalopathies. *Front Neurol*. 2022 Feb 17;13:777115.

Contacto comercial

Si deseas obtener más información sobre nuestros servicios puedes visitar nuestra página web www.dreamgenics.com o contactar con nosotros a través de:

 info@dreamgenics.com

 +34 985 088 180

Departamento de Genética

Si quieres realizar una consulta sobre diagnóstico genético o deseas conocer el precio de una prueba puedes contactar directamente con nosotros a través de:

 genetica@dreamgenics.com

 +34 613 031 849