

GEN SCN1A, EPILEPSIAS GENÉTICAS (SÍNDROME DE DRAVET), CORRELATO GENOTIPO / FENOTIPO

Dr. Héctor Alberto Waisburg

RESUMEN

Las mutaciones del Gen SCN1A están asociadas a varios síndromes epilépticos con presentaciones clínicas superpuestas y de variable severidad a saber: Epilepsia Severa Mioclónica de la Infancia o Síndrome de Dravet, Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles Plus, formas más leves de Síndrome de Dravet, la Epilepsia Intratable con Convulsiones Generalizadas Tónico-Clónicas y raros casos de Migraña familiar. Todas estas formas clínicas representan el 90% de los casos de mutación del gen SCN1A; recientemente se han incluido la Epilepsia Focal y Generalizada Criptogénica, la Mioclónica-Astática, formas del Síndrome de Lennox-Gastaut y la forma severa de Epilepsia Multifocal Infantil (Epilepsia Migratoria o Multifocal Severa de la Infancia). El objetivo de la presentación de estos tres casos de Epilepsia Refractaria Precoz es enfatizar los Fenotipos variables en la evolución de la semiología convulsiva, y del compromiso cognitivo, asociado a genotipos variables (compromiso de alelos diferentes en el mismo Gen). Se debe sospechar compromiso del Gen SCN1A en toda Encefalopatía Epiléptica con convulsiones febriles de comienzo en el 1er año de vida repetidas, en muchas ocasiones, prolongadas o en ramilletes, refractarias al tratamiento médico, con neuroimágenes y EEG normales en el inicio del trastorno convulsivo aunque la regresión psicomotora ocurra años después o las mioclonías estén ausentes y en quienes la vulnerabilidad a la fiebre o a los estados infecciosos leves precipitan convulsiones.

Palabras Clave: Convulsiones febriles, Dravet, Gen SCN1A, Mioclonías.

Medicina Infantil 2013; XX: 322 - 327.

ABSTRACT

Mutations in the SCN1A gene are associated with different epilepsy syndromes with overlapping clinical presentations and of variable severity, such as severe myoclonic epilepsy in infancy or Dravet syndrome, generalized epilepsy with febrile seizures plus, milder forms of Dravet syndrome, refractory epilepsy with generalized tonic-clonic seizures, and rare cases of familial migraine. In 90% of all these clinical presentations SCN1A mutations are found. More recently, cryptogenic focal and generalized epilepsy, myoclonic-astatic epilepsy, different types of Lennox-Gastaut syndrome, and the severe form of infantile multifocal epilepsy (migrating partial seizures or severe infantile multifocal epilepsy) have also been included. The aim of the presentation of these three cases of early refractory epilepsy was to emphasize the variable phenotypes in the evolution of seizure semiology and the cognitive involvement associated with variable genotypes (involvement of different alleles of the same gene). SCN1A-gene involvement should be suspected in the face of all epileptic encephalopathies with onset in the first year of life of febrile seizures, that are recurrent, often prolonged or in clusters, and refractory to medical treatment. In these patients neuroimaging and EEG are normal at seizure onset, although psychomotor regression occurs years later. Myoclonias may be absent and in susceptible infants fever or mild infections may trigger the seizures.

Key words: Febrile seizures, Dravet, SCN1A gene, myoclonias.

Medicina Infantil 2013; XX: 322 - 327.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
Recibido: 1-11-2013 — Aceptado: 19-11-2013
Correspondencia: Dr. Héctor Alberto Waisburg
hectorwaisburg@gmail.com
Pichincha 1850 - C.A.B.A. (1425) - Argentina

INTRODUCCION

Las epilepsias son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por la tendencia a generar convulsiones recurrentes. Aunque por años se han discutido y descrito ciertos cambios patofisiológicos

que contribuyen a la susceptibilidad de padecer convulsiones, actualmente se piensa que los factores genéticos cumplen un rol importante.

Los patrones de herencia poligénica se han asociado con las convulsiones febriles (CF) y pueden ser importantes en determinar la susceptibilidad de adquirir una epilepsia a partir de o asociada a una injuria cerebral.

