

Revisión de epilepsia frontal nocturna autosómica dominante

Diana Florea, Neuróloga de adultos, M. Leonor Avendaño K., Neuropediatra.

Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital de Carabineros.

daflorea@vtr.net:

RESUMEN

Introducción

Se hace énfasis en la importancia del estudio genético familiar en Epilepsias Idiopáticas.

Objetivo

Sensibilizar a los profesionales en la orientación diagnóstica de las epilepsias, especialmente aquellas de inicio en período infantil.

Material y Método

Se hace revisión de la bibliografía nacional e internacional de los últimos 10 años y se presenta una familia afectada.

Conclusión

La sospecha clínica de diagnóstico de ENLFAD se basa en una adecuada historia personal y familiar, lo que permitiría en el futuro diseñar tratamientos específicos, de acuerdo a la alteración genética subyacente.

(Palabras claves: epilepsia frontal nocturna autosómica dominante: ENLFAD)

ABSTRACT

Introduction: Emphasis is made in the importance of the family genetic study in Idiopathic Epilepsies.

Objective: To Sensitize the professionals in the diagnostic orientation of the epilepsies, especially those of beginning in infantile period.

Material and Method: Revision of the last 10 yearold national and international bibliography is made and an affected family is presented.

Conclusion: The clinical suspicion of diagnosis of ENLFAD is based on an appropriate personal and

family history, what would allow in the future to design specific treatments, according to the underlying genetic alteration.

(Key words: Epilepsy front night dominant autosomic: ENLFAD)

INTRODUCCION

En la historia de la medicina la concepción de que la epilepsia se hereda, se remonta hasta la época de Hipócrates.

El desarrollo de la genética y de la biología molecular ha permitido avances enormes en esta área.

CLASIFICACION DE LOS SINDROMES EPILEPTICOS

Según la clasificación Internacional de los síndromes epilépticos, éstos se clasifican en 3 grandes categorías de acuerdo a la supuesta etiología:

- Epilepsias sintomáticas: resultantes de injurias a nivel de SNC (stroke, TEC, infección o injurias metabólicas)

- Epilepsias idiopáticas: síndromes sin causante claro (se supone que se originan de la combinación entre factores genéticos y ambientales)

- Epilepsias criptogénicas: las que carecen de suficiente evidencia para ser clasificadas en uno u otro grupo.

Los estudios sugieren que existe una base genética tanto en las epilepsias idiopáticas como en las criptogénicas, siendo las influencias genéticas más importantes en las epilepsias generalizadas que en las epilepsias focales.

Así mismo la contribución genética a la etiología de uno u otro tipo de epilepsia aparece importante en

los síndromes que se inician antes de 35 años.

Juntas, las epilepsias idiopáticas representan más de 60% del total de las epilepsias.

Esas se relacionan a la infancia, cada una a una edad específica, iniciándose entre el periodo neonatal y adolescencia.

Los parientes de primer grado de los pacientes con epilepsia idiopática tienen un riesgo de ser afectado de aproximadamente dos a tres veces mayor que la población general. Diferentes estudios epidemiológicos reportan que 32 a 67% de epilépticos presentan antecedente de familiares con epilepsia.

En estudios de familias, Ottman et al. en 1999, han demostrado un riesgo elevado de epilepsia en parientes de afectados por epilepsia Idiopática comparando con la población general. Dependiendo del diagnóstico específico del afectado, el riesgo relativo de epilepsia en parientes es aproximadamente 2- a de 3 veces mayor.

La genética influye en la susceptibilidad de crisis en general (Ottman et al. (1996; 1998) y Choueiri et al. (2001) ya que el riesgo elevado de epilepsia en parientes de sujetos enfermos es no sólo para el mismo tipo de epilepsia que el sujeto.

Han habido muchos informes sobre un efecto maternal en la herencia de epilepsia. Los descendientes tanto de hombres como de mujeres con epilepsia tienen un riesgo más alto de epilepsia que la población general. El riesgo de epilepsia se ha encontrado ser más de dos veces más alto en los descendientes de mujeres que de hombres portadores de epilepsia y los mecanismos posibles que explican el efecto maternal en la herencia de epilepsia incluyen la participación de material genético mitocondrial que se transmite exclusivamente por la madre.

