

CONVULSIONES FEBRILES PLUS Y EPILEPSIA GENERALIZADA: Un nuevo síndrome epiléptico familiar.

Dres. Laureano Marcón, Roberto Caraballo

INTRODUCCION

Las convulsiones febriles (CF) representan el tipo de crisis más frecuente de la infancia (3-5% de la población), son más frecuentes en niños con historia familiar de CF lo cual es un claro factor de riesgo para su recurrencia. El riesgo de epilepsia también se incrementa en los pacientes con CF con factores de riesgo (2-10%).

Numerosos estudios demuestran su heterogeneidad genética con patrones de heredabilidad complejos y con una penetrancia variable.

En las CF se han encontrado 5 locus a nivel cromosómico (Tabla 1), pero aún no se logró identificar el gen responsable¹⁻³.

TABLA 1: LOCUS CROMOSÓMICOS DE LAS CONVULSIONES FEBRILES.

Locus	Cromosoma	región
FEB1	8q	13-21
FEB2	19p	13.-3
FEB3	2q	23-24
FEB4	5q	14-15
FEB5	6q	22-24

Una pequeña proporción de estos niños presentará más tarde convulsiones afebriles, algunos de ellos de carácter no familiar y otros con un patrón heredable autosómico dominante (AD) con alta penetrancia⁴.

El síndrome de convulsiones febriles plus y epilepsia generalizada "GEFS+" (generalized epilepsy with febrile seizures plus) fue descrito por primera vez por Scheffer y Berkovic en 1997 en una familia australiana como un síndrome en el cual el 60% de los miembros de una misma familia se encontraban afectados (AD) presentando CF más allá de los 6 años y/o convulsiones afebriles tónico-clónicas generalizadas (CTCG), también encontraron en esta pacientes con CF y epilepsia con ausencias, epilepsia con crisis mioclónicas y un paciente con epilepsia mioclónico astática (EMA)⁵.

Desde entonces este síndrome ha sido mejor caracterizado desde el punto de vista clínico y genético^{4,6-13}. Actualmente es reconocido como un síndrome epiléptico de causa genética con un fenotipo heterogéneo y alta penetrancia familiar (60-70%), clínicamente el fenotipo predominante son las CF típicas (3 m a 6 años), seguido por las CF+ (incluye las CF que persisten mas allá de los 6 años y/o las crisis TCG afebriles asociadas). Se han descrito otros tipos de epilepsia asociados a las CF, como epilepsia con ausencias, epilepsias con crisis parciales, epilepsia mioclónica, epilepsia con crisis atónicas.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínico electroencefalográficas y evolutivas de 3 familias con el diagnóstico de "GEFS"+.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan 3 familias no relacionadas que cumplan criterios para el diagnóstico de "GEFS"+, seguidas en nuestro hospital, se recaban datos direc-

Servicio de Neurología.
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

tamente de las historias clínicas, en los casos donde los familiares afectados son mayores de edad solo se obtienen datos mediante la anamnesis no contando con estudios complementarios. Se evaluaron los siguientes parámetros: semiología de las convulsiones, EEG, estudios de imágenes y evolución. Se investigó con especial énfasis los antecedentes familiares de epilepsia y convulsiones febriles. Se presentan los casos en forma esquemática (árbol genealógico) y luego se hace una breve reseña sobre los casos propósito y sus familiares afectados.

RESULTADOS

Familia A

Los tres casos propósito (**A3, A4, A5**) presentaron crisis febriles simples hasta los 3, 2 y 4 años respectivamente, todas ellas fueron medicadas con fenobarbital (FB) debido a la recurrencia de las crisis febriles. En todos los casos se agregaron CTCG afebriles a diferentes edades, (12, 6 y 7 años respectivamente) Las tres pacientes fueron medicadas con carbamazepina (CBZ) con buen control de crisis pero con recurrencia de las mismas al intentar suspender el tratamiento. Las tres pacientes presentaron repetidos EEGs y TAC de cerebro normales.

Su padre (**A1**) presentó CF en la infancia y CTCG afebriles hasta los 24 años y actualmente se encuentra sin medicación. Su tía paterna (**A2**) presentó epilepsia en la infancia pero no pudimos definir sus características clínico electroencefalográficas. (Figura 1).