Los patrones de herencia monogénica explicarían un buen número de epilepsias asociadas a mutaciones génicas ligadas a los canales iónicos dependientes de voltaje, siendo el gen más frecuentemente asociado con epilepsia el SCN1A, que codifica para la subunidad alfa del canal de sodio Nav1.1 ubicado en el cromosoma 2q24¹.

Las mutaciones del Gen SCN1A están asociadas a varios síndromes epilépticos con presentaciones clínicas superpuestas y de variable severidad²⁻⁶ a saber: Epilepsia Severa Mioclónica de la Infancia o Síndrome de Dravet (ESMI), Epilepsia Generalizada con Convulsiones Febriles Plus; hay formas más leves de ESMI llamadas borderline, por no presentar mioclonias, ni desarrollar un EEG con descargas de Espiga/Onda lenta y en general con menor compromiso cognitivo; la Epilepsia Intratable con Convulsiones Generalizadas Tónico-Clónicas (EICTCG) en la que no se observan mioclonias, y hay un compromiso cognitivo más moderado y raros casos de Migraña familiar⁷.

Todas estas formas clínicas representan el 90% de los casos de mutación del gen SCN1A; recientemente se incluyó Epilepsias Focales y Generalizada Criptogénica, la Mioclónica –Astática e incluso formas del Síndrome Lennox-Gastaut; asimismo se describe una forma severa de Epilepsia Multifocal Infantil (Epilepsia Migratoria o Multifocal Severa de la Infancia)⁸⁻¹¹.

El síndrome de Dravet (ESMI) se caracteriza por el inicio de convulsiones en el primer año de edad en lactantes previamente normales, ellas son habitualmente prolongadas y asociadas a fiebre. Luego desarrollan convulsiones afebriles, incluyendo además otras formas como mioclonias, ausencias atípicas y focales clónicas. Las convulsiones son difíciles de controlar con las drogas antiepilépticas habituales Aunque el desarrollo psicomotor es normal en un principio, entre el uno a cuatro años hay una regresión cognitiva y motora (ataxia). A veces se asocian a rasgos autistas / psicóticos y conductas hiperquinéticas. Los EEGs iniciales pueden ser normales, pero en el tiempo desarrollan descargas paroxísticas de punta /onda lenta o espigas a focos múltiples, que habitualmente se asocian con deterioro clínico La prevalencia estimada sería de aproximadamente de 1/40900 de nacidos vivos, sugiriéndose¹² 95-100 nuevos casos del síndrome serían diagnosticados en USA cada año.

Hay siete criterios que caracterizan a este sín-

drome¹³, Clasificación de la Liga Internacional de Lucha contra la Epilepsia):

1. Resistencia al uso de múltiples drogas antiepilépticas.
2. Múltiples tipos de convulsiones.
3. Presencia en la evolución de un EEG anormal (cuando inicialmente fueron normales).
4. Exacerbados o precipitados por la fiebre.
5. Desarrollo psicomotor normal antes de la aparición de las convulsiones.
6. Convulsiones de comienzo antes del primer año de vida.
7. Retardo Global Madurativo.

En una serie de 69 pacientes con clínica sospechosa de ESMI se estudiaron que criterios eran estadísticamente significativos en determinar el pedido del estudio genético en la búsqueda de la mutación del Gen SNC1A. El análisis demostró que la Exacerbación por Fiebre, el Desarrollo Normal antes del comienzo de las convulsiones y la aparición de ataxia, signos piramidales y mioclonias tenían una especificidad de > del 85% de positividad para la mutación del gen SCN1A.

El objetivo de la presentación de estos 3 casos de Epilepsia Refractaria Precoz es enfatizar los Fenotipos variables en la evolución de la semiología convulsiva, y las comorbilidades asociadas en los dominios cognitivo, motor y social adaptativo asociado a genotipos variables (compromiso de alelos diferentes en el mismo Gen).

