
Progresos en los Genes de las Epilepsias

Progress in Epilepsy Genes

Dr. Marco Tulio Medina*

Las epilepsias representan un problema de salud pública mayor alrededor del mundo, afectando alrededor de 100 a 200 millones de personas⁽¹⁾ Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades y síndromes en las cuales un grupo importante representan el síntoma de una lesión cerebral, por ejemplo aquellas secundarias a Neurocisticercosis, postraumáticas, tumorales, etc.^(2,3A) Un grupo adicional no menos importante es el grupo en el cual la causas genéticas tienen un rol fundamental tal como las epilepsias generalizadas idiopáticas, las epilepsias mioclónicas progresivas, etc.^(4/6)

Enormes progresos han sido hechos en la clasificación de las epilepsias y en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes. Así mismo esto ha permitido precisar con claridad el tipo de tratamiento requerido en cada caso y poder definir el pronóstico^(5A7) En 1989 la Comisión Internacional para la Clasificación de las Epilepsias presentó una clasificación sindromática que permitía unificar criterios alrededor del mundo, esta comisión dirigida por el Dr. Joseph Roger, eminente epileptólogo de la escuela de Marsella, Francia, agrupaba a las epilepsias en grupos sindromáticos en las que la que se conservaba el concepto de epilepsias generalizadas (aquellas cuya descarga eléctrica cerebral ocurre en forma simultánea en ambos hemisferios

cerebrales) y las parciales (en las que la descarga ocurre en una porción o foco específico de un hemisferio cerebral). A la división previa se añadía los conceptos de epilepsias sintomáticas (con una lesión o causa conocida), las idiopáticas (con características electroclínicas precisas cuya etiología genética se asume en la mayoría) y una tercera categoría, las criptogénicas (en la que se sospecha una lesión pero la misma esta oculta).^(5A7)

Esta clasificación ha permitido uniformidad de criterios, facilitando las investigaciones en diferentes áreas de la epileptología. En base a la misma y con el apoyo de las novísimas técnicas de genética molecular, se ha logrado avanzar en la ubicación de los loci cromosómicos de al menos 8 genes de diferentes tipos de epilepsias, los cuales se encuentran en los cromosomas 1q, 6p, 8p, 8q, 16p, 20q, 21q, 22q y el DNA mitocondrial.⁽⁶⁾

En 1987-88 se determinó el locus genético de la primera epilepsia generalizada idiopática, siendo esta la Epilepsia Mioclónica Progresiva; para su localización inicial se utilizaron el factor de properdina o Bf, el antígeno leucocitario humano o HLA y marcadores del DNA en la región HLA-DQ determinándose que el gen se encontraba en el cromosoma 6p.⁽⁹⁾ Recientemente, nuestros hallazgos en una familia de Los Angeles/Belice, con un claro patrón autosómico dominante de herencia, han demostrado que el gen se encuentra localizado exactamente en la región 6p21.2 a la p11.^(10B) Se ha determinado así mismo que existe al menos un gen adicional que explica la Epilepsia Mioclónica Juvenil en vista de que existen familias que no tienen ligamiento genético al cromosoma 6p, lo que avala la heterogeneidad genética en esta frecuente forma de epilepsia.^(11,14) En las

* Especialista en Neurología, Subespecialista en Epilepsia, Subespecialista en Electroencefalografía, Profesor Titular, Universidad Nacional Autónoma de Honduras Investigador asociado al California Comprehensive Epilepsy Program Co Director para América Latina del Consorcio de Investigación en Epilepsia GENESCS Presidente de la Sociedad Hondureña de Epilepsia

convulsiones neonatales familiares benignas, que constituyen una forma rara de epilepsia generalizada idiopática, se ha logrado determinar dos genes el primero en el cromosoma 20q y el segundo en el cromosoma 8. ¡15,16) otro grupo de epilepsias que han sido extensamente estudiadas han sido las epilepsias mioclónicas progresivas, que son clasificadas dentro de las epilepsias generalizadas sintomáticas y que constituyen un grupo heterogéneo de epilepsias todas ellas caracterizadas por la presencia de demencia, crisis mioclónicas y otras alteraciones neurológicas^(4,6,78) Dentro de las mismas se ha localizado el gen de la epilepsia mio clónica Báltica y la Mediterránea o Epilepsia de UnverrichtLundborg en el brazo largo del cromosoma 21.^(17,18) La forma juvenil de la Enfermedad de Gaucher ha sido localizada en el cromosoma 1q, la forma juvenil de la lipofuscinosis neuronal ceroida en el cromosoma 16p, el mioclonus con mancha rojo-cereza o Sialidosis tipo I en el cromosoma 22, la epilepsia progresiva de la niñez con retardo mental descrita en Finlandia en el cromosoma 8 y finalmente la Encefalopatía mitocondrial con fibras musculares rojas rotas o MERRF presenta una mutación puntual en el gen codificante de tRNALys.^(4,849)

La importancia de estos hallazgos confirma el hecho de que un grupo importante de epilepsias son heredadas y así como el hecho de que existen diferentes enfermedades que explican un mismo síndrome.