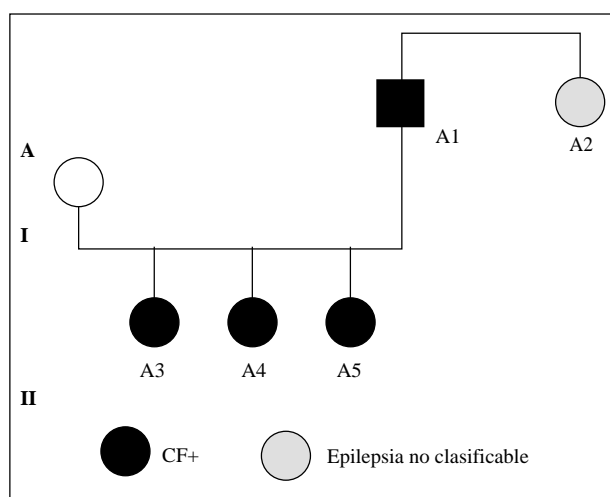


Figura 1: Familia con antecedentes de convulsiones.

Familia B

El caso propósito (**B6**) tubo CF hasta los 2 años, medicada con FB hasta los 5. A partir de los 8 años presentó CTCG afebriles, medicada con Acido valproico (AV) con buena respuesta. La TAC cere-

bro fue normal y el EEG de sueño mostró paroxismos de Punta Onda generalizados.

La hermana (**B7**) presentó CF hasta los 2 años, luego CTCG con y sin fiebre hasta los 5 años siendo medicada con FB. A partir de los 7 años se agregan ausencias típicas por lo que se roto la medicación a ácido valproico con buen control de crisis. La TAC de cerebro fue normal y el EEG mostró paroxismos de Punta Onda a 3 Hz. Su otra hermana (**B8**) presentó CF hasta los 5 años, actualmente tiene 6 años y aún esta medicada con FB. El último EEG de control fue normal. La TAC de cerebro también fue normal.

Su madre (**B4**) y (**B2**) presentaron CF en la infancia y más tarde CTCG afebriles hasta la edad adulta, su tío (**B5**) solo tubo CF, y (**B3**) epilepsia con CTCG hasta la edad adulta. No pudimos obtener datos sobre las características de las crisis de (**B1**). (Figura 2).

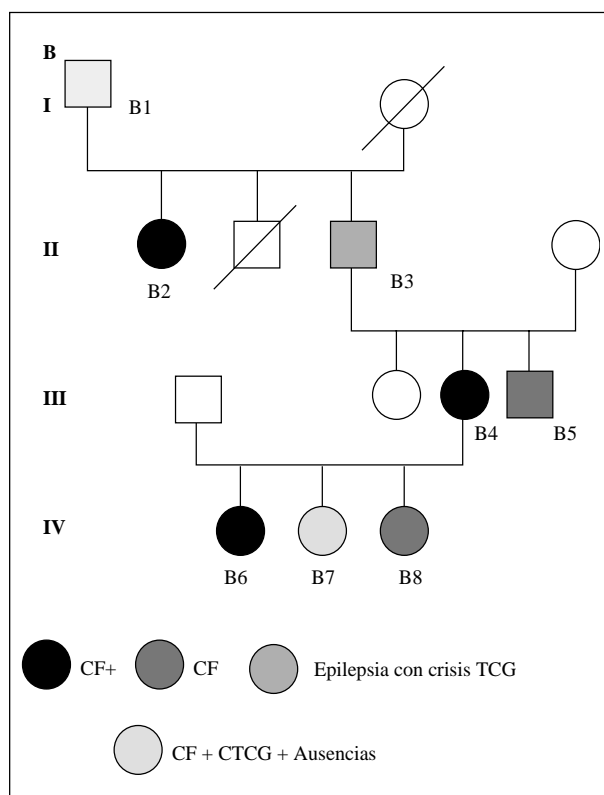


Figura 2: Familia con antecedentes de convulsiones.

Familia C

Varón (**C7**) que presentó CTCG a los 13 años, por lo cual fue medicado con FB. Los repetidos EEGs fueron normales; Su primo hermano (**C8**) tuvo CF desde los 11 meses de vida, a los 18 meses fue medicado con FB. Repitió varios episodios convulsivos durante cuadro febriles hasta los 5 años. La TAC de cerebro fue normal y el EEG

de sueño evidenció paroxismos generalizados de ondas lentas.