Pacientes Estudiados

Caso 1 LJ: niño de 6 años que presenta la Mutación del Gen SCN1A, c3980delT (p.leu1327Tyrfs+7, con técnicas de Secuenciación Genómica y MPLA¹⁵ ("Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification"), Figura 1. Su historia se remonta a los 4.5 meses, que luego de una vacunación, desarrolla en horas una Convulsión Tónica Clónica Generalizada (TCG) febril prolongada de 15 minutos de duración. Desde entonces ha presentado convulsiones afebriles y febriles, frecuentes, en ramilletes, TCG o focales con mioclonias infrecuentes y desde hace un año la frecuencia de las mismas fue más o menos mensual; las convulsiones están relacionadas con cuadros infecciosos banales o con intensa actividad física. Los EEGs convencionales de sueño y vigilia fueron normales, las Polisomnografías Prolongadas Nocturnas fueron normales, y la RNM de cerebro dieron resultados normales.

Evoluciona como un Retardo Global Madurativo Leve, con un Cociente Intelectual Verbal (CIV): 74 (Fronterizo), y un Cociente Intelectual de Ejecución (CIE): 52 (Retardo Mental Leve).

Con respecto al manejo farmacológico se utilizó en forma secuencial: Fenobarbital, Valproato, Lamotrigina, Clobazán, Carbamazepina, y Topiramato.