Actualmente con dichos hallazgos estamos ya en una nueva etapa de la clasificación de las epilepsias, ya no solamente basado en sus características electroclínicas y de neuroimagen sino que en los aspectos moleculares fundamentales que las explican.

Epilepsia Mioclónica Juvenil

La forma más común dentro de las epilepsias generalizadas idiopáticas la constituye la Epilepsia Mioclónica Juvenil, otras formas también frecuentes son la epilepsia de ausencias de la niñez antiguamente denominada como "Pequeño Mal" y la epilepsia con crisis tónico crónicas del despertar.⁽²⁰⁻²¹⁾ La Epilepsia mioclónica Juvenil representa el 10% aproximadamente de todas las epilepsias, en cambio la epilepsia de ausencias de la niñez representa entre el 7.5% al 15% de todos los pacientes con epilepsia., en conjunto las epilepsias generalizadas idiopáticas representan entre el 29 al 53% de todas las epilepsias. Este tipo de epilepsias responden muy bien a ácido valproico. (4A^a)A»)

La Epilepsia Mioclónica Juvenil o Enfermedad de Janz-Delgado-Escueta es una forma no progresiva de epilepsia generalizada idiopática que se caracteriza por el inicio en la adolescencia de crisis mioclónicas, convulsiones clónico-tónico-clónicas o tónico-clónicas y ausencias. Representa la forma más común de epilepsia en la adolescencia. Las crisis mioclónicas y las tónico-clónicas usualmente se presentan frecuentemente después de despertarse y son desencadenadas por la falta de sueño, la fatiga o el alcohol. El Electroencefalograma ictal muestra complejos de polipunta onda lenta de alta amplitud durante las mioclonías y el EEG interictal muestra complejos de polipunta-onda lenta de 3.5 a 6 ciclos por segundo. Las mioclonías usualmente no son mencionadas en la entrevista a menos que se realice un interrogatorio dirigido o se lleve a cabo una filmación con Circuito Cerrado de Televisión-EEG o VideoEEG.^(4,6,20,21)

Los datos que confirman el factor genético en este tipo de epilepsia esta basado en 1) el análisis de las familias 2) La variabilidad clínica de los casos índices y de las familias 3) Los análisis de segregación genética y 4) El mapeo mediante ligamiento genético.^(4,2223)

En base a nuestros datos hemos logrado clasificar con el Dr. Delgado Escueta al menos 8 subtipos diferentes de Epilepsias mioclónicas Juveniles. Recientemente en el Congreso Panamericano de Epilepsia, hemos reportado una forma especial de Epilepsia de Ausencias de la niñez que evoluciona a Epilepsia Mioclónica Juvenil (30) Serratos et al. han reportado la falta de ligamiento al cromosoma 6p en la Epilepsia de Ausencias de la niñez <A>

El análisis de segregación realizado por diferentes grupos ha orientado a varias posibilidades: patrón autosómico recesivo, poligénico, modelo de dos locus y recientemente nosotros hemos propuesto un modelo autosómico dominante con penetrancia variable así como la posibilidad de expansión de tripletes tal como ocurre con la Corea de Huntington.^(uyww)

El análisis genético inicialmente se basó en marcadores serológicos lo cual permitió al grupo de California confirmar el ligamiento al Cromosoma 6p, para ello se utilizó el factor de properdina y el HLA. Los datos iniciales fueron confirmados en 11 familias.⁽⁹⁾ Posteriormente, Weissbecker et al y Durner et al.^(26,27) confirmaron el ligamiento al cromosoma 6p. Nuestros

más recientes hallazgos con serratos, Delgado-Escueta, Medina et al confirman el ligamiento al cromosoma 6p2 1.2 al p11 en una familia que ha sido estudiada en Los Angeles y en Belice utilizando marcadores genéticos (microsatélites)⁽¹²⁴³⁾ Por otro lado Whitehouse et al, así como Liu et al, han analizado un subgrupo de pacientes con Epilepsia Mioclónica juvenil que no ligan al cromosoma 6p lo cual orienta a la presencia de heterogeneidad genética, es decir la existencia de varios genes como los responsables del mismo síndrome clínico, algo parecido a lo que ha sido encontrado en otras enfermedades como la Enfermedad de Alzheimer.^(1U4)

