



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

**ALTERACIONES EN LA VARIACIÓN DEL NÚMERO DE
COPIAS (CNVs) EN FAMILIAS MEXICANAS CON EPILEPSIA
DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL.**

Tesis

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTORA EN CIENCIAS

Presenta:

DIANA ELENA GUZMÁN JIMÉNEZ

Director de Tesis

DRA. ANA LUISA VELASCO MONROY

Neurología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Comité tutor

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Unidad de Investigación en Medicina Experimental, UNAM

DR. LUIS CONCHA LOYOLA

Instituto de Neurobiología, UNAM

MÉXICO, CDMX, MARZO DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dra. Gabriela Morali De La Brena

Secretario: Dra. Ana Luisa Velasco Monroy

Vocal: Dr. Hiram Luna Munguía

Vocal: Dr. Francisco Jesús Velasco Campos

Vocal: Dra. Agnes Odile Marie Fleury

Lugar donde se realizó la tesis: Clínica de Epilepsia, servicio de Neurología y Neurocirugía funcional, Unidad 403 y laboratorio de Medicina Genómica, Unidad 301. En el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", en la Ciudad de México, México.

TUTOR DE TESIS:

Dr(a). Ana Luisa Velasco Monroy

FIRMA

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca de doctorado otorgada para el presente proyecto de investigación (CVU/Becario: 661617/574048).

Al hospital general de México "Dr. Eduardo Licega", al equipo de la Clínica de Epilepsia y del laboratorio de Medicina Genómica que contribuyeron para el desarrollo del presente trabajo.

Al servicio de genética médica, en especial al Dr. Carlos Venegas Vega por su apoyo y asesoría para llevar a cabo la parte genética de este proyecto.

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional.

A los pacientes que aceptaron participar, así como a todas las personas que contribuyeron de cualquier forma a la realización y culminación del presente trabajo.

Resumen

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) es el tipo de epilepsia focal más frecuente, representando entre el 40-60% de todos los tipos de epilepsia⁽¹⁾. En este sentido, durante la década de los 90's por Berkovic y cols, confirmaron la participación de factores genéticos heredables en la etiología de la ELTM. Estudios posteriores realizados en familias con ELTM, indican que es un síndrome con heterogeneidad genética y fenotípica^(2,3). Como consecuencia de procesos de evolución, adaptación y diversidad étnica, el genoma humano puede presentar variabilidad en su secuencia. Los CNVs son variaciones estructurales del genoma caracterizadas por pérdidas o ganancias de material genético mayor a una kilobase. Algunas veces los CNVs incluyen genes o varias copias de genes, que si están involucrados en funciones que son sensibles a la dosis, pueden tener consecuencias en términos de riesgo de enfermedades. Existen estudios en pacientes con distintos tipos de epilepsia, que han reportado CNVs que contienen genes involucrados en el proceso de epileptogénesis, sugiriendo así su participación en la etiología de esta enfermedad entre el 1 al 10%^(4,5).

La ELTMF es una enfermedad poco estudiada en México, lo cual provoca que se caiga en errores al llevar a cabo su diagnóstico y esto resulta en comorbilidades que disminuyen la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Es importante resaltar que si el diagnóstico se basa únicamente en el cuadro clínico, los pacientes con ELTMF o no familiar son indistinguibles entre sí; por ello la importancia de una historia clínica precisa que permita el diagnóstico correcto. En este sentido, el conocimiento, el desarrollo y la aplicación de nuevas tecnologías de biología molecular son fundamentales. Esto ayudará a tener un mejor conocimiento de la etiología genética y hereditaria de la ELTMF, lo cual beneficiará al diagnóstico y tratamiento oportuno de dicha enfermedad.

El presente trabajo se enfoca en explorar el cuadro clínico, los patrones de herencia y alteraciones genéticas estructurales (tipo CNVs) en familias 25 familias con ELTMF en México. Para explorar los detalles clínicos se realizó una historia clínica detallada y enfocada en epilepsia. El patrón de herencia fue determinado mediante la realización de árboles genealógicos según los lineamientos internacionales⁽⁶⁾. El estudio de CNVs se realizó mediante microarreglos cromosómicos de ADN y analizados con el software "Chromosome Analysis Suite 4.0" (ChAS 4.0) de ThermoFisher®, para después ser clasificadas dentro de las 5 categorías de

significancia clínica (patogénicas, inciertas, probablemente patogénicas, probablemente benignas o benignas) acorde a los lineamientos de la American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) vigentes⁽⁷⁾. Finalmente realizamos un análisis descriptivo de los datos clínicos y demográficos (media, mediana, desviación estándar, rango) para variables cuantitativas y comparaciones de frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Las pruebas estadísticas fueron chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para frecuencias, prueba *t* o prueba de Mann-Whitney para variables continuas, y regresión logística binaria para cálculos de *odds ratio* para análisis de asociación. Establecimos la significancia estadística con valor $p < 0.05$ para todas las pruebas. Utilizamos el software SPSS v.23.0 para el análisis estadístico de datos.

Los resultados de este trabajo demuestran que la ELTM familiar es un síndrome que tiene un fenotipo distinto (como la edad de inicio de las crisis, tipo de crisis más frecuentes o la presentación de comorbilidades específicas, etc.) según el patrón de herencia ya sea autosómico dominante (AD) o recesivo (AR), por el cual se segrega la enfermedad. Conocer estas diferencias podría ser útil a nivel clínico pues se harían diagnósticos tempranos que conlleven a un tratamiento oportuno de la enfermedad, previniéndose las comorbilidades asociadas

En cuanto a las variantes tipo CNV, encontramos una clara diferencia entre las CNVs tipo ganancia mosaico, que son más frecuentes en los afectados con ELTM, en comparación con los no afectados. Sin embargo, ninguna tuvo un efecto clínico de patogenidad ni de probable patogenidad. En otras palabras, las CNVs exploradas en las 25 familias con ELTM están clasificadas como de significancia benigna, probablemente benigna o incierta. Lo anterior sugiere que los posibles factores genéticos heredables en la ELTM familiar, no son alteraciones estructurales grandes, o que no se deben a una ganancia o pérdida de material genético. Esta información es de suma importancia, ya que puede servir como base para diseñar estudios de biología molecular, en busca de alteraciones estructurales como repeticiones de trinucleótidos, alteraciones intrónicas; alteraciones mucho más pequeñas, como son: indels, mutaciones puntuales, o alteraciones tipo SNV; así como alteraciones no estructurales a nivel de regulación, epigenética, etc.

A pesar de los hallazgos del presente trabajo, será necesario complementarlo con estudios moleculares como de expresión génica, de secuenciación, estudios funcionales etc., para entender mejor la etiología de la ELTMF; y así encontrar biomarcadores que permitan el oportuno diagnóstico, un asesoramiento genético y posiblemente en un futuro poder intervenir en el

tratamiento de este padecimiento.

Abreviaturas

ELT: Epilepsia del Lóbulo Temporal

EEG: Electroencefalograma

ELTF: Epilepsia del Lóbulo Temporal Familiar

ELTM: Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial

ELTL: Epilepsia del Lóbulo Temporal Lateral/Neocortical

ELTMF: Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial Familiar

ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia

OMS: Organización Mundial de la Salud

CTCG: Crisis tónico clónico Generalizadas

CNVs: Variación en el número de copias (siglas en inglés)

SNP: Polimorfismo de un sólo nucleótido (siglas en inglés)

SNV: Variación de un sólo nucleótido (siglas en inglés)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido Ribonucleico

INDEL: Inserciones y deleciones pequeñas

EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

AD: Autosómico Dominante

AR: Autosómico Recesivo

CF: Crisis febriles

EH: Esclerosis Hipocampal

HH: Hipotrofia Hipocampal

FLAIR: Recuperación de inversión atenuada de fluido (siglas en inglés)

FAE: Fármacos antiepilépticos

TDA: Trastorno por déficit de atención

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

Índice general

Índice de figuras	III
Índice de tablas	VI
0.1. Glosario de conceptos generales en genética	1
1. Introducción	3
1.1. Problema	3
1.2. Justificación	3
1.3. Hipótesis	4
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo general	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
2. Marco teórico	5
2.1. Epilepsia	5
2.1.1. Tipos de crisis	5
2.1.2. Etiología de la epilepsia	6
2.1.3. Epilepsia del lóbulo temporal	8
2.2. Patrones de herencia	11
2.2.1. Variaciones en el genoma	12
2.2.2. Microarreglos cromosómicos	14
3. Metodología	20
3.1. Tipo y Diseño del Estudio	20
3.1.1. Muestreo	20
3.1.2. Criterios de inclusión	21