Cuando a los 5 años y 7 meses se certifica el

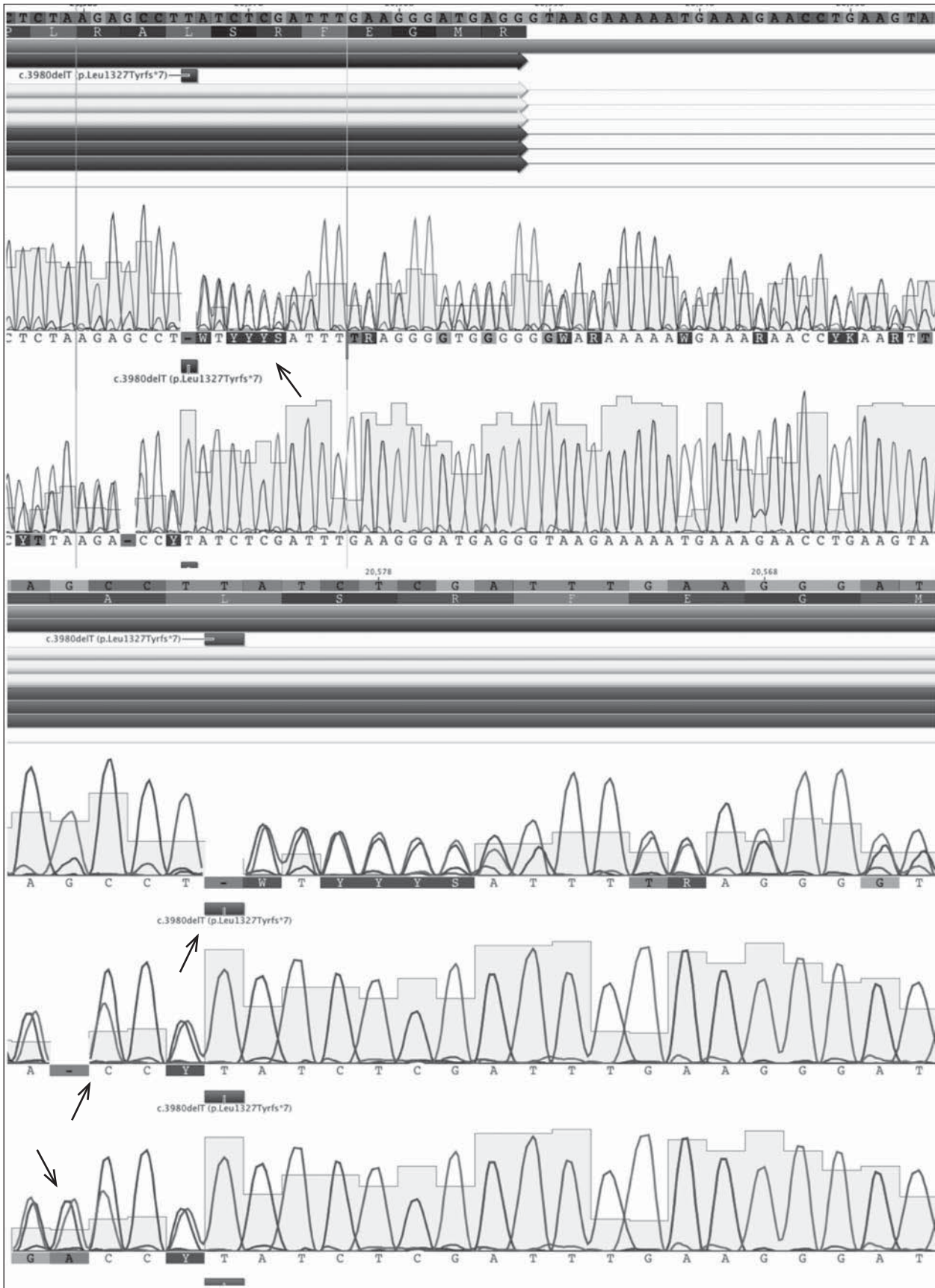


Figura 1: Estudio de Secuenciación Genómica, Caso I. Mutación Gen SCN1A. Están señaladas las reas mutadas del exon correspondiente. (Realizados en los Laboratorios de Citogenética de la Universidad de Utrecht, Holanda.)

diagnostico etiológico génico en relación a la mutación del gen SCN1A y se lo engloba en una forma más leve (borderline) de ESMI (Síndrome de Dravet) se decide indicar Stiripentol a razón de 250 mgrs por día asociado a Clobazam y se suspende la carbamazepina, generando una franca disminución de frecuencia e intensidad de los episodios.

Es importante mencionar el antecedente familiar de una tía materna portadora de una Epilepsia en tratamiento.

Comentario

1. Se consideró inicialmente en el primer evento una Convulsión Febril Atípica pues el niño era menor de 6 meses y el episodio fue prolongado.
2. Dada la repetición de episodios se quiso descartar la presencia de una Displasia Cortical; el fenotipo era normal y las RNM de cerebro (técnica 3Tesla) eran normales.
3. Dada la semiología convulsiva (breves, tónicas, en ramilletes, con escasas alteraciones electroencefalografías, con claros factores precipitantes: fiebre, actividad física intensa) + leve retraso madurativo, a predominio lingüístico y atencional, se orientó la sospecha diagnóstica a descartar Mutación del Gen SCN1a, que se confirmó.

Caso 2. JLE varón de 21 años que presenta la Mutación del Gen SCN1A, c2657C>T(Ser886Phe) Su historia neurológica se remonta a los 6 meses cuando comienza a padecer ConvulsionesTCG y TC parciales febriles y afebriles, ausencias en muchas oportunidades de tipo subintrante, y requiriendo múltiples internaciones por eventos convulsivos prolongados y status epilépticos. Las mioclonias eran aisladas. El manejo de su trastorno convulsivo era difícil y se lo rotulo como una Epilepsia Refractaria.

A lo largo de los años y al ingresar a la adolescencia sus episodios eran en ramillete, tónicas con componente clónico generalizado, nocturnos y autolimitados. Las RNMs de cerebro eran normales. Los EEGs eran moderadamente anormales por ende se realiza un Video-EEG que mostro evidencias de una epilepsia parcial; las características clínicas observadas indicarían que el inicio era en la región premotora sin poder precisar lateralidad; en el registro ictal había un correlato electroclínico con la región frontal izquierda y en el interictal se detectaba una actividad epileptiforme bitemporal independiente.

Desde el punto de vista cognitivo su maduración psicomotora se perturba y detiene a los 24 meses, evolucionando como un Retardo Mental Severo con claros rasgos dentro del Espectro Autista Hay antecedentes familiares de epilepsia.

El tratamiento antiepiléptico se sostuvo con Politerapia.

Desde que se confirmó la mutación del gen se inició tratamiento con Stiripentol y progresivo descenso de la carbamazepina. Se ha registrado un descenso de > 50% de los episodios comiciales nocturnos.

Comentario

1. Se consideró que presentaba la historia de una Encefalopatía Epiléptica catastrófica con retardo mental asociado.
2. Llamaba la atención en los periodos de la segunda infancia y adolescencia la pobreza de hallazgos comiciales en los estudios neurofisiológicos (Video-EEG, Polisomnografía, EEGS convencionales interictales) asociado a normalidad de las neuroimagenes; por este motivo se solicitó el estudio dirigido al gen SCN1A.