Su padre (**C6**) presentó CF asociadas a convulsiones TCG afebriles desde la infancia. Actualmente tiene 32 años y aún presenta CTCG. Por su parte (**C4**) tiene epilepsia con crisis TCG medicado hasta la edad adulta sin poder determinar la droga antiepiléptica que recibió. Otros familiares afectados (**C1, C3 y C5**) presentaron CF en la infancia. Finalmente, (**C2**) presentó convulsiones afebriles sin poder precisar el tipo de crisis epilépticas y los hallazgos electroencefalográficas.

En las figuras A,B y C se muestran los árboles genealógicos de las tres familias con "GEFS"+. (Figura 3).

DISCUSION

Se describen formas severas de epilepsia en el síndrome "GEFS"+ que ocasionan retraso mental como la EMA y la epilepsia mioclónica severa de la infancia o síndrome de Dravet (SD). En el SD la mayoría de los casos son esporádicos, para algunos autores representan el extremo más severo del espectro GEFS+ aunque se cree que en ellos habrá otros genes o factores implicados además de los encontrados en este síndrome^{9,14-16}.

Desde el punto de vista molecular el primer hallazgo fue descrito por Wallace et al (1998), quienes relacionan este tipo de epilepsia al cromosoma 19q13 e identifica el punto de mutación en la subunidad beta de los canales neuronales de Na⁺ dependientes de voltaje (SCN1B, denominado "GEFS"+ tipo 1), más tarde otros autores reportaron "GEFS"+ ligados al cromosoma 2q21-24, co-

dicados en la subunidad alfa del mismo gen (SCN1A, denominado "GEFS"+ tipo 2), hallazgo que parece ser más frecuente que el anterior, asimismo también se descubrió la asociación en la subunidad alfa 2 de los canales de Na (gen SCN2A), y finalmente se describieron 3 familias con "GEFS"+ ligadas al cromosoma 5q34 con mutación en la subunidad gama 2 del receptor GABA (A) codificada en el gen GABRG2 (denominándose "GEFS"+ tipo 3)^{6,8,11,13,17,19,20}. De todos modos hay numerosas familias en las que no se detectan alteraciones en dichos genes, por lo que se piensa que hay otros genes implicados en este síndrome y ello explicaría las diferencias en los fenotipos epilépticos encontrados y la heterogeneidad genética^{10,21}.

En la Tabla 2 mostramos las características genéticas de "GEFS"+ y del SD.

TABLA 2: GENES IDENTIFICADOS EN GEFS+ Y SD.

Síndrome	Gene	Cromosoma	región
GEFS+	SCN1B	19q	13 11
	SCN1A	2q	24 13
	SCN2A	2q	24 14
	GABRG2	2 5q	31 15
SD	SCN1A	23q	24 2

Desde el punto de vista fisiopatológico se considera a las "GEFS"+ una *canalopatía*, donde estudios experimentales en los que se clonaron células humanas con estas mutaciones (SCN1A, SCN1B y SCN2A) han demostrado que al producir

