

## WHITE PAPER

# EPILEPSIAS DE ETIOLOGÍA GENÉTICA Y SU DIAGNÓSTICO



**Carmen Armada**

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 este 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

Las epilepsias de etiología genética representan un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos cuya comprensión ha avanzado de manera significativa gracias al desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación y al creciente conocimiento de los mecanismos moleculares implicados.

Durante décadas, la identificación de las causas subyacentes a muchas formas de epilepsia fue limitada, lo que dificultaba tanto el pronóstico como la selección de tratamientos específicos. Sin embargo, la integración de herramientas genómicas en la práctica clínica ha permitido redefinir el enfoque diagnóstico, ofreciendo caminos más precisos para la caracterización de estos síndromes.

En la actualidad, se reconoce que las mutaciones en genes asociados a canales iónicos, receptores sinápticos, vías de señalización y procesos del neurodesarrollo pueden dar lugar a manifestaciones epilépticas diversas, desde formas leves hasta encefalopatías epilépticas graves. Este conocimiento no solo facilita una mejor clasificación, sino que abre la puerta a intervenciones terapéuticas dirigidas y a la medicina de precisión.

A pesar de estos avances, persisten desafíos importantes: la variabilidad fenotípica, el solapamiento clínico entre síndromes, y la interpretación de variantes genéticas de significado incierto continúan siendo obstáculos en la práctica diaria.

## 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.

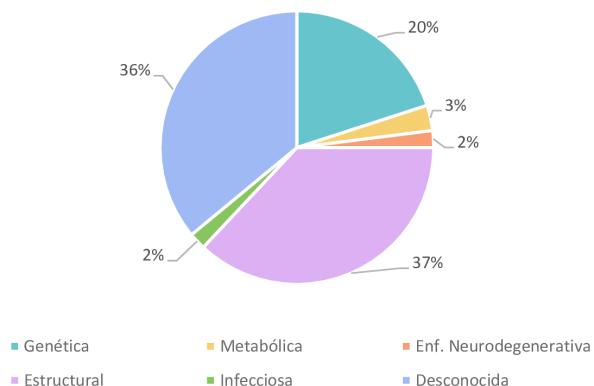


Figura 1. Porcentaje de pacientes según la etiología de su epilepsia.

## 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.

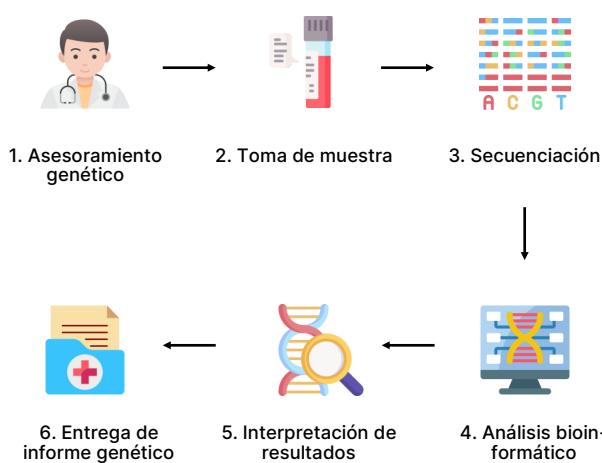
## Diagnóstico

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.

## 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 el sirólimus.

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.

## 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 Develop-

### Contacto comercial

✉ info@dreamgenics.com  
☎ 985 088 180 | 613 038 948

### Departamento de Genética

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

Esta publicación pertenece a Dreamgenics, S.L.U. La información mostrada en este documento puede estar sujeta a modificaciones sin previo aviso. Se prohíbe la reproducción total o parcial de su contenido sin el consentimiento expreso del autor. Dreamgenics, S.L.U. no asume ninguna responsabilidad por cualquier error u omisión en el contenido del mismo.