

Síndromes epilépticos genéticos.

Autor:**Dr. Jorge Vidaurre ¹**

Recibido para publicación: 10 de mayo 2017

Aceptado para publicación: 01 de junio 2017

Resumen

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, afectando 1-1.5% de la población mundial. Más de la mitad de los casos están relacionados a una causa genética. Avances en el área de genética y epilepsia, han revolucionado nuestro conocimiento acerca de la relación genotipo-fenotipo de los diferentes síndromes epilépticos. La mayoría de genes descubiertos causan epilepsias monogénicas raras que obedecen a un patrón de herencia Mendeliano. La era del descubrimiento genético en el área de epilepsia, inicia con el hallazgo de genes implicados en el funcionamiento de los canales iónicos: "Epilepsia Autosómica Dominante Nocturna del Lóbulo Frontal" asociada al gen *CHRNA4* y la "Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles Plus (GEFS+)" asociada a los genes *SCN1A*, *SCN1B*. Posteriormente se descubren genes que no solo afectan canales iónicos, pero que interfieren con otros procesos celulares: tráfico de membrana (*STXBP1*, *STX1 B*), transporte (*SLC2A1*, *SLC1A2*), moléculas de adhesión celular (*PCDH19*, *CNTN2*), modulares enzimáticos (*TBC1D24*, *DOCK7*), etc. Desde el punto de vista clínico, un diagnóstico específico, podría modificar el tratamiento: introducción de dieta cetogénica en el caso de *GLUT 1*, evitar el uso de bloqueadores de canales de sodio en *Dravet* o evitar valproato en pacientes con mutaciones en *POLG 1*. Este artículo revisará los diferentes síndromes genéticos asociados con epilepsia y los avances realizados en el área de genética -epilepsia.

Palabras clave: Genes, epilepsias, síndromes genéticos.

Abstract

Epilepsy is one of the most common chronic neurologic disorders, affecting 1-1.5% of the population. More than half of the cases have a genetic etiology. Advances in the field of genetics and epilepsy, improved our understanding about the genotype - phenotype relationship of the different epileptic syndromes. The majority of genes discovered cause rare monogenetic epilepsies with Mendelian inheritance. The era of genetic discovery started with the finding of genes associated with channel function: "Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Seizures" linked to the *CHRNA4* gene and "Genetic Epilepsy, Febrile Seizures plus (GEFS+)" associated with *SCN1A* and *SCN1B* genes. Subsequently, new genes affecting different cellular processes other than ion channels were discovered. These include: Membrane trafficking (*STXBP1*, *STX1 B*), transport (*SLC2A1*, *SLC1A2*), Cellular adhesion molecules (*PCDH19*, *CNTN2*), enzyme modulators (*TBC1D24*, *DOCK7*), etc. From the clinical standpoint, obtaining the specific genetic diagnosis could modify treatment: implementation of ketogenic diet in the case of *GLUT1*, avoiding sodium channel blocker medications in *Dravet Syndrome* or avoiding Valproate in patients with *POLG 1* mutations. This article will review the different genetic epilepsy syndromes and the new discoveries in the field of genetics and epilepsy.

Keywords: Genes, epilepsy, epilepsy syndromes.

Conflictos de interés: El autor certifica que no existen conflictos de interés que impida la correcta publicación de este artículo y que el artículo es original y no ha sido publicado previamente en ninguna revista científica médica.

¹ Peditra Neurólogo, Director, Programa de Neurofisiología Clínica y del laboratorio de EEG, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Drive, The Ohio State University, Columbus, EE UU. Correo electrónico Jorre.vidaurre@nationwidechildrens.org

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes, afectando 1-1.5% de la población mundial. La etiología de los trastornos epilépticos es sumamente heterogénea. Más de la mitad de los casos están relacionados a una causa genética, lo cual es especialmente evidente en la población pediátrica.