Caso 3. HA es una niña de 3 años, portadora de una Mutación del Gen SCN1A, Exón 1 al 26, heterocigoto Alelo 1 c.1-?_6030+?del).

La historia neurológica comienza a los 2 meses de edad, cuando luego de una vacunación experimental a las 24 horas una convulsión febril prolongada. Desde entonces padece convulsiones febriles y afebriles, tónicas, tónico-clónicas, ausencias, mioclonias aisladas; de duración prolongadas, y a veces subintrantes. Los episodios eran refractarios a las drogas antiepilépticas. A los 9 meses se confirma el diagnóstico génico de Síndrome de Dravet e inicia tratamiento con Stiripentol con respuesta parcial. Las RNMs fueron normales, los EEGs demostraron anormalidades leves (aisladas espigas occipitales) Se diagnostica un Hipotiroidismo a los 2 años. A los 10 meses padece cuadro importante de infección urinaria, plaquetopenia, anemia severa y convulsiones reiteradas y se suspende el Ácido Valproico. La evolución madurativa es de una Retardo Global Madurativo Severo; recientemente se realizó gastrostomía y colocación de botón gástrico.

Comentario

En este paciente siempre llamo la atención la precocidad en la aparición de las convulsiones febriles (2 meses) y la comorbilidad cognitiva, motora y social adaptativa severa que se detectó prácticamente desde el inicio de la enfermedad.

DISCUSION

Como se puede analizar en estos 3 casos, las características clínicas asociadas a la mutación SCN1A genera un fenotipo clínico variable, cercano al concepto de Encefalopatía Epiléptica, a pesar de lo cual hay ciertos rasgos que son comunes y hacen sospechar esta mutación a saber:

1. Antecedentes familiares de Epilepsia.
2. Convulsiones Febriles con las siguientes ca-

racterísticas: se presentan antes del año de edad, o después de los 6 años¹⁰, de manera severa, tipo status epilépticos, que preceden a convulsiones no febriles, generalizadas tónico-clónicas, mioclónicas, astáticas o ausencias¹⁰.

3. Historia de convulsiones post vacunales.
4. Hemiconvulsiones migratrices.
5. Convulsiones precipitadas por estímulos ambientales, calor, cambios de temperatura, luces brillantes o ruidos molestos del entorno.
6. La sospecha clínica se basa en la discordancia de la información del EEG y las Neuroimágenes y la severa clínica epiléptica. El EEG es típicamente normal en los inicios, pero evoluciona en el tiempo con Descargas generalizadas de Punta/Onda lenta, anormalidades focales y/o multifocales y fotosensibilidad precoz; asimismo algunos pacientes presentan EEG interictales normales. Las neuroimágenes en general son normales.
7. Regresión psicomotora a partir del 2do año de edad: ataxia, signos piramidales, trastornos del Espectro Autista.
8. Refractoriedad al tratamiento anticonvulsivo médico; tendencia a status epilépticos recurrentes, y frecuentes hospitalizaciones.

Los datos orientan a sospechar compromiso del Gen SCN1A en toda Encefalopatía Epiléptica de tipo Criptogenético con convulsiones de comienzo en el 1er año de vida, aunque la regresión psicomotora ocurra años después o las mioclonias estén ausentes. La vulnerabilidad a la fiebre o a estados infecciosos leves para precipitar convulsiones es un rasgo semiológico importante.

En un estudio reciente¹⁴ el uso del Stiripentol ha producido una disminución de la frecuencia de convulsiones prolongadas, menor uso de drogas anticonvulsivas inadecuadas y disminución del rango de internaciones hospitalarias con mejoría de la calidad de vida.