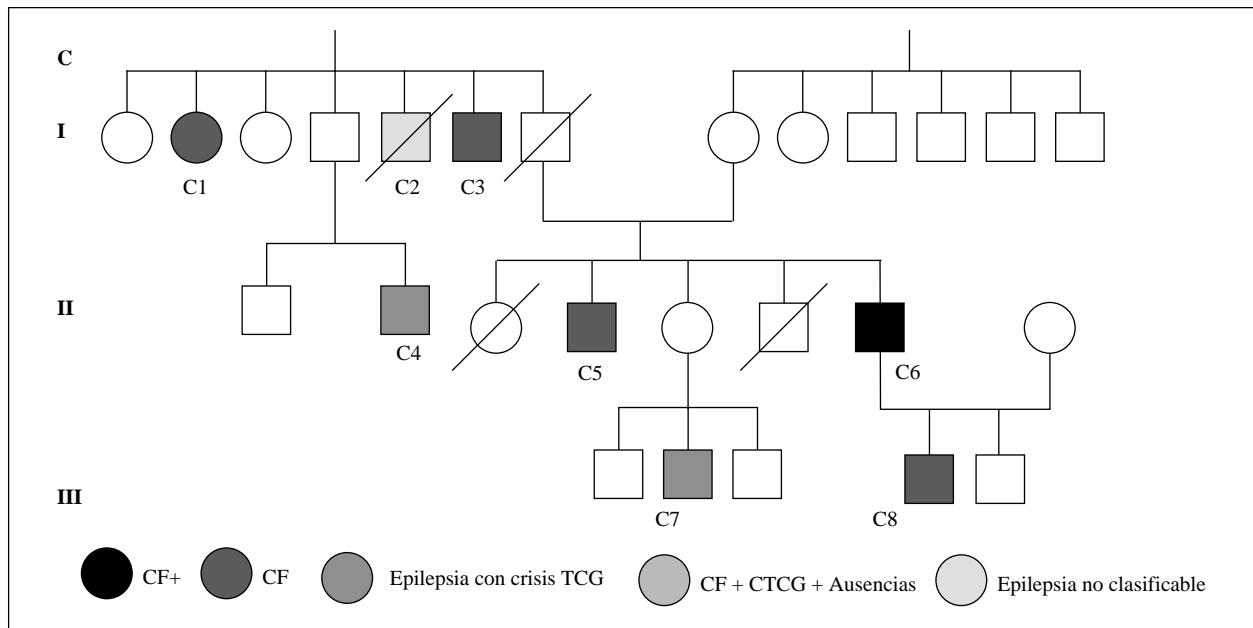


Figura 3: Familia con antecedentes de convulsiones.

un aumento del flujo de iones Na^+ al interior de la célula debido a una lenta inactivación del canal, se produce un acortamiento del período refractario lo que produciría mayor excitabilidad y por lo tanto susceptibilidad para desarrollar epilepsia, la fiebre actuaría como un facilitador de este mecanismo^{22,23}.

Nuestras familias presentan un claro patrón AD, con alta penetrancia y con franco predominio del fenotipo CF+ en las familias A y B y de CF típicas en la familia C, también observamos la asociación de CTCG en todas las familias, y en B un miembro presentó con ausencias.

Si bien el presente trabajo tiene la limitación de no contar con las historias clínicas y los estudios complementarios de los familiares adultos afectados, creemos que los árboles genealógicos aportados son suficientemente claros para caracterizar este síndrome. Es importante insistir en el interrogatorio de los miembros afectados y/o de los familiares que estén en condiciones de suministrar información para obtener datos clínicos de valor que nos permitan categorizar el tipo de síndrome epiléptico.

Desde el punto de vista clínico son escasos los pacientes con CF más allá de los 6 años, (un paciente en la familia B y otro caso en la familia C) fenotipo descrito como frecuente en las primeras publicaciones, pero en los últimos trabajos estos porcentajes han sido menos frecuentes. El fenotipo más frecuente son las crisis febriles simples, seguidas de las CF+ crisis TCG. Por otra parte, se han descrito familias con distintos fenotipos clínicos tales como, CF+, ausencias y crisis parciales. En estas familias, los estudios genéticos demostraron que correspondían al síndrome "GEFS"^{4-7,8,23,15,16,24}.

En nuestras familias no encontramos formas severas de epilepsia, excepcionalmente se describen en la literatura formas severas tales como la EMA y el SD; también son raras la epilepsia con crisis mioclónicas o con crisis atónicas.

En cuanto a la evolución de los pacientes, en nuestra casuística vemos que ninguno presentó trastornos cognitivos, con buen control de las crisis, pero la suspensión de la medicación en algunos casos provocó una recaída de las mismas.

Es interesante realizar consideraciones desde el punto de vista clínico, para pensar en el diagnóstico de este síndrome, nos preguntamos si es necesario como criterio diagnóstico obligatorio que al menos un integrante afectado de una familia haya padecido de CF+ o la presencia de convulsiones febriles típicas más CTCG o que la presencia de CF típicas y la presencia de otros tipos de convulsiones de carácter familiar podrían sugerirnos también el diagnóstico de "GEFS"+.

También creemos importante que a partir de la identificación de pacientes con síndromes epilépticos que podrían corresponder a los fenotipos de

las "GEFS"+ y que presentan antecedentes familiares de CF plus, CF típicas y convulsiones afebriles debiéramos sospechar el diagnóstico de este síndrome epiléptico familiar.