Estudios epidemiológicos han demostrado que la epilepsia tiene un factor hereditario. El riesgo de desarrollar epilepsia para los descendientes de padres con epilepsia es alrededor de 2.4-4.6%. Esto es 2-4 veces mayor que el riesgo de la población general y el riesgo es mayor para hijos de padres con epilepsias generalizadas de origen genético.¹ El tipo de crisis epiléptica también es un factor importante en la determinación de riesgo. Los padres con crisis mioclónicas tienen un 4-8% chance de que sus hijos sean afectados. El riesgo de epilepsia es 5-9% para la descendencia de padres con crisis de ausencia.²⁻⁵

Los avances en el área de genética y epilepsia han revolucionado nuestro conocimiento acerca de la relación genotipo- fenotipo de los diferentes síndromes epilépticos. La mayoría de los genes descubiertos causan epilepsias monogenéticas raras que obedecen a un patrón de herencia mendeliano. Para la mayoría de los pacientes afectados por síndromes epilépticos más comunes, no se ha determinado una causa genética específica. Esto se debe a que la mayoría de los síndromes siguen un patrón de herencia complejo en la cual múltiples genes (con mayor o menor efecto en el riesgo de desarrollar epilepsia) y factores ambientales son necesarios para la expresión de las epilepsias, lo cual explica por qué la mayoría de pacientes no presentan historia familiar de epilepsia. Solamente un 15% de pacientes con epilepsia generalizada idiopática tienen historia familiar positiva.⁶

La era del descubrimiento genético en el área de la epilepsia se inicia con el hallazgo de genes implicados en el funcionamiento de los canales iónicos. El primero de estos genes se descubrió en 1995 y fue una mutación en *CHRNA4* asociada con "Epilepsia Autosómica Dominante Nocturna del Lóbulo Frontal"^{7,7} Este hallazgo refuerza el concepto de la importancia de las mutaciones genéticas afectando canales iónicos en la etiología de las epilepsias. Es así como se da apertura a la era de las "canalopatías". Posteriormente, se descubren mutaciones en el gen de los canales de sodio subunidad alfa y beta *SCN1A*, *SCN1B* en familias afectadas por "Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles Plus (GEFS+)" y mutaciones en los canales de potasio *KCNQ2* – *KCNQ3* se asocian al síndrome de "Convulsiones Neonatales Familiares Benignas"

En un esfuerzo por encontrar la causa genética de las epilepsias comunes, surgen los estudios de asociación genética, incluyendo estudios de asociación del genoma completo. Como resultado, se localizan regiones consideradas de importancia en la patogénesis de las epilepsias generalizadas, principalmente en cromosomas 0139-313.3.⁸ El cromosoma 15q13.3 también se considera un sitio importante. El problema de estos estudios es la falla en reproductibilidad y limitación en el número de muestras.

El desarrollo reciente de tecnologías de secuenciación genética de nueva generación (paneles de epilepsia con secuenciación masiva y secuenciación completa del exoma – genoma) redujo los costos inherentes al análisis de múltiples genes.⁸ El método de secuenciación tradicional usado era el método Sanger. Este método es muy confiable, pero extremadamente lento, ya que requiere el análisis individual de los genes de interés. Con los nuevos métodos se pueden analizar porciones masivas de DNA en un tiempo relativamente corto. Los paneles de epilepsia analizan una lista de genes asociados con fenotipos específicos (epilepsia infantil, epilepsia mioclónica progresiva, etc.). Ciertos paneles ofrecen análisis detallado de más de 400 genes. Con la secuenciación completa el exoma se analiza las regiones codificantes del DNA. El exoma representa el 1% de todo el genoma, pero contiene aproximadamente 85% de las mutaciones causantes de enfermedad. Evaluación completa del genoma no está disponible para uso clínico y los costos serían demasiado altos para usarlo en práctica clínica.

Estos análisis genéticos identifican variaciones en el número de copias (VNC) en la forma de delección o duplicación de porciones del DNA o polimorfismos de un solo nucleótido (PSN). Estas variantes genéticas pueden ser patogénicas o funcionales. Muchas de estas variantes son de significado incierto y se requiere análisis genéticos de los padres para determinar su significado.