El stiripentol, entre otros mecanismos, actuaría aumentando la actividad de la conducción postsináptica GABAérgica. Su mayor eficacia es cuando está asociado a Clobazam y/ o Clobazam – Valproato. En este contexto se sugiere el uso del Stiripentol en forma precoz, en especial si el Clobazam y el Valproato han fracasado en el control de las convulsiones y previo a la utilización de otras drogas (Topiramato, Levetiracetam, Ethosuximide, etc)

La mayoría de las mutaciones responsables del Síndrome de Dravet son de tipo de “sentido erróneo” (“missense”) o “truncados” (“truncation”) y ambos generan canales no funcionantes.

Siendo la epilepsia un trastorno caracterizado por hiperexcitabilidad cerebral es asombroso que mutaciones que afectan a los canales iónicos dependientes de voltaje generen una pérdida de

función y reducción del flujo del Na. Sin embargo los datos obtenidos del modelo animal (ratones con mutación de “sentido erróneo” del gen *Scn1a*) han demostrado que la subunidad alfa 1 es fundamental para la excitabilidad de ciertos tipos de neuronas GABAérgicas en la neocorteza e hipocampo. Por lo tanto la reducción funcional de las neuronas inhibitorias (y sus circuitos) podría ser el mayor mecanismo patofisiológico que causaría las epilepsias genéticas relacionado con el gen *SCN1A*.

La frecuencia global de mutaciones del Gen *SCN1A* que genera síndrome de Dravet es del 85%, de los cuales 40% es por cambios truncados (“truncation”) y 40% por cambios de sentido erróneo (“missense”).

En la mayoría de los casos de Síndrome de Dravet el modo de herencia es por mutaciones “frescas” o “de novo” (Truncados o de Sentido erróneo).

La relación entre el síndrome clínico y la expresión fenotípica biofísica es compleja y puede que la expresión clínica de la mutación del Gen *SCN1A* este influida por otros factores genéticos, del desarrollo o del entorno.

Se ha sugerido cierta correlación fenotipo/genotipo: habría una correlación entre la clásica presentación del Síndrome de Dravet y el comienzo precoz de las convulsiones con mutaciones relacionadas con cambios “truncados”, cambios de “sentido erróneo”, de “pauta de lectura” (“frameshift”) y deleciones totales o parciales del gen.

Dentro de las epilepsias *SCN1A* relacionados, además del Síndrome de Dravet, se incluyen las Convulsiones Febriles y los síndromes relacionados.

La mejor comprensión de las bases fisiopatológicas de la disfunción del canal de Na permitirá designar modelos terapéuticos más adecuados.

REFERENCIAS

1. Gambardella, Antonio y col, Clinical spectrum of *SCN1A* mutations *Epilepsia*, 50(Suppl. 5): 20–23, 2009.
2. Escayg A, y col. Mutations of *SCN1A*, encoding neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 24:343–345.2000.
3. Wallace RH, y col. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in Generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 68:859–865.2001.
4. Claes L. y col. De Novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy *Am.J.Hum. Genet*,68:1327-1332,2001.
5. Ceulemans BP,y col.Clinical correlations of mutations in the *SCN1A* gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy. *Pediatr Neurol* 30:236–243.2004.
6. Mulley JC, y col. *SCN1A* mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 25:535–542.2005.
7. Dichgans M, y col. Mutation in the neuronal voltage gated sodium channel *SCN1A* in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366:371–377.2005.
8. Harkin LA,y col The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 130:843–852.2007.
9. Zucca C, y col. Cryptogenic epileptic syndromes related to *SCN1A*: twelve novel mutations identified. *Arch Neurol* 65:489–494.2008.

10. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 120:479–490.1997.
11. Poduri M, informacion personal, Congreso Americano de la Sociedad de Neurologia Infantil, Austin 2013.
12. Brunklaus A y col. Prognostic, clinical and demographic features in SCN1A mutation-positive Dravet syndrome, *Brain*. 135(Pt 8):2329-36.,2012.
13. Berg AT y col Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILAE Commission (2005-2009) *Epilepsia* 51, 676-685.2010.
14. Wirrell, Elaine C y col. Stiripentol in Dravet syndrome: Results of a retrospective USA study *Epilepsia*, 54(9):1595–1604, 2013.
15. Petrelli C y col. Early clinical features in Dravet syndrome patients with and without SCN1A mutations *Epilepsy Res.*:99(1-2):21-7,2012.