3.1.3.	Criterios de Exclusión	21
3.1.4.	Criterios de eliminación	21
3.2.	Materiales	21
3.2.1.	Identificación de familias con ELTM	21
3.2.2.	Toma de muestra de sangre venosa periférica	22
3.3.	Procedimiento	22
3.3.1.	Inclusión de Pacientes	22
3.3.2.	Elaboración de árboles genealógicos	23
3.3.3.	Extracción de Sangre Venosa Periférica	23
3.3.4.	Separación de Linfocitos	23
3.3.5.	Extracción de ADN	23
3.3.6.	Protocolo de elaboración de Cytoscan HD	24
3.3.7.	Análisis de las CNVs obtenidas de microarreglos Cytoscan HD	26
3.3.8.	Análisis estadístico general	41
4.	Resultados	42
4.0.1.	Datos clínicos	42
4.0.2.	Patrón de herencia	45
4.0.3.	Diagnósticos previos y motivos de consulta a la clínica de epilepsia	45
4.0.4.	Evolución	47
4.1.	Características clínicas y patrón de herencia	49
4.1.1.	Edad de inicio de las crisis	49
4.1.2.	Tipo de crisis	50
4.1.3.	Comorbilidades	50
4.2.	Resultados de CNVs	52
4.2.1.	Generalidades	52
5.	Discusión	57
	Conclusiones	63
	A. Tablas suplementarias	64
	Bibliografía	80

Índice de figuras

1.	Clasificación de la epilepsia (Traducido de Scheffer et al., 2017)	8
2.	Esquema de las variaciones estructurales en el genoma según su tamaño (traducido de Helbig 2016 ⁽⁵⁾).	13
3.	Microarreglo genómico de ADN. a) Se observa la apariencia comercial de un microarreglo de ADN. b) Se observa la estructura interna del microarreglo, la disposición ordenada de las sondas de oligonucleótidos de alrededor de 25pb de tamaño sobre una base sólida. c) Momento de hibridación de la muestra en estudio marcada con un fluoróforo con la sonda ordenada del microarreglo. d) La proporción de fluorescencia de cada sonda después de la hibridación con la muestra de ADN en estudio determinará el número de copias.	16
4.	Metodología general	20
5.	Leyenda corta entre corchetes	24
6.	Equipos requeridos para el protocolo Cytoscan HD	25
7.	Flujo de trabajo para la realización del protocolo Cytoscan HD	26
8.	Caso seleccionado de la base de Decipher con mayor sobrelape con nuestra variante en estudio.	30
9.	Comparación de la extensión de sobrelape entre la variante seleccionada en la base de datos (en azul) y nuestra variante en estudio (en morado)	31
10.	Se puede observar la sensibilidad a dosis de los genes que involucra la región reportada, así como proporción de la población general que presenta la variante y la clasificación clínica.	32
11.	La variante reportada está relacionada con discapacidad intelectual como principal fenotipo. Sin embargo, existe 2 casos con crisis pero éstas son generalizadas.	33
12.	Evaluación del contenido génico de la región seleccionada en Decipher	33

13.	Los genes involucrados en la región en estudio, no tienen evidencia suficiente de ser sensibles a la dosis (ni triplosensibilidad, ni haploinsuficiencia).	34
14.	Los genes involucrados en la región de estudio, no tienen evidencia suficiente de ser sensibles a la dosis (ni triplosensibilidad, ni haploinsuficiencia	35
15.	La región en estudio tiene la región 1q21.2 clasificada como una variante poligénica y tampoco tiene evidencia suficiente que sea haploinsuficiente o triplosensible.	36
16.	Observamos en rojo los integrantes que acarrean la variante en estudio. Al analizar la genealogía observamos una transmisión muy probablemente autosómica dominante.	37
17.	Utilizamos el calculador para las CNVs de tipo ganancia, ya que es la que corresponde para analizar nuestra variante en estudio. Se muestran los puntajes y categorías consideradas según corresponden a las características de nuestra variante en estudio.	38
18.	Se muestran los puntajes y categorías consideradas según corresponden a las características de nuestra variante en estudio.	39
19.	Se muestra el puntaje final de -1.15 y la clasificación clínica como benigna para nuestra variante en estudio.	40
20.	Familias con ELTM herencia autosómico dominante	46
21.	Familias con ELTM herencia autosómico recesivo	47
22.	Proporción de pacientes con diagnóstico diferente al ELTM durante el reclutamiento, es relevante notar que el 66 % de los casos no tenían ningún diagnóstico previo a este estudio. Los datos se obtuvieron de la entrevista clínica de los 61 miembros afectados con ELTMF.	48
23.	Distribución de los miembros afectados con patrón de herencia autosómico dominante (AD) y recesivo (AR) en la ELTMF según la edad de inicio de las crisis. Hay una diferencia estadística en la edad de inicio de las crisis entre familias con patrones de herencia a AD versus las AR ($n = 61$, $p = 0,002$, prueba de chi-cuadrado).	49
24.	Proporción (%) de las principales comorbilidades identificadas en miembros afectados con ELTMF, $n = 61$	51

25. Ganancia mosaico en el Chr1p36.33, localización de la RM y genes involucrados. A. Se observa la localización de la variante en el Chr1: 914,086-3,725,038, así como los marcadores SNP y genes que involucra. B. Identificación de las coordenadas de la RM en los afectados con la variante. C. Localización y genes involucrados en la RM. 54

Índice de tablas

1.	Datos Clínicos de 25 familias con ELTM acorde al patrón de herencia.	43
2.	Frecuencia de crisis y comorbilidades en pacientes con ELTM. (n=61).	44
3.	Características clínicas y su asociación con el patrón de herencia.	64
4.	Edad de inicio de las crisis y comorbilidades.	67
5.	Variantes mayores de 1Mb de tamaño	68
6.	Variantes que NO contienen genes	70
7.	Variantes de 500 Kb a 1 Mb de tamaño.	73
8.	Variantes menores de 500 KB.	74
9.	Segregación de la ELTM en las 25 familias.	78
10.	Motivos de consulta	79

0.1. Glosario de conceptos generales en genética

A continuación se presentan algunos de los principales conceptos utilizados en el estudio de la genética.

Alelo: son las variantes alternativas de un gen⁽⁸⁾.

Expresividad: es la gravedad de la expresión del fenotipo en individuos que presentan el mismo genotipo causante de la enfermedad. Cuando la gravedad de la enfermedad difiere en los individuos que poseen el mismo genotipo, se dice que el fenotipo muestra una expresividad variable⁽⁸⁾.

Fenotipo: es la expresión observable de un genotipo con sus características morfológicas, clínicas, celulares y bioquímicas. Se considera que indica la presencia o la ausencia de una enfermedad, pero en realidad el fenotipo se puede referir a cualquier manifestación, incluyendo las características que sólo se pueden detectar mediante el análisis de la sangre o el estudio de los tejidos⁽⁸⁾.

Genotipo: es el conjunto de alelos que da lugar a la constitución genética de los individuos, tanto de manera conjunta en todos los loci como en un único locus, que es lo más habitual. El término también puede referirse a la información codificada en el ADN de los genes que utiliza para fabricar proteínas y moléculas de ARN⁽⁸⁾.

Haplotipo: es el conjunto dado de alelos localizados en un locus, o un conjunto de loci en un cromosoma.

Homocigoto: se refiere a la composición genética de una característica específica en un organismo diploide. Cada alelo de un gen en particular se hereda de cada progenitor, y se denomina homocigoto cuando ambos alelos para ese gen en particular son iguales⁽⁸⁾.

Loci: es el plural de locus⁽⁸⁾.

Locus: es un segmento de ADN que ocupa una posición o localización concreta en un cromosoma. Si este segmento contiene un gen, dicho segmento de ADN es el locus para ese gen⁽⁸⁾.

Penetrancia: es la probabilidad de que un gen presente cualquier nivel de expresión fenotípica. Cuando la frecuencia de expresión de un fenotipo es inferior al 100% (es decir,

cuando algunos de los individuos con el genotipo apropiado no muestran en absoluto el fenotipo correspondiente), entonces el gen muestra una penetrancia reducida. Dicho de otro modo, es el porcentaje de personas con un genotipo de predisposición que sufre realmente la enfermedad, al menos en un cierto grado⁽⁸⁾.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Problema

La ELTM es una de las patologías más prevalentes en la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México; a pesar de que en algunos casos se identifica una etiología estructural, también existe un gran porcentaje de casos que cuentan con familiares que presentan un cuadro similar y en los que nunca se logra determinar con exactitud la causa desencadenante de las CE. Actualmente no hay evidencia sobre la epidemiología, clínica, evolución, pronóstico ni estudios sobre las alteraciones genéticas y/o genómicas relacionadas con la etiología de la ELTMF en México.

1.2. Justificación

La ELTMF es un síndrome crónico degenerativo, que afecta a alrededor del 18.2% de los familiares de primer grado, en la mayoría de los casos es autolimitada o farmacosenible⁽⁹⁾. Sin embargo, la ELTMF es poco estudiada, poco diagnosticada o no es diagnosticada en México, lo que retrasa el tratamiento oportuno y favorece el desarrollo de comorbilidades tanto emocionales como cognitivas, que afectan negativamente la calidad de vida de los pacientes. Por esta razón, es necesaria la investigación clínica, genética y genómica, que permitan correlaciones clínico-genéticas y/o clínico-genómicas, útiles para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la ELTMF.

