

## Mesa Redonda sobre enfermedades raras

### Enfermedades raras con crisis epilépticas

R. CANCHO CANDELA

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

#### RESUMEN

Las enfermedades raras (ER) con epilepsia son un grupo heterogéneo de entidades en las que existe frecuentemente una causa genética. En una mayoría de casos, la epilepsia que aparece en estos pacientes puede encuadrarse dentro de las “Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo”, mostrando fenotipos clínicos en los que existe una interacción entre epilepsia a menudo refractaria con regresión y afectación del neurodesarrollo, en un contexto de síndromes epilépticos más o menos definidos. Las causas genéticas subyacentes hoy en día pueden identificarse con precisión en muchos casos, permitiendo un acercamiento terapéutico precoz e individualizado en un contexto de Medicina de Precisión. Existen múltiples ejemplos pero es particularmente significativo el de la epilepsia ligada a SCN1A, incluyendo el síndrome de Dravet. En muchos casos la mutación específica permite delinear la historia natural futura, por lo que puede ofrecerse una guía anticipatoria exhaustiva que cubre múltiples necesidades del paciente más allá del uso específico de fármacos.

**Palabras clave:** Enfermedades raras; Epilepsia; SCN1A; Síndrome de Dravet.

patients can be classified as “Developmental and Epileptical Encephalopathies”, showing clinical phenotypes in which there is an interaction between often refractory epilepsy with regression and impairment of neurodevelopment, in a context of epileptic syndromes more or less defined. The underlying genetic causes can today be precisely identified in many cases, allowing an early and individualized therapeutic approach in a Precision Medicine context. There are multiple examples, but epilepsy linked to SCN1A is particularly significant, including Dravet syndrome. In many cases, the specific mutation allows the future natural history to be delineated, so comprehensive anticipatory guidance can be offered that covers multiple patient needs beyond the specific use of drugs.

**Keywords:** Rare diseases; Epilepsy; SCN1A; Dravet syndrome.

#### RARE DISEASES WITH EPILEPTIC SEIZURES

#### ABSTRACT

Rare diseases with epilepsy are a heterogeneous group of entities in which there is frequently a genetic cause. In the majority of cases, the epilepsy that appears in these

#### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras (ER) también denominadas minoritarias son un grupo heterogéneo de entidades, trastornos y enfermedades caracterizadas por su baja frecuencia en la población. Dado que este es un diagnóstico operacional, existen criterios más o menos restrictivos, pero en general en Europa se acepta que las ER son aquellas con prevalencias de menos de 5 por cada 10.000 habitantes<sup>(1)</sup>. Se acepta que las ER deben suponer un potencial de discapacidad y afectación del paciente. El listado de ER, por tanto, puede ser cambiante según fuentes; por ejemplo, la Clasificación

Correspondencia: rcanhoc@saludcastillayleon.es

© 2024 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/deed.es>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

Internacional de Enfermedades (CIE11) reconoce y permite codificar 5.500 ER<sup>(2)</sup>.

Por otro lado, la epilepsia es un trastorno aparentemente específico, pero que se reconoce hoy en día como muy heterogéneo en causas y expresión de enfermedad, estando frecuentemente asociada a comorbilidades diversas. Hoy en día la definición operativa de epilepsia viene definida desde 2014 por la recurrencia de crisis (no provocadas) o por una crisis única con un diagnóstico (usualmente a través de un electroencefalograma) de un síndrome epiléptico específico<sup>(3)</sup>. Se acepta una prevalencia de epilepsia activa en torno a 6,38 por cada 1.000 personas, con cifras entre 4 y 13 por 1.000 niños, habiendo excluido las convulsiones febriles<sup>(4)</sup>.

Existe un elevado porcentaje de ER que cursan con afectación neurológica, y de ellas es probable que muchas presenten dentro de su espectro de comorbilidades la de crisis epilépticas. Sin embargo, resulta difícil estimar cuántas ER exactamente cursan con epilepsia, así como cuántos de los síndromes epilépticos y de tipos de epilepsia tienen como base una ER<sup>(5)</sup>.