CLASIFICACION DE LAS EPILEPSIAS GENETICAS
Se conocen 3 grupos, de acuerdo al mecanismo de herencia:

1. Epilepsias mendelianas, fallas en un solo gen (AD, AR, ligada a X).

2. Epilepsias Non-mendelianas o “complejas”, fallas poligénicas con la participación además de factores ambientales (multifactorial)

3. Fallas Cromosómicas (trisomías, deleciones, duplicaciones, inversiones, translocaciones) Ej. Síndrome de Angelman

4. Últimos años destacan dos mecanismos de gran significado:

- La herencia mitocondrial (el DNA mitocondrial y sus mutaciones se transmiten por la madre ya que el cigoto recibe toda la carga mitocondrial del óvulo materno y la mutación puede tener mayor o menor expresión en los diferentes tejidos y órganos según la proporción entre mitocondrias normales y mutantes)

- Los procesos derivados de una anormal repetición de tripletes de una secuencia ADN lo que produce el fenómeno de “anticipación genética” (empeoramiento del fenotipo después de generaciones sucesivas, por incremento del número de repeticiones del triplete)

El riesgo de crisis epilépticas se debe a mutaciones genéticas cuyos efectos alteran los mecanismos que controlan la inhibición neuronal, inactivación de neurotransmisores excitatorios, controles de retroalimentación y comunicaciones neuronales involucradas en la propagación de las crisis.

Epilepsia autosómica dominante nocturna del lóbulo frontal (ENLFAD)

La ENLFAD es una Epilepsia Parcial, que se inicia en la niñez y es la primera epilepsia parcial en la cual se ha demostrado un patrón de transmisión autosómico dominante.

Las crisis pueden ocurrir en cualquier etapa del sueño [Oldani et al 1996, Steinlein et al 1997, Provini et al 1999], aunque típicamente en el sueño no-REM, comúnmente en etapa 2 sueño [Scheffer et al 1995, Oldani et al 1998, Provini et al 1999].

Las crisis ocurren esencialmente durante el sueño nocturno (60%) o la siesta (38%) y el porcentaje que experimenta los ataques de día (despierto) es bajo, generalmente en pacientes que pasan por un período con mal control de las crisis.

Oldani et al objetivaron cansancio matutino y somnolencia diurna excesiva en el 58% de su serie, y en un reciente trabajo han encontrado relación significativa entre la sintomatología diurna y alteraciones en la microestructura del sueño.