1.3. Hipótesis

En familias mexicanas con epilepsia del lóbulo temporal mesial, existen variaciones en el número de copias (CNVs) patológicas relacionadas con la enfermedad. Así como existen características clínicas diferentes de acuerdo con el patrón de herencia, las cuales pueden estar relacionadas con alteraciones estructurales tipo CNVs en el genoma.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Encontrar una asociación entre las características clínicas y las alteraciones tipo CNVs patogénicas con el patrón de herencia AD o AR en familias con ELTM en México.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar el patrón de herencia más común por el cual se segrega la ELTMF en México.
- Encontrar una asociación entre el patrón de herencia y las características clínicas de los afectados con ELTM.
- Descubrir alteraciones tipo CNVs en familias mexicanas con ELTM relacionados con la enfermedad.
- Identificar genes involucrados con las alteraciones tipo CNVs en familias con ELTM.

Capítulo 2

Marco teórico

2.1. Epilepsia

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continua a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. Una crisis epiléptica es una aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anormal excesiva o simultánea en el cerebro⁽¹⁰⁾. En el mundo se calcula que más de 50 millones de personas padecen epilepsia. En México se ha estimado una prevalencia de entre 10 a 20 por cada 1,000 habitantes⁽¹¹⁾.

En términos prácticos, la epilepsia se considera una enfermedad cerebral que se define por cualquiera de las siguientes circunstancias⁽¹⁰⁾:

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con >24 h de separación
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de presentar nuevas crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo general de recurrencia (al menos el 60 %) tras la aparición de dos crisis no provocadas
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

2.1.1. Tipos de crisis

La clasificación de las crisis comienza con la determinación de si las manifestaciones iniciales son focales o generalizadas. El inicio puede ser indetectable o no estar claro, en cuyo caso la crisis se denomina de inicio desconocido⁽¹²⁾.

Crisis focales: Son crisis que inician en una región limitada del cerebro. Estas crisis pueden repercutir en el estado de conciencia (conciencia preservada o alterada). Además el resultado de la actividad epiléptica focal puede ser motora (automatismos, mioclónicos, hiperquinéticos) o no motora (autonómica, cognitiva, emocional, sensorial, detención del comportamiento), y en ocasiones con una propagación bilateral tónico-clónico⁽¹²⁾.

Crisis Generalizadas: Crisis en las que la actividad epiléptica se distribuye simultáneamente en ambos hemisferios cerebrales. Pueden ser motoras (tónica-clónica, tónica, clónica, mioclónica, mioclónica-tonico-clónica, mioclónica-tónica, espasmos epilépticos) o no motoras (crisis de ausencia típica y atípica).

Crisis de origen desconocido: Pueden tener manifestaciones motoras (tónica-clónica o cualquier otro motor) o no motor (detención del comportamiento). Pero debido a información inadecuada o imposibilidad de ubicar en las otras categorías de tipos de crisis, se clasifican como desconocidas⁽¹²⁾.

2.1.2. Etiología de la epilepsia

Desde el momento en que el paciente presenta una primera crisis epiléptica se debe intentar determinar la etiología de la epilepsia. La ILAE en 2014 reconoció 5 grupos etiológicos, es importante tratar de identificar la etiología de la epilepsia ya que tendrá implicaciones para el tratamiento (Figura 1)⁽¹³⁾. La epilepsia de un paciente puede clasificarse en más de una categoría etiológica. Las etiologías no son jerárquicas, y la importancia dada al grupo etiológico del paciente puede depender de las circunstancias:

Etiología estructural: Se refiere a anomalías visibles en los estudios de neuroimagen. Los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes conducen a una presunción razonable de que la anomalía en las imágenes es la causa probable de las crisis. La etiología estructural puede ser adquirida (por ejemplo, accidentes cerebrovasculares, traumatismos e infecciones) o genéticas (como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical). Si bien existe una base genética relacionada con dichas malformaciones, la correlación estructural sustenta el diagnóstico de epilepsia. La identificación de una lesión estructural sutil requiere estudios de IRM apropiados que sigan protocolos específicos para la epilepsia⁽¹³⁾.

Etiología genética: Se refiere a la consecuencia directa de una mutación genética conocida o presunta en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las epilepsias relacionadas con una etiología genética son muy diversas y, en la mayoría de los casos, aún se desconocen los genes subyacentes⁽¹³⁾.

Etiología infecciosa: La etiología más común en todo el mundo, es el caso en que se produce la epilepsia como resultado de una infección. El concepto de etiología infecciosa remite al resultado directo de una infección conocida en la que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. La etiología infecciosa hace referencia a un paciente que tiene epilepsia en lugar de un paciente que tiene crisis que se producen en el contexto de una infección aguda como meningitis o encefalitis⁽¹³⁾.

Etiología metabólica: Este concepto se utiliza para designar el resultado directo de un trastorno metabólico conocido o presunto en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Las causas metabólicas hacen referencia a un defecto metabólico bien definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en todo el organismo como porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina, etc⁽¹³⁾.

Etiología inmunitaria: El concepto de epilepsia autoinmune refiere al resultado directo de un trastorno inmunitario en el que las crisis son uno de los principales síntomas del trastorno. Recientemente se ha reconocido una gama de epilepsias autoinmunes con presentaciones características tanto en adultos como en niños. Puede conceptualizarse una etiología inmunitaria en los casos en que hay evidencia de inflamación del sistema nervioso central mediada por anticuerpos⁽¹³⁾.

Etiología desconocida: Significa que todavía no se conoce la causa de la epilepsia. En esta categoría no es posible establecer un diagnóstico específico aparte de la semiología electroclínica e imagenológica básica⁽¹³⁾.

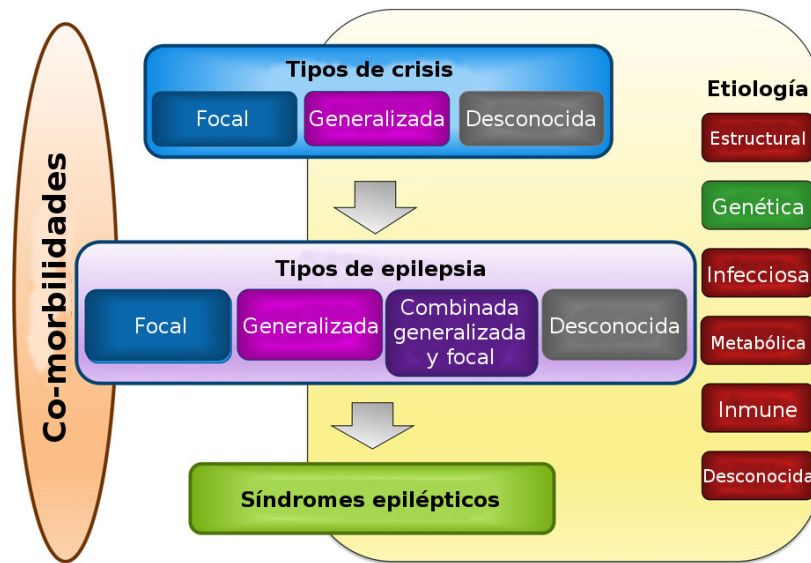


Figura 1: Clasificación de la epilepsia (Traducido de Scheffer et al., 2017)

2.1.3. Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) representa entre 30-40 % de todas las epilepsias^(14,15) y puede presentarse en forma esporádica o familiar.

Epilepsia del lóbulo temporal familiar

La epilepsia del lóbulo temporal familiar se define como la recurrencia familiar de epilepsia del lóbulo temporal, en al menos dos miembros afectados, en ausencia de cualquier sugerencia de ser parte de síndromes de epilepsia generalizada⁽¹⁶⁾ y se han descrito diferentes tipos.

La epilepsia focal familiar con focos variables es un síndrome hereditario poco común con herencia autosómica dominante y penetrancia de alrededor del 60 %. Las características clínicas de las crisis y de los focos electroencefalográficos interictales difieren entre los miembros de la familia⁽¹⁶⁾. Este tipo de epilepsia incluye crisis frontales, temporales, occipitales y centroparietales. Se describió por primera vez en una familia australiana y, aunque una búsqueda en todo el genoma no logró demostrar un vínculo definitivo con su etiología, se encontró una asociación con el cromosoma 2q⁽¹⁷⁾.

En cuanto a la epilepsia del lóbulo temporal familiar se conocen dos tipos principales: el primero es la epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar (ELTMF) y el segundo es epilepsia del lóbulo temporal lateral/ neocortical familiar (ELTLF)^(16,18,19).