Por otra parte, existe una evidente conexión entre ER, epilepsia y base genética de estos trastornos. Al menos un 60-70% de las ER tienen una base genética, algo que puede extrapolarse a los diferentes tipos de epilepsia. Sin embargo, esta última apreciación debe ser matizada en cuanto a diferencias entre países desarrollados y países en vías de desarrollo, en los que las causas de epilepsia debidas a problemática estructural y sobrevenida (tumores, infecciones congénitas, asociación a parálisis cerebral, malformaciones cerebrales...) son mucho más habituales que en nuestro entorno<sup>(6)</sup>. En la última década existe un incremento extraordinario en el reconocimiento y diagnóstico de ER, producto de la "expansión" de métodos diagnósticos genéticos (en particular: CGH-arrays y estudios exómicos). No se ha tratado de una mejora sin más en su conocimiento, sino más bien de una mejora tecnológica, de la gestión de la información y de los costes, que han hecho accesibles y relativamente fáciles diagnósticos que antes estaban limitados a un ámbito altamente especializado o de investigación. Para dimensionar este elevado número de ER de base genética con epilepsia pueden servir los datos de plataformas de ayuda al diagnóstico, que usan la terminología de "Human Phenotype Ontology" (HPO)<sup>(7)</sup>. Los HPO son términos precisos que delimitan un fenotipo concreto, físico, clínico y conductual que permite un fenotipado "digital", y que permiten una orientación diagnóstica mediante técnicas de procesamiento de datos, lectura automática de informes, etc. Por ejemplo, la plataforma "Phenomizer" recoge en la actualidad (marzo 2024) 2.916 enfermedades y 1.986 genes asociados al HPO "seizure" (HPO: 0001250) al que se llega también desde el término "epilepsy"<sup>(8)</sup>.

Estas cifras revelan la complejidad y heterogeneidad del tema, por lo que no puede sistematizarse todo lo relativo a ER y epilepsia en pocas indicaciones; existen múltiples visiones según la entidad, por lo que se procederá en esta revisión a resumir algunos puntos comunes y de interés

## MEDICINA DE PRECISIÓN Y ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA Y DEL DESARROLLO

Para comprender la visión actual del manejo específico de las epilepsias pediátricas debe revisarse el concepto de "Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo (EED)". El concepto de EED se propuso por la Comisión de Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en las revisiones de 2016 y 2017 de la clasificación de las diferentes Epilepsias<sup>(9,10)</sup>. Las EED son patologías pediátricas complejas en las que una actividad epiléptica asocia un deterioro del desarrollo, con interrelación causa-efecto entre epilepsia e impacto en estado cognitivo y conductual. La mayoría de las entidades con potencial de encuadrarse como EED son ER con una base genética. El pronóstico de las EED tomadas en su conjunto puede considerarse desfavorable por la propia naturaleza y definición del trastorno, pero el pronóstico es parcialmente modificable en caso de diagnóstico precoz de la causa primaria, de un manejo antiepiléptico optimizado, por lo que la etiología subyacente sigue siendo clave para el resultado a largo plazo<sup>(11)</sup>.

De esta orientación específica con manejo y tratamiento "optimizado" para entidades concretas que pueden generar EED deriva la aplicación en este ámbito de la Medicina de Precisión (MP). Puede definirse la MP como la capacidad de clasificar a los individuos afectados de una enfermedad en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad, pronóstico o en su respuesta a un tratamiento específico, por lo que puede individualizarse mejorando el plan de manejo y seguimiento, y ahorrando gastos y efectos secundarios de un manejo inadecuado para cada individuo específico afecto de una patología en cuestión<sup>(12)</sup>.

Puede decirse que en las últimas décadas se ha ido perfilando el enfoque individualizado en este ámbito en cuestión. Se ha pasado del mero reconocimiento de que algunos fármacos tenían indicaciones preferentes en algunos síndromes epilépticos a buscar una verdadera individualización de tratamiento<sup>(13)</sup>.

Esta individualización puede hoy en día optimizarse en algunos casos incluso dentro del reconocimiento del gen involucrado, ya que las diferentes mutaciones que pueden ocurrir en un gen específico pueden generar variantes patológicas pero en diferentes sentidos, no solo de gravedad

sino de pérdida o ganancia de función. Este acercamiento al verdadero efecto bioquímico de la mutación está limitado hoy en día a algunas patologías, pero se reconocen ya fenotipos sustancialmente diferentes en este sentido por ejemplo en patologías como las ligadas a SCN1A<sup>(14)</sup>.