La incorporación de esta tecnología, aceleró el proceso de identificación de nuevos genes. Al presente más de 900 genes asociados con epilepsia se han identificado, de los cuales alrededor de 84 causan epilepsia como síntoma principal. El resto, están relacionados con problemas del neuro-desarrollo, malformaciones cerebrales o anomalías sistémicas.^{9,10} La accesibilidad a pruebas genéticas facilitó el descubrimiento de genes que no solo afectan canales iónicos, pero que interfieren con otros procesos celulares: tráfico de membrana (*STXBP1*, *STX1 B*), transporte (*SLC2A1*, *SLC1A2*), moléculas de adhesión celular (*PCDH19*, *CNTN2*), modulares enzimáticos (*TBC1D24*, *DOCK7*).⁹

Muchos síndromes epilépticos carecen de una correlación entre genotipo y fenotipo y una prueba genética puede ayudar a descubrir o confirmar un diagnóstico. Un síndrome o fenotipo específico puede ser causado por múltiples genes. Un ejemplo es GEFS+ que puede ser causado por mutaciones en SCN1A, SCN1B, SCN9A, SCN2A, GABRG2, GABRD, GABA-A, STX1B.¹¹ Este factor es conocido como heterogeneidad genética. Mutaciones en un gen también pueden causar diferentes fenotipos, tal es el caso de KCNQ2 que puede causar el síndrome de "Convulsiones Neonatales Familiares Benignas" y el síndrome más severo de "Encefalopatía Epiléptica Infantil Temprana". A pesar de estas dificultades diagnósticas, hay ciertos fenotipos con los que el clínico debería estar familiarizado, ya que una sospecha diagnóstica podría conducir a un tratamiento específico.

Epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet.

Este síndrome fue descrito por primera vez en 1978 por la Dra. Charlotte Dravet y se presenta con un cuadro clínico característico. La edad de inicio es entre 1 -18 meses, usualmente antes del primer año. Las convulsiones afectan generalmente un lado del cuerpo y son prolongadas. Estas convulsiones son precipitadas por fiebre o hipertermia después de vacunas o baños calientes. Crisis mioclónicas ocurren usualmente a los dos años de edad.

El desarrollo es normal al inicio, pero es seguido por un retraso cognitivo evidente alrededor de los 18 meses. Los episodios de status epilepticus se vuelven frecuentes y posteriormente los niños presentan ataxia y conductas autistas. Al inicio, el EEG no es específico, pero a medida el desorden progresa, se observan descargas multifocales y generalizadas con respuestas foto-paroxísticas.¹² Más de 80% de pacientes presentan mutaciones en el gen SCN1A, las cuales causan haplo-insuficiencia con disfunción en las neuronas GABAérgicas 95% de estas mutaciones son "de novo".¹³ Mutaciones en SCN1A también pueden causar GEFS+ un fenotipo más leve en el cual convulsiones febriles se pueden extender más allá de los 6 años o convulsiones febriles acompañan crisis afebriles.

Otros genes identificados como causa del síndrome de Dravet son: SCN2A, GABRA1, GABRG2, STXBP1, HCN1 and CHD2. El rol de SCN9A no es completamente claro pero podría ser un gene modificador.¹⁴ Un alto índice de sospecha en el diagnóstico es importante ya que esto tiene repercusiones en cuanto al tratamiento. Bloqueadores de canales de sodio como carbamazepina y lamotrigina deberían ser evitados. Ácido valproico o clobazam son considerados medicamentos de primera línea.

Si uno falla se puede añadir el otro. La adición de stiripentol puede ser beneficiosa (generalmente adjunto a valproato y clobazam). Topiramato y dieta cetogénica son buenas alternativas. Otros medicamentos de amplio espectro como levetiracetam, zonisamida y bromuros han sido utilizados. Estimuladores de nervio vagal y corpus callosotomía podrían ser considerados.¹⁵

Síndrome de epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental

Un síndrome con características similares a Dravet es el de "Epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental". Las convulsiones son focales o generalizadas febriles, con una tendencia a agruparse y de difícil manejo. A medida el síndrome progresa puede haber estancamiento o retraso en el desarrollo. Mutaciones en PCDH19 se han identificado como causativas de este síndrome. Este gen se debería investigar en niñas con un fenotipo similar a Dravet sin mutaciones en SCN1A

Otro grupo que necesita un cuidadoso análisis es el de neonatos y lactantes. Los síndromes epilépticos genéticos que se ven a esta edad son variados. En este grupo, un diagnóstico específico puede contribuir a la institución de tratamientos que mejoren el control de las crisis epilépticas o eviten el deterioro cognitivo. Este artículo revisará ciertos síndromes de presentación temprana.

Convulsiones neonatales familiares benignas.