La ELTLF es un síndrome de epilepsia hereditario caracterizado por crisis focales que se originan en la región lateral del lóbulo temporal; sus síntomas más comunes son alucinaciones auditivas (zumbidos, pitidos y murmullos) y/o afasia ictal, por lo que también es conocida como epilepsia focal con síntomas auditivos, o epilepsia focal autosómica dominante con características auditivas. Con menos frecuencia, pueden aparecer otros síntomas ictales como los sensoriales (visuales, olfativos y vertiginosos), motores y psíquicos. Todos estos síntomas suelen ir seguidos de propagación generalizada secundaria. Por lo general, la edad de inicio de ELTLF es durante la adolescencia o la edad adulta temprana, su curso clínico es benigno y responde bien a la terapia con medicamentos antiepilépticos⁽¹⁶⁾. La IRM es generalmente normal y no se asocia a crisis febriles (CF). Sin embargo, se han identificado mutaciones puntuales en el gen rico en leucina glioma inactivado 1 (LGI1) hasta en el 50 % de los afectados con ELTLF^(16,19–21).

La ELTMF se caracteriza por crisis originadas en la parte mesial del lóbulo temporal, es decir, amígdala e hipocampo⁽¹⁶⁾. Fue descrita por primera vez por Berkovic en estudios realizados en parejas de gemelos monocigóticos y dicigóticos. Describió a la ELTMF como un síndrome caracterizado por tener un inicio en adolescencia o adultez joven, con la presencia de crisis focales sin alteración de la conciencia: principalmente psíquicas (déjà vu, jamais vu), emocionales (miedo, ansiedad inexplicable) y menos frecuente sensoriales (visual, olfatorio, auditivo), autonómicas (sensación epigástrica ascendente). Seguidas o no, de crisis focales con alteración de la conciencia como arresto conductual con o sin automatismos (oroalimentarios, manuales, de la marcha, etc) y que puede evolucionar a generalización tónico clónico bilateral. Sin antecedentes de patológicos que expliquen el origen de las crisis, con capacidad intelectual normal y sin evidencia de lesiones en la IRM. Con evolución generalmente benigna y como un síndrome hereditario de características mendelianas AD con penetrancia incompleta^(2,3).

Posteriormente estudios sobre ELTMF reportaron variantes a lo descrito por Berkovic, por ejemplo: asociación con esclerosis hipocampal, con crisis febriles o resistencia farmacológica. Así como, distinto predominio de crisis focales sin alteración de la conciencia. Algunos estudios realizados en familias con ELTM, en los cuales evaluaron el cuadro clínico y estudios de gabinete complementarios como EEG e IRM. Encontraron atrofia hipocampal con aumento en la señal T2 en IRM en 48 (57 %) de los afectados. Por otra parte, reportaron a la sensación epigástrica ascendente como la crisis focal más frecuente (hasta 60 % de los casos), mientras que sólo 7 % manifestaron déjà vu. 84 % de los afectados refirieron evolución tónico clónica bilateral ocasional y el 6 % tuvo historia de crisis febriles en la infancia. La mayoría

de los afectados tuvieron un buen control farmacológico y sólo el 4% mostraron resistencia farmacológica^(18,22)

En Francia en una familia con 9 afectados con ELTM, que refirieron antecedente de CF antes de los 5 años de edad. También reportaron una edad de inicio media de las crisis de 9 años. La mayoría de los casos tuvo una evolución benigna de las crisis y sólo en un afectado se reportó farmacorresistencia. En los resultados de la IRM incluyendo al paciente farmacorresistente no encontraron alteraciones en el volumen, la arquitectura o la intensidad de la señal en los hipocampos⁽²³⁾.

Por otra parte en Londres un estudio en una familia con 22 afectados con epilepsia del lóbulo temporal, de los cuales 10 (45%) fueron compatibles con el diagnóstico de ELTM. Once afectados refirieron antecedente de CF en la niñez. Las crisis focales más frecuentes en esta familia fueron viserosensoriales y psíquicas, pero ningún afectado refirió déjà vu, a diferencia de lo reportado por Berkovic. Ocho afectados tuvieron IRM de cráneo normal, cinco con mal rotación hipocampal y dos con displasia cortical. Ningún paciente tuvo datos compatibles con esclerosis hipocampal⁽²⁴⁾.

Perucca y cols., estudiaron a 121 pacientes con ELTMF basandose en la presencia de déjà vu como síntoma cardinal para el diagnóstico. Encontraron una prevalencia de déjà vu de 18.2% en los familiares de primer y segundo grado⁽⁹⁾. A la ELTMF se le atribuye un patrón de herencia AD con penetrancia incompleta en más del 80% de las familias afectadas con este padecimiento⁽²⁵⁻²⁸⁾ y al resto se le atribuye un patrón de herencia autosómico recesivo (AR) o en menor proporción herencia ligada al sexo. Además a cada variante de ELTMF se le han asociado diferentes alteraciones genéticas como candidatos causales⁽¹⁶⁾.

Existe evidencia de que la ELTMF tiene una presentación clínica heterogénea entre familias y entre los miembros afectados de la misma familia, lo que dificulta realizar un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno⁽²⁹⁾. Esto contribuye al desarrollo de comorbilidades que afectan negativamente la calidad de vida de los afectados con ELTM en diferentes niveles: social, emocional y/o cognitivo⁽³⁰⁻³²⁾. En estudios sobre calidad de vida de los pacientes con epilepsia, se compararon los procesos de aprendizaje y memoria relacionados con la edad de inicio de las crisis en 1156 pacientes con ELT crónica. Se observó que los pacientes no lograron construir un aprendizaje ni un rendimiento adecuado de la memoria durante la infancia y en particular durante la adolescencia; asimismo se determinó que el declive en el aprendizaje se encuentra a una edad menor en los pacientes (a la edad de 16 a 17 años) que en los controles (aproximadamente a la edad de 23 a 24 años). Finalmente se menciona que la

epilepsia desde su inicio interfiere con la maduración cerebral y el desarrollo cognitivo^(33,34).

La ELTMF es una enfermedad que puede ser controlable con medicamentos antiepilépticos siempre y cuando sea diagnósticada y tratada, aunque muchas veces el diagnóstico no se realiza o no oportunamente. Sabemos que el genoma humano cuenta con variabilidad en su secuencia como resultado de procesos adaptativos o desadaptativos, y que estos últimos pueden influir en los procesos de salud-enfermedad⁽⁵⁾. Por esto es necesario realizar investigación clínica y de biología molecular que pueda apoyar en realizar un diagnóstico temprano y otorgar un tratamiento oportuno, en beneficio de estos pacientes.

2.2. Patrones de herencia

Para establecer el patrón de transmisión de una característica determinada, un primer paso es la obtención de información sobre la historia familiar del paciente; el resumen de los detalles de esta información queda plasmado en el árbol genealógico, una representación gráfica del árbol familiar en la que se utilizan símbolos estándar⁽⁸⁾. Acorde a las características del árbol genealógico se puede determinar alguno de los siguientes patrones de herencia.

Autosómico dominante: se caracteriza por una mutación en un gen que se encuentra en uno de los 22 cromosomas no sexuales y una simple copia del gen mutado es suficiente para que se exprese la enfermedad. Normalmente, se manifiesta en todas las generaciones de una misma familia. La copia alterada del gen procede de uno de los progenitores⁽⁸⁾.

Autosómico recesivo: se caracteriza por una mutación de un gen que se encuentra entre los 22 cromosomas no sexuales. En este tipo de herencia es necesaria la alteración de las dos copias del gen para que se exprese la enfermedad, por lo tanto, deben de estar presentes tanto en el padre como en la madre. Las enfermedades con este tipo de herencia no suelen manifestarse en todas las generaciones y pueden saltarse una generación⁽⁸⁾.

Ligada al “X” dominante: sucede cuando hay una mutación en un gen que se encuentra localizado en el cromosoma X. Por lo general son los varones los que se ven afectados porque tienen una sola copia del cromosoma X y porta la mutación. En las mujeres, el efecto de la mutación puede estar enmascarado por la segunda copia sana del cromosoma X⁽⁸⁾.

Herencia compleja: se piensa que resultan de complejas interacciones entre ciertos factores genéticos y ambientales. La agregación familiar se explica porque los miembros de una familia comparten, en mayor proporción, la información genética y la exposición a determinados factores ambientales. Por lo tanto, los parientes de un individuo afectado tienen una probabilidad mayor de sufrir las mismas interacciones gen-gen y gen-ambiente que ocasionó la enfermedad, que los individuos sin parentesco. La pauta de la herencia multifactorial se debe a una interacción entre el efecto conjunto de un genotipo y uno o múltiples loci que aumentan o disminuyen la susceptibilidad a la enfermedad. Asimismo, existen exposiciones ambientales que pueden desencadenar, acelerar o exacerbar la enfermedad, o proteger contra ella⁽⁸⁾.

2.2.1. Variaciones en el genoma

Con la publicación de la secuencia del genoma humano a principios de los años 2000, se estableció que los genomas de individuos sanos eran 99.9% idénticos, difiriendo sólo en el 0.1%⁽³⁵⁾. Esta diferencia se atribuye a diversos mecanismos evolutivos, de adaptación y diversidad étnica. Algunas variaciones estructurales que se conocen son polimorfismos de un sólo nucleótido, variaciones en el número de copias o variaciones de unas pocas pares de bases (por sus siglas en inglés *SNPs*, *CNV* e *INDELS* respectivamente), así como mutaciones puntuales que pueden influir en el proceso de salud enfermedad del individuo^(4,5) (ver Figura 2).