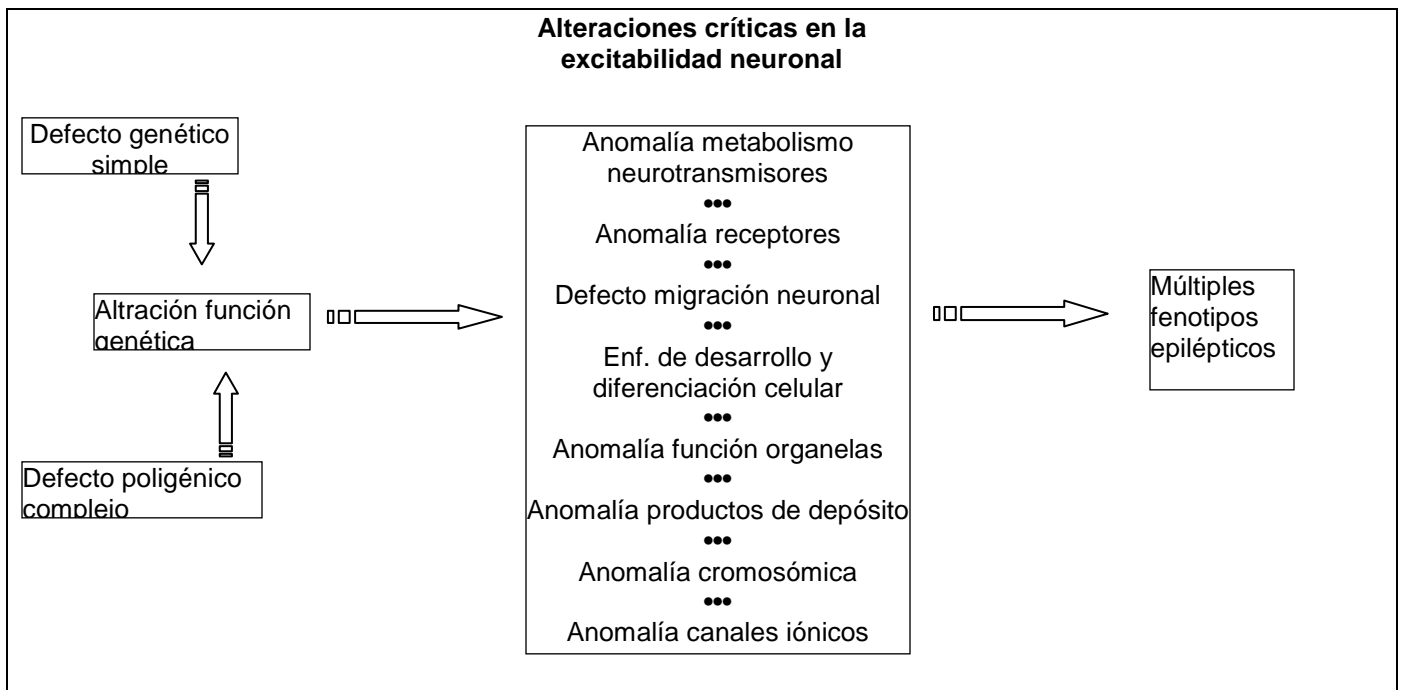


Figura 1: Posible afectación genética (fenotipo) que producen anomalías a diferentes niveles funcionales responsables de una alteración en la extcitabilidad neuronal, origen de las diversas posibilidades de expresión epiléptica (fenotipo epiléptico). (Tomado de Prasad et al. 1999).

Genes implicated in idiopathic epilepsies

Epilepsy syndrome	Inheritance	Gene location	Gene
Mendelian inheritance			
Benign familial neonatal Convulsions	AD	20q (EBN1) 8q24 (EBN2)	CNQ2 KCNQ3
Benign familial infantile Convulsions	AD	19q	Unknown
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy	AD	20q 13.2	CHRNA4
Generalised epilepsy with febrile seizures plus	AD	19q13	SCN1B
		2	Unknown
Non-mendelian inheritance			
Juvenile myoclonic epilepsy	Complex	15q14 6p (EJM1)	?CHRNA7 Unknown
Childhood absence epilepsy (and/or EEG trait)	Complex	8q24	Unknown
Juvenile absence epilepsy	Complex	?21q22.1	?GRIK1
Benign epilepsy with centrotemporal spikes	Complex	15q14	Unknown

Un trabajo de análisis de la macro y microestructura del sueño realizado con 16 pacientes con de los cuales 8 presentaban quejas diurnas (somnolencia excesiva, cansancio) y 8 no, además de 8 controles sanos demuestra que en los pacientes sintomáticos los ataques ocurrían con mayor frecuencia durante el patrón cíclico alternante, específicamente en la fase A de este y que el índice CAP/No-REM estaba aumentado. Eso tiene relación con la fragmentación del sueño y la somnolencia diurna. En cambio el grupo de enfermos asintomáticos tienen una microestructura del sueño cercana a los controles.

El período postictal suele ser muy breve, o no existir, y las crisis acostumbra a reiterarse en salvas de hasta 50 episodios diarios. Generalmente el enfermo vuelve a dormir rápidamente después de un ataque.

La edad de inicio de las crisis se sitúa entre la infancia y la adultez, un 80% se desarrolla en las primeras 2 décadas, en promedio alrededor de los 10 años.

En general a nivel intrafamiliar se observa marcada variación en la severidad de la enfermedad.

INCIDENCIA

No existen datos exactos con respecto a la frecuencia de ADNFL. En cuanto a su distribución geográfica han sido identificadas familias con la enfermedad en muchos países incluyendo Australia, Canadá, Francia, Alemania, Gran Bretaña, Italia, Japón, Corea, Noruega, España y EEUU.

EXAMEN NEUROLOGICO

El examen neurológico es normal en general.

Sin embargo, en algunos individuos, la evaluación neuropsicológica revela déficit frontales sutiles [Picard et al 2000] y CI más bajo [Provini et al 1999]. Magnusson et al (2003) informó un aumento en síntomas psiquiátricos en familias con ADNFL.

Una incidencia alta de parasomnias ha sido informado en parientes pacientes con ADNFL [Provini et al 1999].

Dentro de una familia las manifestaciones clínicas pueden variar en forma considerable. [Scheffer et al 1995, Hayman et al 1997].

EVOLUCION

ADNFL no es progresiva y al llegar a la adultez las

crisis suelen ser menos frecuentes y de menor intensidad.

Con el tiempo puede ocurrir alguna variabilidad en manifestaciones de crisis; por ejemplo: los ataques tónicos que aparecen en la niñez temprana pueden evolucionar a ataques con componentes distónico o hiperkinético en la niñez posterior.