La edad de presentación es usualmente en la primera semana de vida, con un rango de 2 a 14 días después del nacimiento. Las convulsiones ocurren en repetición y pueden tener un componente tónico acompañado de síntomas autonómicos incluyendo apnea y cianosis. Otras causas de convulsiones deben ser descartadas. Obtener la historia familiar es importante ya que este síndrome tiene un patrón de herencia dominante con penetrancia variable. Las crisis usualmente desaparecen, pero hasta un 16% de pacientes pueden desarrollar epilepsia en el futuro.¹⁶ Los genes asociados con este síndrome son KCNQ2 – KCNQ3, los cuales forman canales homó o heteroméricos y constituyen lo que se conoce como corriente M. Drogas específicas como Retigabina, la cual actúa mediante la apertura de los canales de potasio, es un tratamiento potencial.¹⁷ Recientemente se ha demostrado que mutaciones en el KCNQ2 también pueden producir un fenotipo más severo de encefalopatías epilépticas tempranas. Pacientes presentan convulsiones tónicas asimétricas o espasmos epilépticos antes de los 3 años de edad con un EEG demostrando un patrón de brote-supresión.

Mutaciones en KCNQ2 pueden afectar hasta un tercio de pacientes con encefalopatía epilépticas y neuroimagen normal.¹⁸ Anticonvulsivantes bloqueadores de los canales de sodio como carbamazepina y fenitoína han demostrado eficacia en el control de convulsiones.¹⁹

Convulsiones infantiles familiares benignas.

Este es un síndrome con herencia autosómica dominante el cual se presenta con convulsiones después del periodo neonatal, generalmente entre los 3-10 meses de edad. Las crisis pueden ser generalizadas o focales con una tendencia a agruparse. Estas convulsiones son generalmente auto limitadas. La mayoría de casos están asociados a mutaciones en PRRT2 Y pueden estar asociadas a coreoatetosis y discinesia paroxística.²⁰ Otro gen implicado en la patogénesis es SCN2A, el cual puede causar trastornos más severos como Dravet o encefalopatías epilépticas.

Epilepsia dependiente de piridoxina.

Este síndrome es causado por mutaciones recesivas en el gen ALDH1A7 que codifica para Antiquina. Mutaciones en este gen producen exceso de excitación neuronal debido a un decremento en la conversión de glutamato a GABA. El cuadro clínico típico se presenta con convulsiones intratables que ocurren en las primeras horas de vida. Estas convulsiones pueden ocurrir más tarde en presentaciones atípicas. Las crisis pueden ser de diferentes tipos, incluyendo espasmos infantiles, y son refractarias anticonvulsivantes. Las crisis responden a dosis grandes de piridoxina (vitamina B6). Generalmente se administran 100 mg endovenoso (EV) con monitoreo cardiovascular y de EEG. Si no hay respuesta esta dosis se puede repetir. Otra alternativa es la piridoxina oral (30 mg/kg/día). Pacientes con epilepsia dependiente de piridoxina demuestran una repuesta total con resolución de las convulsiones en 3-7 días²¹

Este trastorno se debería descartar en neonatos con convulsiones intratables. La excreción urinaria de α -aminoadípico semialdehído deshidrogenasa (α AASA) esta incrementada. El ácido pipercolico en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR) también esta aumentado.

Epilepsia dependiente de piridoxal 5' fosfato

La deficiencia en piridoxal 5' fosfato oxidasa (PNPO), produce una encefalopatía epiléptica neonatal similar a la causada por deficiencia de piridoxina. Esta enzima es necesaria para la conversión final de piridoxal 5' fosfato (la forma activa de vitamina B6). Convulsiones generalmente ocurren en las primeras horas después del nacimiento o en útero y pueden ser

de varios tipos, incluyendo mioclónicas, tónicas, tónico-clónicas. El EEG puede demostrar estado epiléptico eléctrico durante el sueño o patrón de brote-supresión.

Mutaciones en el gen PNPO producen anomalías de laboratorio que podrían ser útiles en el caso de no tener acceso a pruebas genéticas. El análisis de aminoácidos en plasma, muestra elevación en niveles de glicina y treonina. Los niveles de ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindoleacético están bajos con elevación de metabolitos de L-DOPA (3-metoxitirosina) en orina y LCR.⁽²¹⁾ El tratamiento consiste en administración de piridoxal 5' Fosfato (PLP) 30-50 mg/kg/día dividido en 3 o 4 dosis. Esta terapia debería ser administrada a neonatos con convulsiones refractarias que no responden a vitamina B6.