Es importante en cualquier caso interiorizar que para una epilepsia asociada a una ER concreta no solo deben considerarse fármacos o terapias más o menos específicos y con eficacia mostrada en la EED y enfermedad de base concretas, sino también una evitación de los riesgos de la politerapia y en el manejo de las comorbilidades asociadas a las EED (trastorno de conducta y del sueño, trastornos de movimiento, problemática nutricional...).

En cualquier caso, debe realizarse un acercamiento “realista” en cuanto a las expectativas de mejoras cognitivas sustanciales en la mayoría de las EED; el manejo optimizado puede que tenga mejores perspectivas en aspectos como calidad de vida de paciente y cuidadores<sup>(15)</sup>.

Existen hoy en día múltiples ejemplos de recomendaciones específicas de tratamiento en diversas epilepsias asociadas a ER en el contexto de EED. Un ejemplo conocido previo a la MP puede ser el de la rufinamida en las crisis atónicas del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y de la epilepsia mioclónica-astática<sup>(16)</sup>. Fármacos “antiguos” que han encontrado nichos específicos de tratamiento al individualizarse causas genéticas concretas a las que responden son por ejemplo clobazam en PCDH19<sup>(17)</sup>, valproato en SCN2A<sup>(18)</sup>, o los bloqueantes de canales de Na en SCN8A<sup>(19)</sup>. Fármacos “nuevos” que muestran indicaciones precisas actuales son por ejemplo fenfluramina en SLG y SD<sup>(20)</sup> o cannabidiol en estas dos EED y en esclerosis tuberosa<sup>(21)</sup>. Fármacos en desarrollo prometedores son por ejemplo, ganaxolona en CDKL5<sup>(22)</sup>, trofinetida en Rett MECP2<sup>(23)</sup>, memantina en GRIN2A<sup>(24)</sup> o quinidina en KCNT1<sup>(25)</sup>.

Debe, en cualquier caso, huirse de la tentación de pensar que existe un fármaco específico y concreto a medida de cada enfermedad. Debe más bien plantearse una situación de tratamiento orientado mediante un diagnóstico, pero en el que caben varios fármacos con eficacia; gran parte de las epilepsias de base genética muestran diversidad en su fenotipo epiléptico dentro del espectro de epilepsias ligadas a un gen; esto implica que no siempre debe aplicarse un plan terapéutico específico ligado a cada gen, sino más bien a cada síndrome epiléptico ligado a un gen. Por ejemplo, en epilepsias ligadas a SCN1A no debe considerarse mismo plan terapéutico para SD con 2 o 3 años de edad y en fase de epilepsia mioclónica grave, que en un paciente de 8 o 10 años con crisis febriles plus.

No deben olvidarse también las recomendaciones de evitación de tratamiento en diversas epilepsias asociadas a

ER en el contexto de EED. Algunos ejemplos de esto último pueden ser la de evitación de uso de difenilhidantoína en SD y en SLG y en la evitación de bloqueantes de Na (lacosamida, carbamacepina) en SD.

Con toda esta información existe la posibilidad de desarrollo de guías anticipatorias de manejo para el paciente. Estas guías pueden ser individualizadas no ya para cada enfermedad sino que cada paciente tenga su propia guía anticipatoria elaborada y actualizada según situación clínica, en la que puedan darse recomendaciones de previsión de tratamiento en escalada, así como recomendaciones de manejo urgente y evitación de ciertos fármacos para situaciones de agravamiento o consulta en centros diferentes del habitual. Estas guías anticipatorias no solo deben incluir recomendaciones sobre fármacos, sino que deben también ofrecer planteamientos a futuro respecto otras medidas posibles en epilepsia refractaria como son la de posible indicación de dieta cetogénica, implantación de estimulador del nervio vago o cirugía cerebral para epilepsia.