GENETICA

El locus responsable para el desarrollo de esta entidad fue localizado inicialmente en el intervalo cromosómico 20q13.2-q13.3 (Phillips y col.).

Esa localización cromosómica corresponde a la subunidad alfa4 del receptor neuronal de acetilcolina (CHRNA4).

En la actualidad se admite la heterogeneidad genética: cromosoma 10q, cromosoma 15q24, cerca de una concentración de subunidades de receptores de acetilcolina (a3, a5, b4).

En los individuos afectados se encontró que existía una sustitución de una Serina a Fenilalanina sobre el codón 248 del gen (CHRNA4), pero existe una heterogeneidad alélica, ya que en otras familias los mismos autores detectan una mutación diferente en el gen CHRNA4, como ha sido una inserción de Leucina.

La evidencia experimental sugiere que la dicha sustitución lleva a una alteración en la función del receptor CHRNA4 que se traduciría en una permeabilidad disminuida del calcio a nivel celular e incremento de la sensibilidad del receptor a la Ach, pero aún se desconoce el mecanismo por el cual desde aquí se llega a generar una epilepsia. Los Test genéticos indican mutaciones en CHRNA4 en ~20- 30% de los individuos con historia familiar positiva y menos de 5% en los con historia familiar negativa. La proporción de casos con mutaciones de novo es desconocida. La penetrancia se estima en un 70%. El riesgo que cada descendiente herede la alela mutante es de un 50% y que desarrolle una ADNFL manifiesta es de (50%)(70%)=35%.

Clasificación clínica ENLFAD

Las crisis se pueden clasificar en tres grupos según Montagna (Montagna,1992):

- **Despertar paroxismal (PA)**

- Distonía paroxística nocturna (NPD)
- Las crisis episódicas nocturnas de somnambulismo (ENW)

- **Despertar paroxismal (PA)** es el más breve (<20s): los pacientes abren de repente sus ojos, levantan la cabeza o se incorporan en la cama con una postura extraña de los miembros, mirando fijamente alrededor con una expresión asustada o sorprendida, a veces gritan, luego vuelven a dormir.

- **Distonía paroxística nocturna (NPD)** tiene una duración más larga (20 s-2 min.) y un comportamiento más complejo caracterizado por movimientos a veces balísticos, violentos y anchos, con posturas distónicas de la cabeza, del tronco y los miembros (rotación de cabeza, torsión tronco y movimientos coreoatéticos de los brazos y piernas) y vocalización.

- Las crisis **episódicas nocturnas de somnambulismo (ENW)** son episodios más largos (1-3 min.) en que la característica típica es la deambulación estereotipada, paroxismal, a veces agitada y acompañada de llanto y de movimientos distónicos extraños.

LA SEMIOLOGIA DE LAS CRISIS FRONTALES:

Las crisis se pueden iniciar en las áreas:

- orbitofrontal,
- frontopolar,
- dorsolateral,
- opercular,
- área motora suplementaria
- área motora primaria

- Las alteraciones del lenguaje - indican el hemisferio dominante.

- Corteza motriz primaria - Generalmente crisis parciales motoras clónicas o mioclónicas, o crisis adversivas.

Puede ocurrir la extensión jacksoniana a áreas corticales adyacentes.

- Área motora suplementaria (SMA) - crisis corta, con frecuencia ocurre fuera de sueño. Típicamente unilateral tónica; se puede asociar con mueca facial, vocalización, o bloqueo de lenguaje también con automatismos complejos (pateo, risa, movimientos pélvicos).

La conciencia puede estar preservada.

Los ataques pueden ser precedidos por un aura somato sensorial.

EEG interictal puede ser normal.

- Área frontal medial, área orbitofrontal, o la región frontopolar - Crisis conductuales con automatismos complejos, agitación motora, y sentimientos emocionales fuertes; los ataques parecen extraños y se puede diagnosticar inexactamente como de psicogénicos.

- Corteza dorsolateral - Postura tónica o clonías a veces asociados a giro contralateral de cabeza y ojos.

- Opérculo -Salivación, masticación, aura epigástrica, temor, a veces asociados a clonías faciales; también pueden ocurrir alucinaciones gustativas.

- Crisis frontales no localizadas -Raras, manifestadas como breve crisis de miradas fija acompañado de punta / onda generalizada en EEG, que puede ser difícil de distinguirse de las crisis de ausencia; también se pueden presentar como crisis tónico-clónicas generalizadas sin claro comienzo focal.