Deficiencia cerebral de folato

Este síndrome es causado por mutaciones en el gen FOLR, el cual codifica por el receptor de folato 1 (FOLR1) y puede ser diagnosticado por niveles bajos de 5- metiltetrahydrofolato en LCR con niveles normales de folato en plasma y eritrocitos.²² Anticuerpos contra este receptor también podrían causar este síndrome. Manifestaciones clínicas incluyen convulsiones neonatales o de presentación tardía, hipotonía, ataxia, discinesia y autismo. El tratamiento es con ácido fólico de 0.5-1 mg/kg/día. Ácido fólico es contraindicado ya que compete con la forma activa de metiltetrahydrofolato y podría agravar los síntomas. Ciertos casos podrían responder temporalmente a la vitamina B6 pero luego necesitan de ácido fólico.

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (GLUT1)

Es un defecto genético causado por mutaciones en el gen SLC2A1 y se caracteriza por hipoglucorraquia (< 50 mg/dl) y disminución del cociente de glucosa LCR/sangre de < 0.6. Niños afectados por el fenotipo clásico presentan convulsiones en los primeros 2 años de vida en 90% de los casos. Estas convulsiones incluyen crisis de ausencia atípica y espasmos infantiles. Otros síntomas asociados son microcefalia adquirida, ataxia y trastorno del movimiento. Crisis generalizadas tónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas también se pueden observar. Mutaciones en SLC2A1 se han relacionado con otros fenotipos asociados con hemiplejía alternante, discinesia paroxística provocada por ejercicio, epilepsia mioclónica-astática y crisis de ausencias en niños menores de 4 años. Mutaciones en SLC2A1 podrían ser responsables por el 1% de las epilepsias generalizadas idiopáticas.²³

El tratamiento es implementación de la dieta cetogénica, la cual provee al cerebro con una fuente alternativa de energía y mejora el control de convulsiones. La dieta modificada Atkins podría ser una mejor alternativa a largo plazo, ya que la dieta necesita ser continuada por lo menos hasta la adolescencia y posiblemente dentro de la edad adulta. Inhibidores de la anhidrasa carbónica y esteroides han demostrado cierta eficacia.^{24, 25} Experimentalmente se están conduciendo fase 2 estudios con aceite de triheptanina como fuente alternativa de energía.

Encefalopatía epiléptica infantil temprana.

Este síndrome epiléptico es uno de los más severos. Las convulsiones son tónicas o espasmos, usualmente intratables con un patrón electro-encefalográfico de brote – supresión, asociadas con retraso cognitivo.

Lesiones estructurales y anomalías genéticas han sido identificadas. El número de genes causales se ha expandido grandemente. Estos genes están relacionados con canales iónicos, sinaptogénesis, procesos moleculares regulatorios, etc. Genes incluyen KCNQ2, SCN8A, CDKL5, ARX, SC2A, STXBP1, GNAO1, DOCK7, AARS, CACNA2D2, NECAP1, QARS, PIGA, PIGQ, KCNT1, SLC25A22, SLC35A2, WWOX. Ciertas de estas mutaciones pueden también causar espasmos infantiles o encefalopatía mioclónica temprana.²⁶ La falta de un fenotipo específico y la etiología multigenética hace muy difícil, si no imposible el identificar un trastorno genético en particular. El tipo de herencia y la predisposición a afectar un sexo determinado, ya sea varones o hembras puede ayudar a limitar las posibilidades diagnósticas (tabla 1).