### UN EJEMPLO PARADIGMÁTICO: EPILEPSIA RELACIONADA CON SCN1A Y “ESPECTRO DRAVET”

El mejor ejemplo de este acercamiento hoy en día lo proporciona el síndrome de Dravet (SD). Este síndrome es la EED más frecuente ligada a mutaciones de un gen específico (SCN1A), aunque existe un pequeño número de pacientes afectados de SD con mutaciones en genes diferentes a SCN1A o sin diagnóstico genético preciso. El SD fue la primera epilepsia para la que se pudo determinar una relación causal clara con variantes patogénicas en un gen específico<sup>(26)</sup>. Hoy en día es la primera causa en número de pacientes de epilepsia ligada a un gen<sup>(13)</sup>. Existe un espectro de epilepsia ligada a SCN1A que va desde crisis febriles con o sin epilepsia asociada y con relativo buen control con monoterapia de valproico y sin regresión en desarrollo, a cuadros dramáticos de epilepsia refractaria y severa afectación de desarrollo en los que puede hacerse diagnóstico de SD.

Hoy en día existe un fenotipo clínico plenamente reconocible para cualquier pediatra y que permite orientación diagnóstica precoz. Frecuentemente se ha asociado la existencia de crisis febriles atípicas en el primer año de vida a un aumento relativo del riesgo de aparición de epilepsia en edades posteriores, pero en SD existen criterios clínicos claros de estas crisis que hacen muy probable la progresión o más bien asociación de las mismas a SD<sup>(26,27)</sup>. Estos criterios se han sistematizado en forma de puntuaciones; puede en general decirse que cualquier paciente menor de un año con crisis febril prolongada (superior a 10 minutos) focal motora

(hemicorporal) es altamente sugestivo de mostrar mutaciones SCN1A y de desarrollar SD. Es probable que este diagnóstico no mejore sustancialmente el pronóstico a largo plazo, pero sí mejora el manejo antiepiléptico, evitando fármacos ya previamente indicados, y pudiendo anticiparse a situaciones muy probables en pacientes con SD como son la de aparición de estatus febriles ligados a infecciones respiratorias, el uso adecuado de fármacos de rescate, o de profilaxis discontinua ante vacunaciones.

El conocimiento de la mutación concreta ha permitido en algunas de las variantes SCN1A conocer también su historia natural probable<sup>(29)</sup>, de modo tal que puede preverse ante diagnóstico genético en pacientes menores si desarrollaran un SD pleno o puede esperarse una evolución menos severa hacia epilepsia asociada a convulsiones febriles plus. Esta individualización puede posiblemente proteger de planteamientos terapéuticos farmacológicos precoces con potencial iatrogénico a pacientes con pronósticos favorables.

De este modo, hoy en día en los pacientes con mutaciones SCN1A detectados de manera precoz puede realizarse una “hoja de ruta” en la que se incluyen historia natural probable, fármacos a usar según progresión, fármacos a evitar, actuación en Unidades de urgencias, comorbilidades posibles y edad de aparición probable<sup>(30,31)</sup>; incluso permite el abordaje de una situación difícil como es la de la posible aparición de “Muerte Súbita Inesperada en Epilepsia” (*Sudden Unexpected Death in Epilepsy*, SUDEP). El porcentaje acumulado de pacientes pediátricos con SUDEP en epilepsia relacionada con SCN1A es de aproximadamente el 0,5-2% de los afectados<sup>(32)</sup>, por lo que se recomienda informar a las familias de la posibilidad, aunque no existen medidas claras de prevención.