Indels: Son las variaciones producidas por la inserción o la delección de entre 2 y 100 nucleótidos⁽⁸⁾.

Mutación: son variantes que normalmente conducen a fenotipos perjudiciales. Su frecuencia es baja en la población (<1%)⁽⁵⁾.

Polimorfismo: es cualquier variación en un individuo que sea diferente del genoma de referencia y que se considera una variante. Un polimorfismo se encuentra en una proporción de la población $\geq 1\%$, y por lo general no está asociado con una enfermedad grave, o con que pueda influir en la capacidad de reproducción de una persona⁽⁵⁾.

Polimorfismos de nucleótido único (SNP): son un tipo de polimorfismo que producen una variación en un solo par de bases. Los SNPs (pronunciado "snips") en el genoma

humano se han llegado a correlacionar con respuesta a fármacos, o con otros fenotipos dentro de una población determinada⁽⁵⁾.

Variación de un solo nucleótido (SNV): variación en un solo par de bases con respecto a un genoma de referencia⁽³⁶⁾.

Variación en el número de copias (CNVs): Se definen como un segmento de ADN de al menos 1 Kb (1000 pb) de tamaño que difiere en número de copia en comparación con un genoma de referencia representativo. El término “CNV” no implica significación clínica; por lo tanto, es necesario un calificador, como patógena o benigna para una comunicación clara de relevancia clínica. La pérdida del número de copia (eliminación) o la ganancia del número de copia (duplicación) deben especificarse para aclarar la naturaleza de una CNV⁽³⁷⁾.

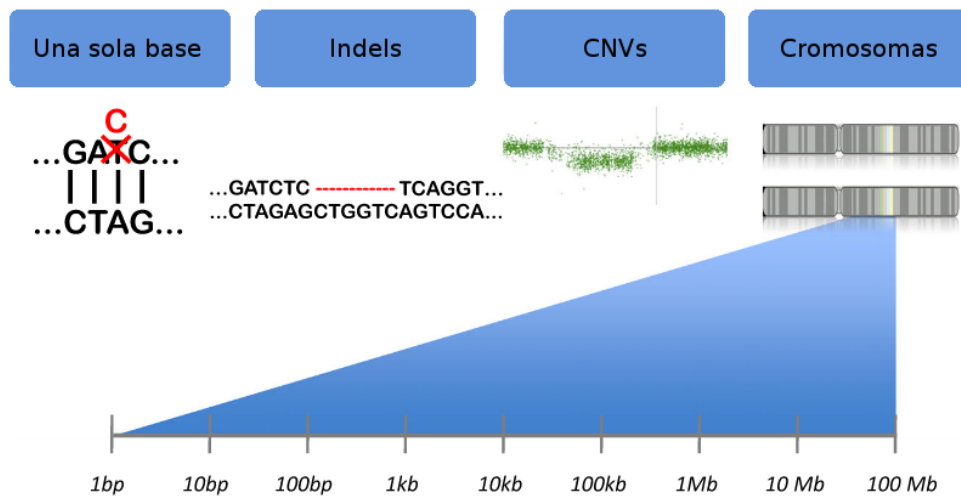


Figura 2: Esquema de las variaciones estructurales en el genoma según su tamaño (traducido de Helbig 2016⁽⁵⁾).

También sabemos que tenemos alrededor de 20 400 genes y que la expresión regulada de los mismos implica una serie de complejas interrelaciones entre diferentes niveles de control, incluida la dosis génica apropiada (controlada por mecanismos de replicación cromosómica y segregación), la estructura de los genes y, finalmente, la transcripción, la estabilidad del ARNm, la traducción, el procesamiento de proteínas y la degradación proteica⁽⁸⁾. Con respecto a algunos genes, las fluctuaciones en el nivel de producto génico funcional se deben a variaciones estructurales del gen heredadas o a cambios inducidos por factores no genéticos,

como la dieta o el ambiente. La naturaleza de la variación estructural heredada y la función de los cromosomas y los genes, así como la influencia de esta variación en la expresión de rasgos específicos, es la verdadera esencia de la genética médica y molecular⁽⁸⁾.

Para el estudio del ADN y del genoma humano e identificar sus variaciones, se han utilizado diversas metodologías a través del tiempo. En la década de los 30's con los trabajos electroforesis de Arne Tiselius, en los años 50's la utilización de cariotipo convencional para determinar las características de los cromosomas, en la década de los 70's las técnicas de southern blot, northern blot y de secuenciación tipo Sanger y Gilbert. Posteriormente en los años 80's con el desarrollo y aplicación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR siglas en inglés). Entre los años 80's y 90's la introducción de los métodos de citogenética molecular como la hibridación *in situ* fluorescente (FISH siglas en inglés) y hibridación genómica comparativa (CGH siglas en inglés). A principios de los años 2000 las plataformas de microarreglos genómicos y posteriormente las plataformas de secuenciación masiva han permitido el estudio del genoma humano con una resolución mucho mayor.^(35,38).

2.2.2. Microarreglos cromosómicos

También conocidos como microarreglos de ADN o microchips de ADN. Son dispositivos con fragmentos de ADN complementario (ADNc) u oligonucleótidos, ubicados o sintetizados en un patrón sobre una superficie sólida. Estos dispositivos están diseñados para hibridar ácidos nucleicos diana complementarios (ADN genómico o ADNc).⁽³⁹⁾ Las superficies empleadas para fijar el ADN son muy variables y pueden ser de vidrio, plástico, silicón, gel, membranas porosas y oro⁽⁴⁰⁾.

Los microarreglos cromosómicos pueden ser basados en hibridación genómica comparativa (aCGH, siglas en inglés) o microarreglos de SNPs. Los aCGH detectan las sondas de oligonucleótidos o cromosomas artificiales bacterianos (BAC, siglas en inglés). Las sondas de cromosomas artificiales bacterianos tienen un tamaño de aproximadamente 150 kb, son menos sensibles y proporcionan menos cobertura con respecto a las sondas de oligonucleótidos. Las plataformas aCGH utilizan un sistema de dos colores en el que la prueba de ADN y la referencia de ADN se marcan con diferentes fluoróforos (normalmente Cyanine 3 y Cyanine 5) y se hibridan con el mismo microarreglo. El estado del número de copias de la prueba de ADN con respecto a la referencia de ADN se calcula midiendo la proporción de fluorescencia

de cada sonda⁽³⁹⁾.

Los microarreglos de SNP utilizan dos tipos de sondas de 25 pb de tamaño: sondas no polimórficas para la detección de CNV y sondas polimórficas para el genotipo del alelo. Los oligonucleótidos cortos proporcionan una relación de hibridación señal y ruido más baja. En estos microarreglos se marca una sola muestra y se hibrida con la matriz y los cambios en el número de copias se determinan *in silico*, comparando la intensidad de la señal de la muestra con un conjunto de experimentos analógicos realizados en cientos de ADN de referencia⁽³⁹⁾ (Figura 3). Además los oligonucleótidos pequeños son capaces de identificar SNPs que podrían ser los responsables de variaciones genéticas dentro de una población, la fuente de susceptibilidad a distintas enfermedades genéticas e incluso a ciertos tipos de cáncer. Los chips de ADN de SNPs también se utilizan para la identificación de mutaciones somáticas en cáncer, sobre todo la pérdida de heterocigosis, la amplificación o la delección de regiones de ADN en el genoma individual de pacientes afectados, es decir, la detección de aberraciones cromosómicas⁽⁴¹⁾

La matriz CytoScan HD fue lanzada por Affymetrix (Affymetrix, Santa Clara, CA, EE. UU.), ahora parte de Thermo Fisher Scientific (Thermo Fisher Scientific, Inc .; Waltham, MA, EE. UU.) para el análisis de la variación en el número de copias. Esta tecnología incluye 1.9 millones de marcadores del número de copias y 750.000 SNP con capacidad de genotipo. El espaciado promedio de los marcadores en las regiones intragénicas es de 880 pb, que cubre el 100 % de los genes incluidos en el catálogo en línea de genes humanos y trastornos genéticos (OMIM, siglas en inglés), el 98 % de los genes RefSeq⁽³⁹⁾. El microarreglo CytoScan HD Suite fue diseñado para proporcionar una cobertura más completa y un mayor rendimiento para detectar aberraciones cromosómicas en una amplia gama de tipos de muestras para aplicaciones constitucionales. Incluyen no solo mejores sondas para número de copias, sino también mayor poder de los SNP de alta densidad, para la determinación segura del punto de corte, confirmación alélica de cambios en el número de copias, pérdida de heterocigidad de alta resolución (LOH), nivel de gen mapeo de homocigidad, y detección mejorada de mosaicos de bajo nivel^(32,39).