Tabla 1
Encefalopatías epilépticas de origen genético

Genes	Síndrome	Herencia	Fenotipo	Sexo afectado
SCN1A, SCN9A, SCN2A, GABRA1, STXBP1, HCN1, CHD2.	Síndrome de Dravet	95% de novo, 5% Dominante	Convulsiones febriles y afebriles frecuentes, status epilepticus febril, mioclonus, regresión cognitiva	Ambos
PCDH19	Epilepsia restringida a niñas con o sin retraso mental	Ligada a cromosoma X. Hombres portadores asintomáticos, transmiten enfermedad. Las niñas presentan síntomas.	Similar a Dravet, Convulsiones febriles, Síntomas autistas.	Niñas
+CDKL5	Síndrome de Rett atípico Encefalopatía epiléptica temprana	Ligada al cromosoma X Dominante. De novo	Fenotipo Rett, espasmos infantiles convulsiones con secuencia hipermotora –tónica-espasmo	Principalmente niñas
STXBP1	Síndrome de Otahara Encefalopatía epiléptica temprana	De novo	Espasmos tónicos. EEG: brote – supresión Encefalopatía epiléptica temprana	Ambos
ARX	Síndrome de Otahara Espasmos infantiles	Ligada a cromosoma X, Recesiva	Espasmos infantiles, corea, distonia, retraso mental, lisencefalia, hidranencefalia, agenesia del cuerpo caloso y anomalías de los genitales	Principalmente niños
*FOXG1	Fenotipo similar a Rett	De novo	Similar a Rett, espasmos infantiles	Principalmente niñas
Espasmos infantiles				
++SLC2A1	Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1	De novo, Dominante Recesiva	Hipoglucorraquia, microcefalia, convulsiones, crisis de ausencias tempranas, epilepsia mioclónica -astática	Ambos

+ Mutaciones en CDKL5 y FOXG1 pueden ser responsables de un fenotipo similar al síndrome Rett en niñas con mutación negativa en el gen MECP2
++Dieta cetogénica es una opción terapéutica

Un ejemplo es el caso de los espasmos infantiles con herencia ligada al cromosoma X. Entre esta categoría, mutaciones en CDKL5 causan síndrome de Rett atípico afectando hasta el 28% de niñas con epilepsia de inicio temprano y espasmos infantiles.²⁷ Defectos en ARX afecta principalmente varones, manifestándose con encefalopatías tempranas que pueden estar asociadas a malformaciones cerebrales.²⁸ Ciertas mutaciones genéticas se han asociado a síndromes con patrones específicos en el EEG, tal es el caso de mutaciones en GRIN2A asociadas con el patrón de punta-onda continua durante el sueño o puntas centro temporales del tipo observado en la epilepsia rolándica, ilustrando la complejidad en la relación genotipo-fenotipo de los diferentes síndromes epilépticos de presentación temprana.²⁹

Conclusiones

Con la aplicación de nueva tecnología genética, el descubrimiento de nuevos genes asociados a epilepsia, continúa expandiéndose.

Desde el punto de vista clínico, se puede obtener un diagnóstico específico en muchos casos en los que existía incertidumbre diagnóstica. Esto podría llevar a un tratamiento específico como dieta cetogénica en el caso de GLUT 1, evitar el uso de bloqueadores de canales de sodio en Dravet y o de valproato en pacientes con mutaciones en POLG 1. Los padres de niños afectados, también tienen la oportunidad de consolidar un diagnóstico, evitando pruebas innecesarias.

Desafortunadamente, esta tecnología no está libre de limitaciones. El costo económico es alto, los resultados dependen de la calidad del laboratorio y el tiempo de espera para obtener resultados es prolongado. Debido esta dificultad con el acceso a pruebas genéticas, el médico todavía continúa dependiendo de una información clínica y demográfica detallada. En el grupo de neonatos y lactantes, especialmente cuando hay historia de mioclonías, errores innatos del metabolismo deberían ser considerados. Pruebas metabólicas de plasma, orina y LCR pueden ser de utilidad diagnóstica.

En pacientes con retraso cognitivo, dismorfismo y epilepsia, el análisis cromosómico de micro matrices podría dar resultados positivos en alrededor de 23% de pacientes constituyendo una opción más accesible.³⁰ Si el resultado es negativo, entonces los paneles de epilepsia podrían ser considerados. Si la causa genética no se identifica, la secuenciación completa del exoma es una alternativa. Esta ofrece una sensibilidad alrededor de 40%, dependiendo del laboratorio utilizado.

El reto del futuro será el mantener una base accesible de datos y disminuir el costo de esta tecnología para aumentar su accesibilidad en el área clínica.