## CONCLUSIONES

Existe un amplio grupo de enfermedades raras que cursan con epilepsia. La base de la mayoría de estos trastornos es genética, y se encuadran frecuentemente en “Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo”. El conocimiento de la causa específica ha permitido en algunos casos diseñar guías de seguimiento y tratamiento anticipado que optimizan el manejo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Directiva 2011/24 del Parlamento europeo de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Diario Oficial de la Unión Europea.
- Clasificación Internacional de Enfermedades Undécima Revisión (CIE-11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2022.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88(3): 296-303.
- Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet*. 2020; 28(2): 165-73.
- Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, et al. The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord*. 2021; 23(1): 1-16.
- Köhler S, Schulz MH, Krawitz P, Bauer S, Dölken S, Ott CE, Mundlos C, Horn D, Mundlos S, Robinson PN. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. *Am J Hum Genet*. 2009; 85(4): 457-64.
- Phenomizer. Disponible en: <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0001250> [último acceso 27-3-24].
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58: 512-21.
- Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016; 1: 37-44.
- Korff CM, Brunklaus A, Zuberi SM. Epileptic activity is a surrogate for an underlying etiology and stopping the activity has a limited impact on developmental outcome. *Epilepsia*. 2015; 56: 1477-81.
- National Research Council of the National Academies. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, DC: The National Academies Press; 2011
- Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, Lubbers LS, Isom LL, Demarest S, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress. *Epilepsia*. 2022; 63(10): 2461-75.
- Sadleir LG, Mountier EI, Gill D, Davis S, Joshi C, DeVile C, et al. Not all SCN1A epileptic encephalopathies are Dravet syndrome: Early profound Thr226Met phenotype. *Neurology*. 2017; 89(10): 1035-42.
- Trivisano M, Specchio N. What are the epileptic encephalopathies? *Curr Opin Neurol*. 2020; 33: 179-84.
- Hsieh DT, Thiele EA. Efficacy and safety of rufinamide in pediatric epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013; 6(3): 189-98.
- Lotte J, Bast T, Borusiak P. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*. 2016; 35: 106-10.

18. Wolff M, Brunklaus A, Zuberi SM. Phenotypic spectrum and genetics of SCN2A-related disorders, treatment options, and outcomes in epilepsy and beyond. *Epilepsia*. 2019; 60 Suppl 3: S59-67.
19. Johannesen KM, Liu Y, Koko M, Gjerulfsen CE, Sonnenberg L, Schubert J, et al. Genotype-phenotype correlations in SCN8A-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*. 2022; 145(9): 2991-3009.
20. Gogou M, Cross JH. Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2021; 63(8): 899-907.
21. Arzimanoglou A, Brandl U, Cross JH, Gil-Nagel A, Lagae L, Landmark CJ, et al. The Cannabinoids International Experts Panel; Collaborators. *Epilepsy and cannabidiol: a guide to treatment*. *Epileptic Disord*. 2020; 22(1): 1-14.
22. Knight EMP, Amin S, Bahi-Buisson N, Benke TA, Cross JH, Demarest ST, et al. Safety and efficacy of ganaxolone in patients with CDKL5 deficiency disorder: results from the double-blind phase of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21(5): 417-27.
23. Neul JL, Percy AK, Benke TA, Berry-Kravis EM, Glaze DG, Marsh ED, et al. Trofinetide for the treatment of Rett syndrome: a randomized phase 3 study. *Nat Med*. 2023; 29(6): 1468-75.
24. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED, Fuentes-Fajardo K, Adams DR, Markello T, et al. GRIN2A mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014; 1: 190-8.
25. Bearden D, Strong A, Ehnot J, DiGiovine M, Dlugos D, Goldberg EM. Targeted treatment of migrating partial seizures of infancy with quinidine. *Ann Neurol*. 2014; 76: 457-61.
26. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 1327-32.
27. Hattori J, Ouchida M, Ono J, Miyake S, Maniwa S, Mimaki N, et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia*. 2008; 49: 626-33.
28. Sánchez-Carpintero R, Núñez MT, Aznárez N, Narbona García J. Crisis con fiebre en el primer año de vida: ¿epilepsia del espectro Dravet? *An Pediatr (Barc)*. 2012; 76(4): 218-23.
29. Kluckova D, Kolnikova M, Lacinova L, Jurkovicova-Tarabova B, Foltan T, Demko V, et al. A study among the genotype, functional alternations, and phenotype of 9 SCN1A mutations in epilepsy patients. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 10288.
30. Cardenal-Muñoz E, Auvin S, Villanueva V, Cross JH, Zuberi SM, Lagae L, et al. Guidance on Dravet syndrome from infant to adult care: Road map for treatment planning in Europe. *Epilepsia Open*. 2022; 7(1): 11-26.
31. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, Meskis MA, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2022; 63(7): 1761-77.
32. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, McMahon JM, Schneider A, Farrell K, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016; 128: 43-7.