Por lo tanto, la posibilidad de reconocer en la actualidad este síndrome nos permite comprender y ubicar nosológicamente una serie de pacientes con convulsiones febriles típicas o que persisten más allá de la edad habitual y que posteriormente presentan convulsiones afebriles particularmente CTCG con antecedentes familiares de CF y afebriles.

La evolución dependerá del tipo de síndrome epiléptico, es decir que la gran mayoría probablemente presente un buen pronóstico, sin embargo, si la forma de epilepsia corresponde al síndrome de Dravet o a la epilepsia mioclónico-astática el pronóstico en estos casos será muy pobre.

REFERENCIAS

1. Malacarne F, Madia F, Gennaro E, et al. Lack of SCN1A mutations in a familial febrile seizures. *Epilepsia* 2002; 43(5):559-562.
2. Melodie Winawer, et al. Turning on the heat: the search for febrile seizure genes. *Neurology* 2004;63:1770-1771.
3. Nelson KB, Ellenberg JH. Prognosis of children with febrile seizures. *Pediatrics* 1978;61:720-727.
4. Bonnani P, Malacarne M, Guerrini R, et al. Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+): Clinical spectrum in seven Italian families unrelated to SCN1A, SCN1B and GABRG2 gene mutations. *Epilepsia* 2004;45:149-158.
5. Scheffer IE, and Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* (1997), 120, 479-490.
6. Abou-Khalil B, Ge O, Desai R, et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001;57:2265-2272.
7. Audenaert D, Claes L, et al. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology* 2003;61:854-856.
8. Escayg A, Heils A, et al. A Novel SCN1A Mutation Associated with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus and Prevalence of Variants in Patients with Epilepsy. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68: 866-873.
9. Fukuyama G, Oguni H, Watanabe K, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (SMEI). *Epilepsia* 2004;45(2):140-148.
10. Gerard F, Pereira S, et al. Clinical and genetic analysis of a new multigenerational pedigree with GEFS+. *Epilepsia* 2002;43:581-586.
11. Harkin L, Bowser D, Dibbens L, et al. Truncation of the GABA(A) Receptor gamma 2 Subunit in a Family with Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Am. J. Hum. Genet.* 2002; 70:530-536.
12. Moulard B, Guipponi M, Malafosse A, et al. Identification of a New Locus for Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) on Chromosome 2q24-q33. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;65:1396-1400.
13. Wallace RH, Scheffer E, et al. Neuronal Sodium-Channel alpha 1-Subunit Mutations in Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68:859-865.
14. Nabbout D, Gennaro E, Dalla Bernardina D, et al. Spectrum of SCN1A mutations in Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Neurology* 2003;60:1961-1967.
15. Singh R, Anderman E, Whitehouse WP, et al. Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001;42:887-894.
16. Wallace RH, Hodgson BL, Dibbens LM, et al. Sodium channel alpha 1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003;61:765-769.
17. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard, et al. A Second Locus for Familial Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Maps to Chromosome 2q21-q33. *Am. J. Hum. Genet.* 1999; 65:1078-1085.
18. Lopes-Cendes I, Scheffer I.E, Berkovic S.F, et al. A New Locus for Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Maps to Chromosome 2. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;66:698-701.

19. Wallace RH, Marini C, Petrou S, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nat Genet 2001;28:49-52.
20. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel beta1 subunit gene SCN1B. Nat Genet. 1998; 19: 366-70.
21. Baulac S, Picard F, Herman A, et al. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. Ann Neurol 2001;49:786-792.
22. Kazuhiro Y y col. Epilepsy and Sodium channel gene mutation: gain or loss of function?. Neuroreport 2005;16:1.
23. Spampanato J, Escayg A, Meisler M, et al. Functional Effects of Two Voltage-Gated Sodium Channel Mutations That Cause Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus Type 2. J Neuroscience, October 1, 2001; 21: 7481-7490.
24. Lerche H; Y.G. Weber, et al. Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus: further heterogeneity in a large family. Neurology 2001;57:1191-1198.

ADHESIONES:

- **JUAN MINETTI S.A.**
- **BARDAHL LUBRICANTES ARGENTINA**
- **C.A.P.S.A**
- **PETROBRAS ENERGIA S.A.**
- **COMPAÑÍA MEGA S.A.**