EEG en ADNFL

- El EEG ictal puede ser normal o puede ser artefactado por movimiento.

- La actividad ictal, si presente, generalmente está representada por ondas agudas aisladas o trenes agudos de 8-11 hz. o theta rítmico bifrontal o frontal unilateral, rara vez con desincronización difusa.

Diagnóstico diferencial ADNFL

Las características que ayudan a distinguir las crisis del lóbulo frontales de eventos no epilépticos incluyen:

- la semiología estereotipada
- la ocurrencia durante el sueño
- la duración breve (a menudo <30 s)
- generalización secundaria rápida
- las manifestaciones motores prominentes
- los automatismos complejos.

A pesar de esto, la distinción es muy difícil de hacer solamente por la historia, y porque los pacientes con epilepsia frontal a menudo son dirigidos primero a psiquiatras antes que a neurólogos.

Los detalles acerca de la semiología del ataque puede ayudar a identificar la región frontal específica.

El diagnóstico diferencial de los ataques incluye una serie de condiciones de etiología variada:

Sueño normal

Es caracterizado por despertares periódicos, y ocasionalmente otros movimientos relacionados al

sueño o fenómenos como las pesadillas que se pueden confundir con ADNFL [Scheffer et al 1994, Phillips et al 1998].

Parasomnias

El síndrome común de la niñez de terror nocturno es caracterizado por ataques del temor y pena extremos que ocurren uno o dos horas después de que el niño duerme. El niño no es conciente durante el ataque, que dura cinco a diez minutos, y no se acordará del episodio al día siguiente [Schenck & Mahowald 2000].

Sonambulismo

No se acompaña de conducta anormal ni de distonía y es generalmente un desorden limitado a la niñez. El sonambulismo es a menudo familiar.

Histeria

Los ataques de ADNFL se pueden mal interpretar porque a veces el individuo mantiene la conciencia durante los ataques y eso puede parecer extraño. Los indicios a la naturaleza orgánica de ataques son la ocurrencia durante el sueño y la semiología estereotipada [Vigevano & Fusco 1993, Scheffer et al 1995].

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE CRISIS FRONTALES Y PSEUDOCRISIS:

	Crisis frontales	Pseudocrisis
- Edad media comienzo	11 años	24 años
- Neuroimagen	Normal o patológica	Normal
- Duración	Breves	Más prolongadas
- Vocalización	Continua	No continua, gritos
- Llanto	No	Frecuente
- Incidencia	Nocturnas	Diurnas
- Ojos	Abiertos	Cerrados

Apnea obstructiva del sueño

La respiración dificultosa durante el ataque y la somnolencia diurna de algunos individuos con ADNFL pueden confundirse con SAOS.

Diskinesia familiar

En este grupo se encuentra la coreoatetosis distónica paroxismal (PDC) y coreoatetosis diskínética paroxismal (PKC) que son enfermedades raras.

En PDC, los ataques duran de cinco minutos a varias horas y ocurren durante el día. Los ataques son precipitados generalmente por ingesta de alcohol o cafeína y por otros stressores. El gen que codifica esta enfermedad se ubica en el cromosoma 2q.

En PKC, los episodios son breves y ocurren al despertar. Los ataques son provocados por el movimiento, el esfuerzo muscular, y susto. El gen se ubica a nivel de cromosoma 16. [el Monte et al 1940, la Lanza 1977, Buruma et al 1986, Byrne et al 1991, Demirkiran & Jankovic 1995].

Desórdenes del movimiento que ocurren durante

elsueño:

Síndrome de las Piernas Inquietas (SPI) y Movimiento Periódico de las Extremidades (SMPE) pueden ser confundidos con ADNFL. SMPE afecta los músculos flexores de las extremidades inferiores y es caracterizado por la actividad motora segmentaria periódica, cada 20-30 segundos y el Monitoreo video EEG y PSG es diagnóstico.

Trastornos del sueño de REM (pesadillas, parálisis del sueño)

La ausencia de crisis estereotipadas diarias y video EEG y polisomnografía son diagnósticas. [Demirkiran & Jankovic 1995].