Uno de los primeros mapas de variaciones en el número de copias del genoma humano fue publicado en el 2006⁽⁴²⁾ como el resultado de una investigación en 270 individuos aparentemente sanos de ascendencia Europea, Africana y Asiática⁽⁴³⁾. En mapas de CNVs con mayor resolución se han identificado pérdidas o ganancias de entre 300 y 3000pb en 4.8 % y 9.5 % del genoma humano⁽⁴⁴⁾. Los efectos en el fenotipo de las CNVs son muy variados, van desde

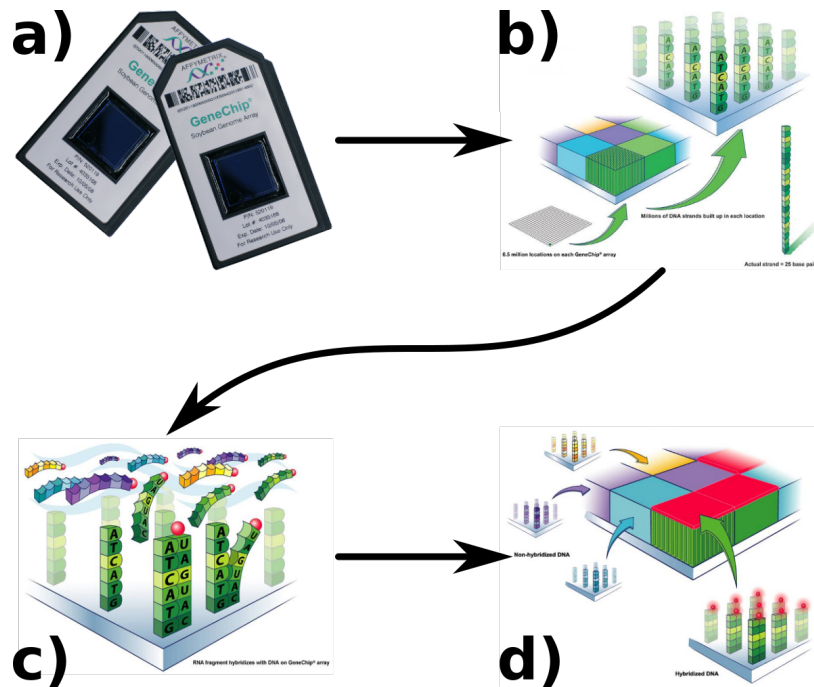


Figura 3: Microarreglo genómico de ADN. a) Se observa la apariencia comercial de un microarreglo de ADN. b) Se observa la estructura interna del microarreglo, la disposición ordenada de las sondas de oligonucleótidos de alrededor de 25pb de tamaño sobre una base sólida. c) Momento de hibridación de la muestra en estudio marcada con un fluoróforo con la sonda ordenada del microarreglo. d) La proporción de fluorescencia de cada sonda después de la hibridación con la muestra de ADN en estudio determinará el número de copias.

rasgos adaptativos, condiciones patológicas hasta letalidad embrionaria⁽³⁹⁾. Para determinar la significancia clínica de las CNVs, el Colegio Americano de Medicina Genómica y Genética (ACMG por sus siglas en inglés) y el “Clinical Genome Resource” (ClinGen), en otoño de 2015, revisaron la versión existente sobre las recomendaciones de interpretación clínica de CNVs⁽³⁷⁾. Discutieron sobre el uso práctico de dichas recomendaciones por los laboratorios y sobre si éstos habían incorporado nuevas tecnologías en su análisis de clasificación de variantes tipo CNVs. Destacaron la importancia del análisis del contenido genómico de las CNVs (genes, predicciones, sensibilidad a dosis de los genes, efecto funcional predicho y patrones de herencia). Todo esto con el objetivo de desarrollar un análisis más cuantitativo para disminuir las diferencias del análisis entre los laboratorios que realizan estudios de CNVs, así como revisar y actualizar las recomendaciones anteriores de significancia clínica⁽⁷⁾.

Asimismo, ACMG y ClinGen realizaron como propuesta una serie de criterios, intro-

duciendo una métrica de puntuación semicuantitativa; considerando las propiedades de una pérdida o una ganancia, elaboraron una métrica diferente para cada una. Cada métrica consta de 5 secciones en las que se evalúa (el contenido genómico, haploinsuficiencia establecida o predicha con genes benignos establecidos, el número de genes, evaluación detallada del contenido genómico utilizando casos de literatura publicada, bases de datos públicas y/o datos de laboratorio internos y evaluación del patrón de herencia, así como, antecedentes familiares para el paciente en estudio). Cada sección otorga un puntaje de 0 a 1 y la suma del puntaje obtenido por cada sección orienta la clasificación de la CNV en las 5 categorías siguientes⁽⁷⁾.

CNV Patogénico (≥ 0.99 pts)

Esta categoría incluirá a la mayoría de las alteraciones visibles citogenéticamente (generalmente > 5 Mb). En ausencia de loci claramente asociados con síndromes genéticos definidos dentro del intervalo, las alteraciones citogenéticamente visibles deben evaluarse con cautela, teniendo en cuenta el contenido genético.

Las CNV patogénicas pueden incluir: CNV notificadas en asociación con fenotipos clínicos consistentes en múltiples publicaciones revisadas por pares, con penetrancia y expresividad bien documentadas, incluso si son reducidas y/o variables; son CNV únicas que se superponen completamente con una región sensible a la dosis establecida; y son CNV multigénicas en las que se sabe que al menos un gen es sensible a la dosis, incluso si los otros genes tienen un significado incierto⁽⁷⁾.

CNV probablemente patógena (0.90-0.98 pts)

En general, estas variantes tienen pruebas sólidas que sugieren que causan enfermedades, pero aún no lo suficiente como para afirmar definitivamente su patogenicidad. Varios tipos de evidencia descritos dentro de las métricas de puntuación podrían combinarse para alcanzar el umbral de puntos. Sin embargo, algunas pruebas particularmente sólidas pueden dar lugar a que la CNV se clasifique como probablemente patógena sin necesidad de pruebas adicionales (aunque se podría agregar información adicional para clasificación a patógena).

Ejemplos de este tipo de evidencia pueden incluir deleciones que involucran el extremo 5' (una secuencia de codificación adicional) de genes haploinsuficientes (HI) establecidos (en escenarios donde no hay sitios alternativos de inicio conocidos); deleciones que involucran

múltiples exones (a través del extremo 3' del gen) en un gen HI establecido; y pérdidas o ganancias que involucran genes con múltiples informes de casos con fenotipos consistentes y altamente específicos⁽⁷⁾.

CNV de significancia incierta (-0.89 a 0.89 pts)

Representa una categoría amplia y puede incluir hallazgos que después se demuestren con evidencia adicional como patógenos o benignos. Sin embargo, en el momento de la notificación, si la evidencia disponible es insuficiente para una determinación confiable de la importancia clínica definitiva y la CNV cumple con los criterios de notificación establecidos por el laboratorio para ser estudiada, la CNV debe describirse como una variante de significancia incierta. Algunos ejemplos de este tipo de CNV se presentan a continuación⁽⁷⁾:

- Una CNV que excede el umbral de tamaño de un laboratorio para ser notificada, pero no tiene genes en el intervalo genómico afectado.
- Una CNV descrita en un pequeño número de casos en la población general, pero no con una frecuencia lo suficientemente alta como para ser considerada un polimorfismo (> 1%).
- Una CNV que contiene una pequeña cantidad de genes, pero no se sabe si los genes en el intervalo son sensibles a la dosis.
- Una CNV descrita en múltiples publicaciones y/o bases de datos contradictorias, sin conclusiones firmes sobre la importancia clínica.
- Una CNV dentro de un gen individual con un efecto poco claro en el marco de lectura de la transcripción.

CNV probablemente benigna (-0.90 a -0.98 pts)

En general, estas variantes tienen pruebas sólidas que sugieren que probablemente no estén involucradas en enfermedad mendeliana, pero aún no tienen pruebas suficientes para afirmar esto definitivamente.

Incluyen variantes sin diferencias estadísticamente significativas entre las observaciones en casos y controles, o variantes observadas con frecuencia en la población general pero sin llegar a ser un polimorfismo⁽⁷⁾.

CNV Benignas ($\leq - 0.90$ pts)

Estas CNV se han informado típicamente en múltiples publicaciones revisadas por pares o anotadas en bases de datos seleccionadas como variantes benignas, particularmente si la naturaleza de la variación del número de copias está bien caracterizada y/o la CNV representa un polimorfismo común.

Para calificar como un polimorfismo benigno, la CNV debe documentarse en $> 1\%$ de la población. Es importante considerar cuidadosamente la dosis de la CNV documentada como una variante benigna, como por ejemplo, que las duplicaciones de algunas regiones pueden ser benignas, mientras que las deleciones del mismo intervalo pueden tener otra relevancia clínica⁽⁷⁾.