Convulsiones Neonatales familiares Benignas

Las Convulsiones neonatales familiares benignas también son clasificadas dentro de las epilepsias generalizadas idiopáticas, representan una forma rara de convulsiones neonatales con un buen pronóstico neurológico. En el 80% de los casos se presentan crisis al segundo o tercer día de la vida caracterizado por crisis parciales, clónicas generalizadas con apnea asociada, esta forma de epilepsia tiene un patrón autosómico dominante de herencia, usualmente las crisis cesan a los 6 meses de vida sin secuelas neurológicas. Se ha documentado que el 10 al 14% de los pacientes desencadenan una epilepsia ulterior.⁽⁶⁾

En 1989, Leppert et al estudiaron una familia encontrando un ligamiento genético al cromosoma 20.⁽¹⁵⁾ Sin embargo Los estudios Lewis et al y otros determinaron la existencia de un nuevo gen en el cromosoma 8q.⁽¹⁶⁾

Epilepsias Mioclónicas Progresivas

Tal como se señala previamente, las epilepsias mioclónicas progresivas representan un grupo heterogéneo de epilepsias, en la que su factor común lo representan la presencia de crisis mioclónicas, las cuales pueden ser segmentales o masivas, crisis tónico-clónicas, crisis clónicas, con o sin ausencias, demencia o deterioro mental y otras manifestaciones neurológicas especialmente cerebelosas. Debido que su patología bioquímica puede ser usualmente demostrada estas epilepsias se clasifican dentro de las epilepsias generalizadas sintomáticas.⁽⁴⁶⁾

1) Epilepsia de Unverricht-Lundborg o Epilepsia Mioclónica Progresiva Mediterránea-Báltica

Esta forma de epilepsia fue descrita inicialmente por Unverricht y por Lundborg, se trata de una epilepsia autosómica recesiva que se inicia entre los 6 a los 18 años de edad. Usualmente presentan mioclonías lentamente progresivas que son dependientes del estímulo. Usualmente golpear un tendón, o mover pasivamente una extremidad, estímulos auditivos o luminosos pueden desencadenar las mioclonías. También se puede observar crisis generalizadas crónicas o tónico-clónicas. Son resistentes al tratamiento antiepiléptico, no obstante el tratamiento al que mejor responde este tipo de epilepsia es el ácido valproico. Otras manifestaciones clínicas son: ataxia progresiva pero leve y el deterioro mental y la demencia se presenta en forma tardía en la enfermedad. Esta forma de epilepsia debe de ser diferenciada de la epilepsia mioclónica juvenil.⁽⁴⁶⁾ Usualmente la incapacidad ocurre al cabo de 5 años de evolución. El gen de esta epilepsia ha sido confirmado tanto para la forma Báltica como para la forma Mediterránea en el cromosoma 21q22.3. Debido a su similitud con el Síndrome de Ransay-Hunt están siendo hechos estudios genéticos.^(17,18)

La forma severa de Enfermedad de Lafora la cual constituye una forma fatal de Epilepsia mioclónica Progresiva no presenta ligamiento al cromosoma 21. Recientemente Serratos et al. esta estudiando esta forma de epilepsia dentro del contexto del Consorcio de Investigación Internacional GENESCS. (4,28)

2) Lipofuscinosis Neuronal Ceroid

La Epilepsia Mioclónica Progresiva (EMP) puede ser causada por tres tipos diferentes de lipofuscinosis neuronal ceroid: la forma infantil tardía (Enfermedad de Jansky-Bielschowsky), la forma juvenil (Enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sogren) y la forma Adulta o Enfermedad de Kuf. (4,6) La forma juvenil es una forma fatal de EMP que se inicia en la edad pre-escolar o escolar (de 4 a 10 años), con alteración de la visión central que progresa a la ceguera. Presencia de crisis de ausencia o convulsiones tónico-clónicas y posteriormente ataxia, disartria y deterioro mental y muerte.^(4,6) Linfocitos vacuolados en la sangre periférica, así como inclusiones en la biopsia de piel o linfocitos permiten, confirmar el diagnóstico. Gardner et al han localizado el gen en el cromosoma 16q.^(4, 6i20)

3) La Enfermedad de Gaucher

Únicamente el tipo 3 o forma juvenil de la enfermedad de Gaucher o lipidosis cerebrosida causa EMP en la niñez o en la adolescencia.