Epilepsia parcial familiar con focos variables (FPEVF)

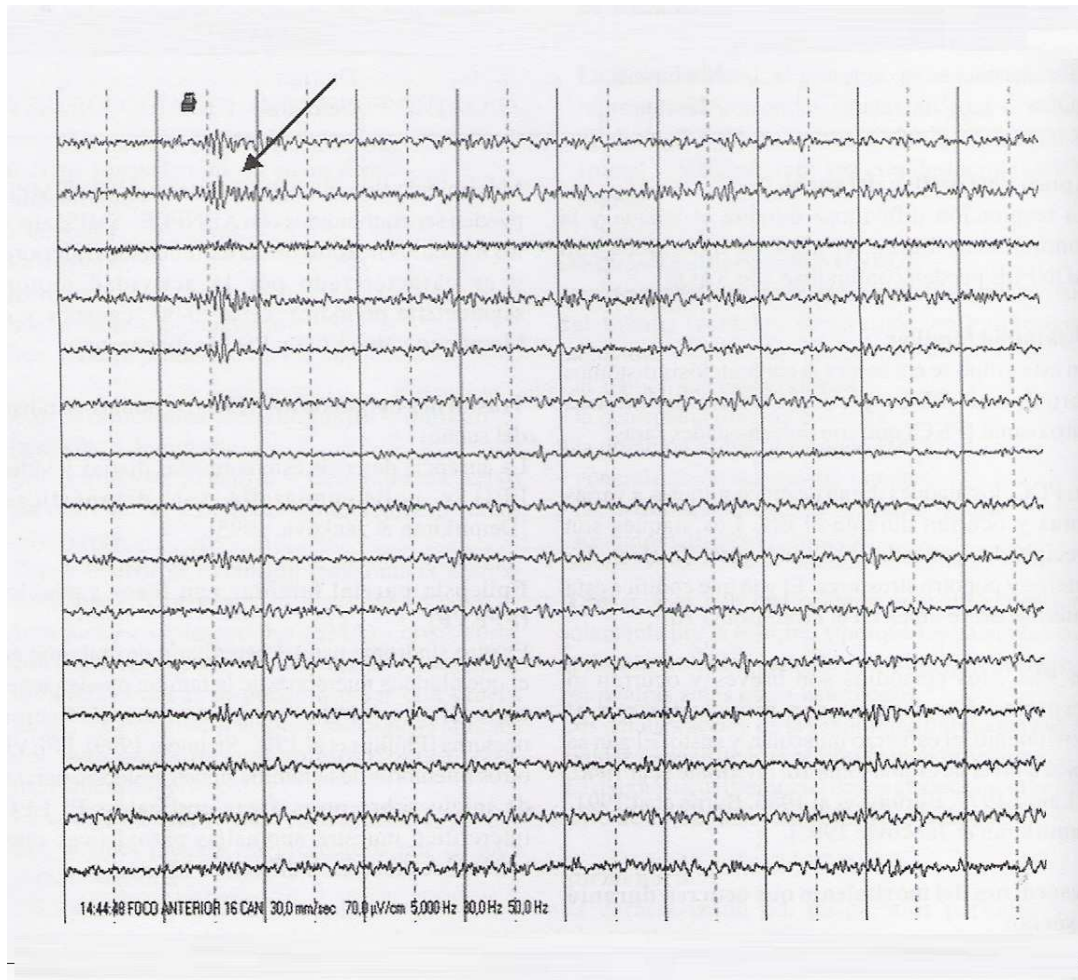
Es otro síndrome parcial hereditario de epilepsia en el que algunos miembros de la familia pueden tener epilepsia de lóbulo frontal con manifestación nocturna [Phillips et al 1998, Steinlein 1999]. FPEVF otros miembros de la familia tienen epilepsia parcial de inicio sobre otras áreas corticales. El EEG intercrítico muestra anomalías paroxísticas muy activas localizadas en diferentes lóbulos.

Tratamiento Epilepsia frontal autosómica dominante nocturna

El fármaco de elección para ADFLE es carbamazepina, aunque no se ha realizado ningún ensayo controlado. Picard et al (2001) demuestra una sensibilidad aumentada del nAChR mutado a la carbamazepina.

Los informes indican que 70% de individuos afectados tiene remisión de crisis con carbamazepina, en general con dosis relativamente bajas. Ningún ensayo ha buscado observar los efectos de anti-epilépticos entre las familias con diferentes mutaciones de los genes de las subunidades de nAChR, pero las tasas de la respuesta fármacos aparecen semejantes en la literatura publicada. La resistencia a anticonvulsivantes ocurre en acerca de 30% de individuos afectados y esta descrito que hay variación intrafamiliar en la respuesta

EEG:



farmacológica. Se ha descrito la ineficacia del valproato sódico, el cual incluso puede empeorar crisis.