Existe evidencia de que algunas CNVs pueden estar involucradas entre el 15 al 20% en la patogénesis de pacientes con retraso en el neurodesarrollo, discapacidad intelectual, anomalías congénitas múltiples, trastorno del espectro autista, entre otros trastornos del desarrollo⁽³⁹⁾. En epilepsia se han identificado CNVs patológicos en casos esporádicos como familiares. Los principales CNVs que confieren un mayor riesgo para epilepsia son deleciones en los cromosomas 15q13.3, 16p13.11 y 15q11.2, asociados a epilepsias generalizadas y los dos últimos también asociados a epilepsias focales y otros síndromes epilépticos^(4,5,45,46). También se han identificado deleciones en los cromosomas 2q23.1, 14q12 y 5q14.3 en pacientes con un cuadro clínico parecido al síndrome de Rett, deleción en el cromosoma 2q24.4 asociado a un cuadro parecido a Dravet, deleción en el cromosoma 7q11.23-q21.11 y duplicación en el cromosoma 14q12 en pacientes con espasmos infantiles⁽⁴⁷⁾ y duplicación en 6p12.1 y deleción en el cromosoma 7q32.3 en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil⁽⁴⁸⁾.

En cuanto a la epilepsia del lóbulo temporal hay muy poca evidencia de la participación de los CNVs en la etiología de la enfermedad. Un estudio en 21 familias con epilepsia del lóbulo temporal neocortical identificó duplicaciones en los cromosomas 1q21.1, 19p12 y deleciones en los cromosomas 2q37.1, 6q22.2, 16p13.3-p13.2, 20p12.1 y 20q13.12 como posibles regiones de susceptibilidad para ELTLF. Sin embargo, hasta el momento no encontré evidencia publicada de regiones tipo CNVs de riesgo para epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar.

Capítulo 3

Metodología

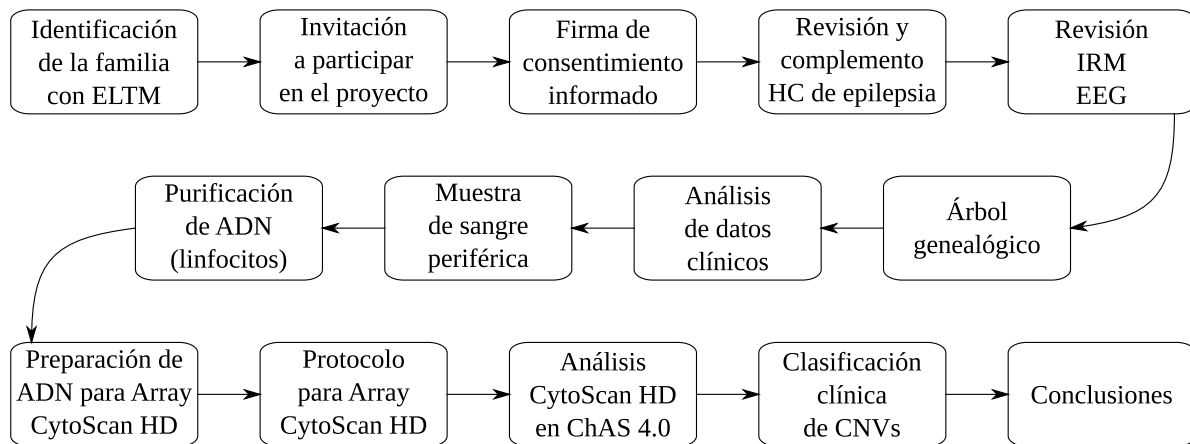


Figura 4: Metodología general

3.1. Tipo y Diseño del Estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal.

3.1.1. Muestreo

Es un muestreo no probabilístico por conveniencia o intencional.

3.1.2. Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con antecedentes familiares de ELTM de la Clínica de Epilepsia del Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga, Unidad de Neurología 403, atendidos en la consulta externa durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 2015 al 20 de Diciembre de 2017.
- Familias con dos o más integrantes con diagnóstico de ELTM.
- Los padres y los abuelos de los pacientes, nacidos en México.

3.1.3. Criterios de Exclusión

- Pacientes que durante el proceso de verificación diagnóstica tuvieran una epilepsia diferente a ELTM.
- Pacientes con síndromes dismórficos.
- Pacientes con antecedentes de neuroinfecciones, tumores cerebrales benignos o malignos, traumatismos craneoencefálicos severos.

3.1.4. Criterios de eliminación

- Pacientes que no aceptaron participar o que durante alguna etapa del protocolo de investigación decidan retirar su consentimiento.
- Pacientes que durante alguna etapa del protocolo no acudieron a toma de muestra o simplemente ya no respondan cuando se les solicite para asuntos relacionados con el desarrollo del proyecto.

3.2. Materiales

3.2.1. Identificación de familias con ELTM

- Formato de consentimiento informado, avalado por el comité de ética del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Historia clínica completa, enfocada en epilepsia

- EEG: Técnica convencional sistema 10:20
- IRM: De cráneo simple, 1.5 Teslas, con cortes coronales y axiales dirigidos en un cruce de línea perpendicular al clival. Secuencias T1, T2 ponderado y FLAIR.

3.2.2. Toma de muestra de sangre venosa periférica

- Ligadura o torniquete
- Dispositivo Holder amarillo convencional BD Vacutainer[®].
- Tubos BD Vacutainer[®] con anticoagulante (EDTA-K2) para análisis de sangre total y/o plasma.
- Aguja hipodérmica BD Vacutainer[®] para toma múltiple, 22G x 38 mm.
- Guantes de látex estériles talla chica.
- Torundas de algodón sumergidas en alcohol etílico al 70 %.
- Contenedor de residuos punzocortantes

3.3. Procedimiento

3.3.1. Inclusión de Pacientes

1. Los pacientes fueron reclutados en la consulta de la clínica de epilepsia del servicio de neurología, unidad 403, del hospital general de México, "Dr. Eduardo Liceaga".
2. Una vez que los pacientes fueron identificados como posibles candidatos se les citó a una entrevista, donde se les explicó e invitó al protocolo de investigación, se firmó el consentimiento informado (revisado y autorizado por el comité de ética del HGM).
3. Los pacientes fueron interrogados y evaluados por dos neurólogas y epileptólogas. Las cuales confirmaron por medio de historia clínica completa de epilepsia, EEG e IRM el diagnóstico de ELTM.
4. Los parientes de primer y segundo grado de los pacientes afectados con ELTM, fueron interrogados en busca de síntomas compatibles con ELTM, en caso de sospecha, se les realizó EEG y en caso de confirmar el diagnóstico se les realizó IRM de cráneo.

3.3.2. Elaboración de árboles genealógicos

5. Posteriormente se realizó una historia clínica enfocada en la historia familiar de crisis epilépticas. Esta información fue resumida con la elaboración de árboles genealógicos, siguiendo la nomenclatura internacional para ello⁽⁶⁾.

3.3.3. Extracción de Sangre Venosa Periférica

6. Se extrajo una muestra de sangre venosa periférica (8ml repartidos en 2 tubos vacu-tainer con EDTA). Se identificó cada muestra al momento de su extracción con una clave interna, caracterizada de la siguiente manera: EP=proyecto de epilepsia, seguida de número de familia en número arábigo (según vayan siendo incluidas), y finalmente parentesco (H=hijo, M=mamá, P=papá, SB=sobrino, Tía o tío=tíos, Abu=abuelos, Pri=primos).

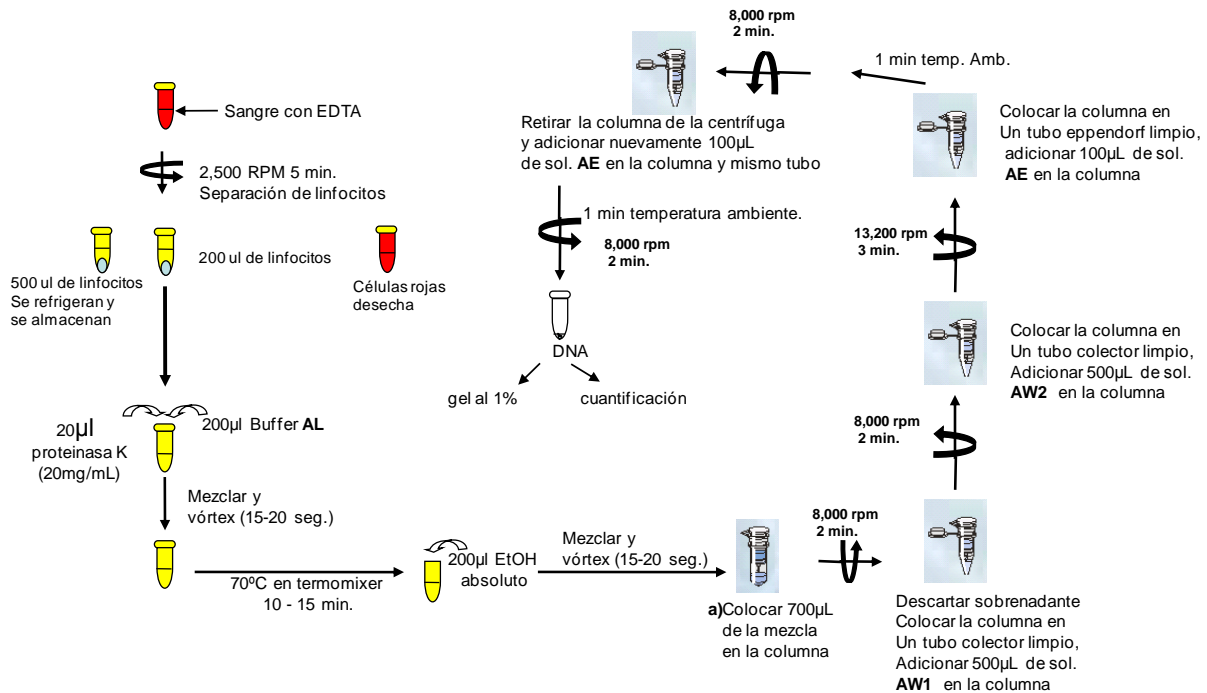
3.3.4. Separación de Linfocitos

7. Las muestras de sangre venosa periférica se centrifugaron 10 min a 2500 rpm para separar linfocitos. Después se tomó 1 ml de linfocitos y cada muestra se guardó a una temperatura de -20 °C.