Se observan mioclonías severas, movimientos anormales sacádicos horizontales, parálisis supranuclear, signos cerebelosos, crisis epilépticas parciales o generalizadas, hepatoesplenomegalia y demencia. El EEG muestra polipuntas rápidas de predominio posterior y respuesta fotomioclónica. Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la deficiencia de glucocerebrosido. El gen se encuentra en el cromosoma 1.^(46_20)

4) Sialosidosis Tipo I o Síndrome de Mioclonus con Mancha Rojo-Cereza

Fue descrita por Guazzi et al en 1968. Se observa una EMP de inicio en la adolescencia, con las características alteraciones oftalmológicas en el fondo de ojo, crisis epilépticas fácilmente controlables, dolor quemante en manos y pies, mioclonías y excreción de oligosacáridos sialilados y la deficiencia < de una proteína que protege la neuroaminidasa contra la degradación. El gen ha sido localizado en el cromosoma 22.^(4A20)

5) Enfermedades Mitocondriales (MERRF)

Las Encefalopatías Mitocondriales tal como el MERRF o el MEL AS han sido objeto de estudio intenso en los últimos años como causante de encefalomiopatías. En particular la Encefalomiopatía Mitocondrial con fibras musculares rojas rotas en la biopsia de músculo o MERRF fue reportada por Fukuhara et al en 1980. Se presenta ataxia cerebelosa, mioclonías, convulsiones generalizadas, miopatía, sordera, demencia, disartria, atrofia óptica, ácidos lácticos, hipoventilación, migraña, etc. La transmisión del problema es hecho por vía materna. El gen responsable está relacionado con una mutación puntual de tRNA^{Lys} mitocondrial.⁽⁴⁶²⁰⁾

Epilepsia Progresiva de la Niñez con Retardo Mental

recientemente Tahvanainen et al han localizado en Finlandia una forma rara autosómica recesiva de epilepsia que se localiza en el brazo distal corto del cromosoma 8.⁽¹⁹¹⁾

CONCLUSIONES

Se han producido enormes progresos en el área de las epilepsias, en lo que concierne a clasificación así como en los mecanismos moleculares básicos causantes de las formas genéticas. Hasta el momento se han identificado al menos 8 genes en diferentes tipos de epilepsias tal como la Epilepsia Mioclónica Juvenil, las Convulsiones Neonatales Familiares Benignas, Epilepsias Mioclónicas Progresivas, etc. Esfuerzos importantes han venido siendo realizados por diferentes grupos de investigadores alrededor del mundo con el objeto de identificar familias con diferentes tipos de epilepsias, cuya transmisión genética sea evidente (Por ejemplo en Francia por LFCE, en Alemania por el Grupo del Dr Janz y en América por el Consorcio GENESCS, *Genetic Epilepsies: North American, European, South & Central American Studies*, dirigido por el Dr. Delgado Escueta en Los Angeles), todos estos hallazgos permitirán en el futuro el descubrimiento de tratamientos farmacológicos basados en la alteración específica a controlar así como técnicas en la reparación del defecto genético causante (terapiagénica).

REFERENCIAS

1. Hauser WA, Hesdorffer DO. *Epilepsy; frequency, causes and consequences*. New York: demos, 1990
2. Medina MT. Epilepsy due to neurocysticercosis (letter). *Neurology* 1992;42:2055.
3. Medina MT, Rosas E, Rubio Donnadieu F, Sotelo J. Neurocysticercosis as the main cause of late onset epilepsy in Mexico. *Arch Intern Med* 1990;150:325-327.
4. Delgado-Escueta AV, Serratos JM, Liu A, Weissbecker K, Medina MT, Gee M, Treiman JJ, Sparkes R. Progress in Mapping Human Epilepsy Genes, *Epilepsia* 35 (Suppl. 1):S29-S40, 1994
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised Classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
6. Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey, 1992
7. Roger J, Genton P, Bureau M, Medina MT, Dravet C. La nueva clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos adoptada en Nueva Delhi 1989. *Rev Ecuatoriana Neurol* 1992;1:3-13
8. Delgado-Escueta AV, Medina MT. Progress in Mapping Human Epilepsy Genes, presentado en el VII Congreso Panamericano de Epilepsia 17 al 20 de Enero de 1995. La Habana, Cuba

9. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H et al. Juvenile Myoclonic epilepsy may be linked to the BF and HLA loci on human chromosome 6. *Amer J Med Gen*, 1988;31:185-192
10. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Medina MT, RS Sparkes. A genetic locus for a common convulsive disorder Juvenile Myoclonic Epilepsy in chromosome 6p2 1.2 to pl 1. Sometido para publicación en *American Journal of Human Genetics* 1995
11. Liu AW, Delgado-Escueta AV, Alonso ME, Cordova S, Medina MT et al Localization of a locus for myoclonic epilepsy on chromosome 6p1 1-21.2 and evidence for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1994;55 (3);1126 {Abstract}
12. Serratosa JM, Delgado Escueta AV. Liu MT, Medina Mrr et al. Recombination narrow the JME locus further below D6S82 in chromosome 6p. *Epilepsia*. 1994;35 (Suppl8):153 (Abstract)
13. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV, Medina MT, et al. Clinical and genetic analysis of a large pedigree with autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy linked to chromosome 6p. Sometido para publicación a *Neurol*, 1995
14. Withehouse W, Rees M, Curtís D, et al. Linkage analysis of idiopathic generalized epilepsy (IGE) and marker loci on chromosome 6p in families of patients with juvenile myoclonic epilepsy: no evidence for an epilepsy locus in the HLA region. *Am J Hum Genet* 1993;55:652-62
15. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:3696-99
16. Lewis TB, Learch RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993;53:670-675
17. Lehesjoki AE, Koskinen M, Sistonen P et al. Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22 *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:3696-3699
18. Malafosse A, Lehesjoki AE, Genton P, Laubauge P et al. Identical genetic locus for Baltic and Mediterranean myoclonus. *Lancet* 1992;339:1080-1081
19. Tahvanainen E, Ranta S, Hirvasniemi A, et al. The gene for a recessively inherited human childhood progressive epilepsy with mental retardation maps to the distal short arm of chromosome 8. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:7267-7270
20. Medina MT. Genética y Epilepsia Mioclónica Juvenil, presentado en el 11 Congreso Latinoamericano de Genética, del 25 al 30 de Septiembre de 1994, Puerto Vallarta, México
21. Genton P, Medina MT, Roger J, Dravet C, Viallat D, Bureau M, Lob H. The spectrum of idiopathic generalized epilepsies: study of 230 prospectively classified consecutive cases (abstract). *Epilepsia* 1991;32{Suppl 3}:45
22. Delgado-Escueta AV, Liu A, Serratosa JM, Weisbecker K, Medina MT, Gee M, Treiman LJ, Sparkes RS. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Is There Heterogeneity?. Idiopathic generalized epilepsies; clinical, experimental and genetic aspects. Eds A Malafosse, P Genton, E. Hirsch, et al. 1994 John Libbey & Company Ltd, pp281-286
23. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Weisbecker K, Gee M, Serratosa JM, Maldonado H, Abad-Herrera P, Spellman J, Sparkes RS. Juvenile myoclonic epilepsy: Segregation analysis of clinical and EEG phenotypes, sometido para publicación 1995
24. Cordova S, Alonso ME, Medina MT, Delgado-Escueta AV et al. Juvenile Myoclonic Epilepsy: segregation Analysis in 28 families from México City and LA/ Belize. European Epilepsy Society, Oporto Portugal, 1994 (Abstract)
25. Weisbecker KA, Delgado Escueta AV, Medina MT, et al. Segregation Analysis of Juvenile Myoclonic Epilepsy, *American Journal of Human Genetics* 1994;55 (3):974 (Abstract)
26. Weisbecker K, Durner M, Janz et al Confirmation of linkage between a juvenile myoclonic epilepsy locus and the HLA region of chromosome 6. *AM J Med Genet* 1991;38:32-36
27. Durner M, Sander T, Greenberg DA et al. Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurol* 1991;41:1651-1655
28. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM. Mapping the genes for the epilepsies. Guidelines for GENESCS Collaboration 1995
29. Serratosa JM, Pascual Castroviejo I, López-Martín V, Medina MT, Rodríguez Bermejo A, Delgado-Escueta AV. Genetics of the electroencephalographic traits associated with childhood absence epilepsy {abstract} *Epilepsia* 1992;33 (Suppl3):74
30. Medina MT, Serratosa JM, Delgado Escueta AV et al. Childhood absence epilepsy persisting as JME or with Grand Mal: Electroclinical studies in 8 families. Presentado en el VII Congreso Panamericano de Epilepsia, del 17 al 20 de Enero de 1995. La Habana, Cuba.