Referencias

1. Anderson V, Hauser WA. Genetic Counseling. Engel JJ, Pedley TA, editors. Lippincott-Raven Publishers; Philadelphia, PA. 1997.
2. Tsuboi T, Christian W. On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type. A clinical and electroencephalographic study of 399 probands. *Humangenetik*. 1973;19(2):155-82.
3. Tsuboi T. Genetic aspects of epilepsy. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1980;34(3):215-25.
4. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology*. 1982;32(2):174-9.
5. Beck-Mannagetta G, Janz D. Syndrome-related genetics in generalized epilepsy. *Epilepsy Res Suppl*. 1991;4:105-11.
6. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 10:7-14.
7. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet*. 1995;11(2):201-3.
8. Koeleman BP. What do genetic studies tell us about the heritable basis of common epilepsy? Polygenic or complex epilepsy? *Neurosci Lett*. 2017 Mar 25. pii: S0304-3940(17)30272-0. doi: 10.1016/j.neulet.2017.03.042. [Epub ahead of print]
9. Wang J, Lin ZJ, Liu L et al. Epilepsy-associated genes. *Seizure*. 2017;44:11-20.
10. Lemke JR, Riesch E, Scheurenbrand T et al. Targeted next generation sequencing as a diagnostic tool in epileptic disorders. *Epilepsia*. 2012;53(8):1387-98.
11. Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2015; 56(10) : 1505-14.
12. Verbeek N, Kasteleijn-Nolst Trenité D, Wassenaar M et al. Photosensitivity in Dravet syndrome is under-recognized and related to prognosis. *Clin Neurophysiol*. 2017;128(2):323-30.
13. Gataullina S, Dulac O. From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*. 2017;44:58-64.
14. Mulley JC, Hodgson B, McMahon JM et al. Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2013;54(9):e122-6.
15. Wirrell EC, Laux L, Donner E et al. Optimizing the Diagnosis and Management of Dravet Syndrome: Recommendations From a North American Consensus Panel. *Pediatr Neurol*. 2017;68:18-34. e3.

16. Caraballo RH, Cersósimo RO, Espeche A, Fejerman N. Benign familial and non-familial infantile seizures: a study of 64 patients. *Epileptic Disord.* 2003;5(1):45-9.
17. Maljevic S, Lerche H. Potassium channel genes and benign familial neonatal epilepsy. *Prog Brain Res.* 2014;213:17-53.
18. Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM et al. Genetics and genotype-phenotype correlations in early onset epileptic encephalopathy with burst suppression. *Ann Neurol.* 2017;81(3):419-429.
19. Pisano T, Numis AL, Heavin SB et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia.* 2015;56(5):685-91.
20. Nobile C, Striano P. PRR2: a major cause of infantile epilepsy and other paroxysmal disorders of childhood. *Prog Brain Res.* 2014;213:141-58.
21. Levtova A, Camuzeaux S, Laberge AM et al. Normal cerebrospinal fluid pyridoxal 5'-phosphate level in a PNPO-deficient patient with neonatal-onset epileptic encephalopathy. *JIMD Rep.* 2015;22:67-75.
22. Al-Baradie RS, Chaudhary MW. Diagnosis and management of cerebral folate deficiency. A form of folinic acid-responsive seizures. *Neurosciences (Riyadh).* 2014;19(4):312-6.
23. Arsov T, Mullen SA, Rogers S et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012;72(5):807-15.
24. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure.* 2013;22(10):803-11.
25. Vieker S, Schmitt J, Langler A, Schmidt W, Klepper J. Unusual sensitivity to steroid treatment in intractable childhood epilepsy suggests GLUT1 deficiency syndrome. *Neuropediatrics.* 2012;43(5):275-8.
26. McTague A, Howell KB, Cross JH, Kurian MA, Scheffer IE. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-16.
27. Nemos C, Lambert L, Giuliano F et al. Mutational spectrum of CDKL5 in early-onset encephalopathies: a study of a large collection of French patients and review of the literature. *Clin Genet.* 2009;76(4):357-71.
28. Moey C, Topper S, Karn M et al. Reinitiation of mRNA translation in a patient with X-linked infantile spasms with a protein-truncating variant in ARX. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5):681-9.
29. von Stülpnagel C, Ensslen M, Moller RS et al. Epilepsy in patients with GRIN2A alterations: Genetics, neurodevelopment, epileptic phenotype and response to anticonvulsive drugs. *Eur J Paediatr Neurol.* 2017 May;21(3):530-541. Epub 2017 Jan 23.
30. Ezugha H, Anderson CE, Marks HG, Khurana D, Legido A, Valencia I. Microarray analysis in children with developmental disorder or epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2010;43(6):391-4.