Caso 1. Claudia

28 años, 2 hijos, embarazo 15 semanas

Crisis:

Edad de inicio: 8 años

Tipo: parcial motoras secundariamente generalizadas (inicio con clonías mano izq., a veces con marcha jacksoniana)

Horario: siempre de noche o durante la siesta

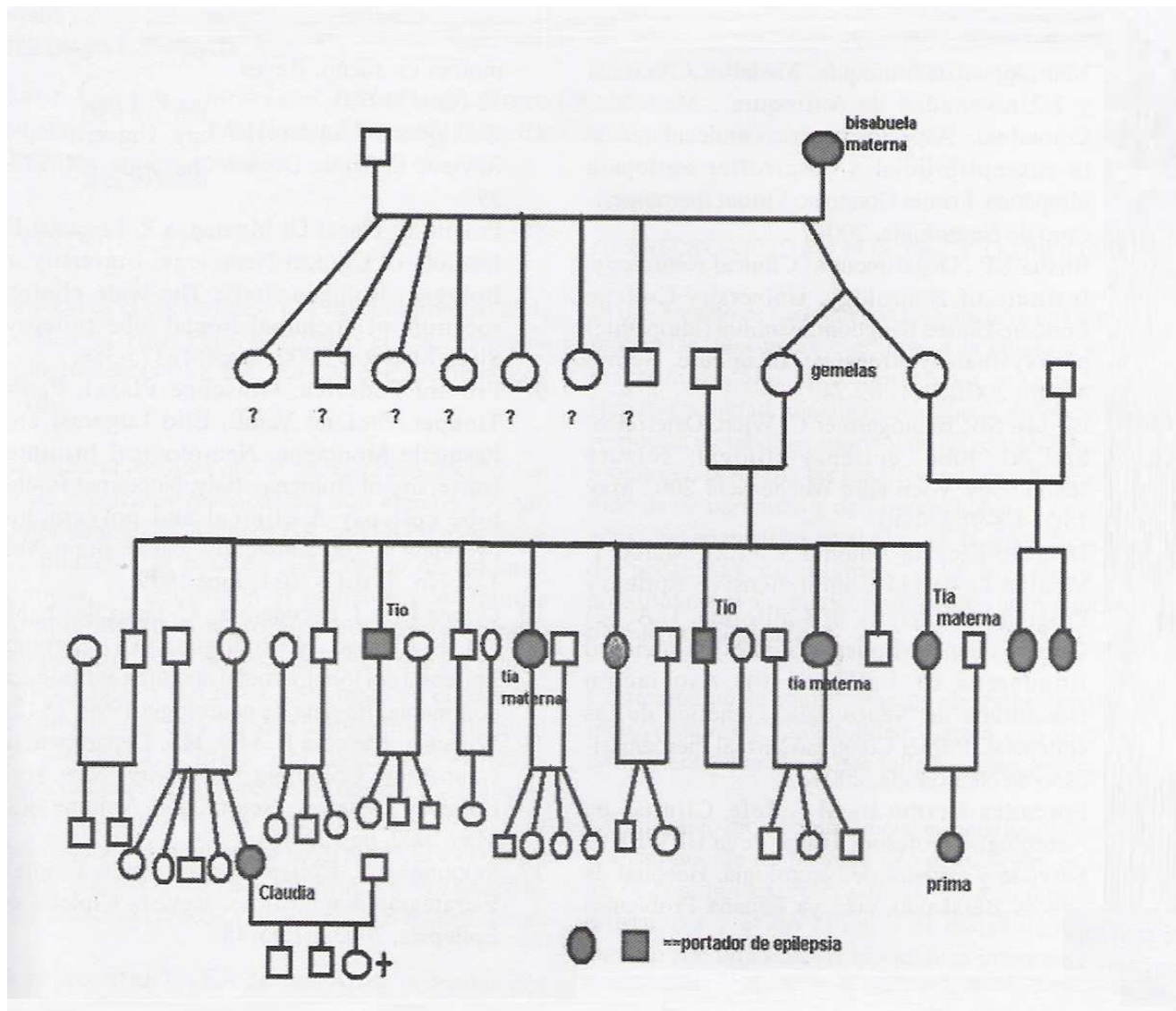
Tratamiento: Fenobarbital Oxcarbazepina Fenobarbital

RMN cerebro (2, 1 con protocolo para Epilepsia) - normal

Antecedentes Familia:

- Epilepsia:
- 1 prima materna

- 6 tías / tíos maternos
- bisabuela materna
- 2 tías abuelas maternas



Conclusión

- En estudios epidemiológicos y genéticos anteriores, no se han examinado pautas del uso y las respuesta a los antiepilépticos.
- Esta información podría contribuir apreciablemente a la investigación genética.
- La diversidad en respuesta a antiepilépticos es probable una reflejo de la diversidad fundamental en la fisiología molecular y celular de los variados tipos de epilepsias, que esencialmente es determinado genéticamente. Así los individuos que aparecen tener el mismo síndrome pueden ser distinguibles por datos clínicos detallados acerca de la eficacia y / o reacciones adversas a los antiepilépticos. Esta

- información facilitará la estratificación de poblaciones para estudios epidemiológicos e investigación molecular.
- La investigación molecular permitirá a los clínicos dar el tratamiento dirigido específicamente para cada paciente.
- Es significativo recalcar que la identificación de las mutaciones responsables de las epilepsias generalizadas idiopáticas puede ayudar al tratamiento curativo y eventual prevención del 25 al 35% de todas las epilepsias, que en total significan un costo de 8 a 12 billones de dólares por año en Estados Unidos (ESCUETA SUBMITTED), por lo que es importante enfocar la atención en el mapeo y análisis de mutaciones para estas epilepsias.

REFERENCIAS

1. Arcos-Burgos¹ Mauricio,² L. Guillermo Palacio¹, Ofelia Mora², Jorge Luis Sánchez^{1,2}, Marta Jiménez¹, Iván Jiménez¹ (1 Instituto Neurológico de Antioquia . Medellín ,Colombia y 2 Universidad de Antioquia . Medellín, Colombia). Aspectos genético moleculares de la susceptibilidad a desarrollar epilepsia idiopática. Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología, 2004.
2. Bhatia KP , Department of Clinical Neurology, Institute of Neurology, University College London, United Kingdom. Familial (idiopathic) paroxysmal dyskinesias: an update. *Semin Neurol* 2001;21(1):69-74.
3. Bonelli SB; Baumgartner C, Wien, Osterreich. Frontal lobe epilepsy-clinical seizure semiology. *Wien Klin Wochenschr* 2002 May 15;114(8-9):334-40.
4. Delgado-Escueta Antonio V. (1,2), Marco T. Medina (1-4) (1) Comprehensive Epilepsy Program, University of California, L.A. (2) GENES (Genetic Epilepsy Studies) 3) Sociedad Hondureña de Epilepsia (4) Asociación Hondureña de Neurología. Genética de las epilepsias. Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología, 2004.
5. Forcadas-Berdusán M.I. Jefe Clínico de Neurología. Profesora Titular de la UPV/EHU. Servicio y Cátedra de Neurología. Hospital de Cruces. Barakaldo, Vizcaya, España. Problemas diagnósticos y tratamiento de las epilepsias frontales. 2002; 35 (suppl 1): s42-s46
6. García Jiménez M^a.A. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca, España. Trastornos del movimiento y actividad motora en sueño. *Revista de neurología* 2001; 32 (6): 574-580.
7. Kellinghaus C, Luders HO. Frontal lobe epilepsy Review. *Epileptic Disord*. 2004 Dec;6(4):223- 39.
8. Provini F; Plazzi G; Montagna P; Lugaresi E. Institute of Clinical Neurology, University of Bologna, Bologna, Italy. The wide clinical spectrum of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Sleep Med Rev* 2000 Aug;4(4):375-386.
9. Provini Federica, Giuseppe Plazzi, Paolo Tinuper, Stefano Vandi, Elio Lugaresi and Pasquale Montagna. Neurological Institute, University of Bologna, Italy. Nocturnal frontal lobe epilepsy A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain*, Vol. 122, No. 6, 1017-1031, June 1999.
10. Ortega J.J. , J. Escudero a , C. González b, M. Gil, P. Alfonso, N. Rodríguez, A.L. Serrano. Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómico dominante. *Revista de neurología* 1999; 28 (2).
11. Winawer, Melodie R. MD, MS, Department of Neurology, Columbia University, New York Epilepsy Genetics. *Neurologist*. Volume 8(3) May 2002, pp 133-151.
12. Sakamoto A, Epilepsia del Lóbulo Frontal: Estrategias diagnósticas, *Revista Chilena de Epilepsia*,2003,4;1:45-48