3.3.5. Extracción de ADN

8. Se extrajo el ADN de linfocitos con un kit de columnas (DNeasy Blood and tissue kit de Qiagen) siguiendo las indicaciones del proveedor (Figura 5).
9. La purificación debe cumplir los siguientes controles de calidad.
 - Concentración = > 50ug/ul.
 - Volumen = > 20ul
 - Pureza = A260/280 (1.8-2.0) y A260/230 = >1

EXTRACCIÓN DE ADN POR COLUMNAS MÉTODO PARA MUESTRAS DE SANGRE



NOTA: a) indica que requiere punta c/filtro y se utilizará la micropipeta para muestras.
En el resto de los pasos no se requieren puntas c/filtro y se utilizarán las micropipetas para buffer.

Kit utilizado: Dneasy Tissue de Química Valaner

Figura 5: Proceso resumido recomendado por Quiagen para la extracción de ADN por columnas.

3.3.6. Protocolo de elaboración de Cytoscan HD

El protocolo para la realización de esta técnica consta de todo un sistema de equipos y áreas específicas de laboratorio. En la (Figura 6) se esquematiza parte de los equipos específicos para este procedimiento, el chip, la estación de fluidos donde se lava el chip, el escáner donde se lee y finalmente una imagen del software para su análisis.



Figura 6: Equipos requeridos para el protocolo Cytoscan HD

En general el protocolo de trabajo consiste en 3 a 4 días con jornadas laborales de 8 a 10 horas en el laboratorio . Una vez teniendo el ADN con la características antes mencionadas para este procedimiento se realizó el protocolo Cytoscan HD de Affymetrix (Santa Clara, CA), que consisten en una serie de reacciones para cortar el ADN en segmentos pequeños de aproximadamente 25pb, amplificarlos para tener muchas copias, marcarlos con biotina-estreptavidina como marcador fluorescente, después se inyecta al chip y se deja hibridando, posteriormente se lava en la estación de fluidos, se lava para quitar las sondas no hibridadas y finalmente se lee a través de un escáner, todo siguiendo las recomendaciones del proveedor (Figura 7).

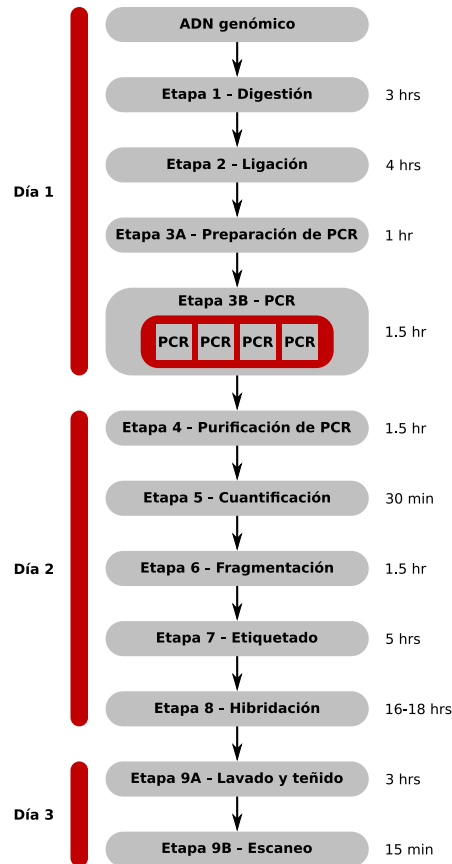


Figura 7: Flujo de trabajo para la realización del protocolo Cytoscan HD

3.3.7. Análisis de las CNVs obtenidas de microarreglos Cytoscan HD

Se realizó el análisis de los microarreglos con el software Chromosome Analysis Suite (ChAS v4.0) Affymetrix (Santa Clara, CA). Es un software que permite analizar la señal de hibridación de todos los cromosomas en general o de alguno en específico, resume la variación del número de copias y las muestra en una tabla, simplificando el proceso de interpretación de funcionalidad y generación de informes de genotipos. Además permite crear, modificar y cargar anotaciones de archivos de acceso directo a bases de datos externas tales como NCBI, UCSC Genome Browser, DGV, Ensemble y OMIM. El análisis de las variantes fueron cotejadas con la versión del genoma humano 19 (GRCh37)

Para el análisis detallado de las variantes tipo CNVs se corroboró que los microarreglos

cumplieran con los siguientes controles de calidad (QC):

- $MAPD > 0.25$
- $Waviness-SD > 0.12$
- $SNPQC < 15$

En algunos casos, nos permitimos que se cumplieran dichos parámetros en al menos 2 de los QC y uno podría estar ligeramente arriba o abajo de lo óptimo, sin embargo, podían ser leídos por el software sin ningún problema. Posteriormente realizamos una serie de filtros para seleccionar las CNV que finalmente serían analizadas a detalle.

El primer filtro fue la sección de las variantes de alta densidad para CNVs de pérdida y ganancia completas, así como mosaicos.

- Mayor o igual a 50 marcadores
- Más de 100 Kb de tamaño.

Las CNVs resultantes fueron analizadas una por una, siguiendo el algoritmo basado en las recomendaciones de las normas técnicas para la interpretación y presentación de informes de variantes constitucionales del número de copias publicada en Genetics in Medicine en el año 2019⁽⁷⁾; utilizando su herramienta en línea para realizar un seguimiento de los puntos que ha asignado en función de la evidencia que se fue recolectando, y arroja un puntaje para llegar a la clasificación de la CNV en estudio.

La evidencia para asignar el puntaje se recolectó de la siguiente manera:

1. Se realizó una tabla con todas las variantes resultantes de los filtros antes mencionados por sujeto de estudio, que incluyeron las siguientes categorías:
 - Clave de identificación del sujeto de estudio.
 - Cromosoma en el que se encuentra la CNV
 - Tipo de CNV (ganancia, pérdida, ganancia y pérdida mosaico)
 - Coordenadas de la localización de la CNV en el cromosoma
 - Citobanda de inicio
 - Citobanda de término
 - Tamaño en kilobases
 - Número de marcadores

- Número de copias (0 en adelante)
 - Número de genes incluidos en la región incluyendo los RefSeq
 - Genes involucrados en la región incluyendo los RefSeq
 - Número de genes OMIM incluidos en la CNV,
 - Genes OMIM incluidos en la CNV.
2. Las coordenadas de localización de cada variante fueron buscadas en la base de datos DECIPHER, se corroboró en la búsqueda el tipo de CNV y que las coordenadas de la CNV en estudio se traslaparaN total o casi totalmente con la CNVs reportada en DECIPHER. Una vez cumplido con lo anterior se evaluaron los siguientes aspectos registrados en la base de datos y la CNV de este estudio.
- Clasificación de patogenicidad de la variante
 - Score de sensibilidad a la dosis general de la región
 - Fenotipos asociados con la variante
 - Genes involucrados en la región, revisando las siguientes características:
 - Índice de haploinsuficiencia (HI %)
 - Morbilidad del gen
 - Si se encuentra en la base de datos de genotipos y fenotipos de trastornos del desarrollo (DDG2P)
 - Tolerancia a la pérdida de la función
 - Sí codifican proteínas
 - Proporción de la población que presenta la CNV
 - El patrón de herencia al que se asocia la región
 - Asociación con algún síndrome específico
3. Se compararon los genes incluidos en la región de la CNV en estudio, con los genes asociados a epilepsia reportados por la comisión de genética de la ILAE en <http://epilepsygenetics.net/>.
4. Para determinar el contenido genético y la sensibilidad a la dosis de cada gen de la CNV en estudio, se consultó la base de datos de ClinGen. También se evaluó en los genes que son sensibles a la dosis, la evidencia que sustenta el efecto de la sensibilidad a la dosis, registrado en la misma base de datos.

5. Se evaluó el patrón de herencia por el cual se segrega la CNV en estudio.

Finalmente con toda la evidencia anterior, se realizó la clasificación de las variantes en alguna de las 5 categorías de significancia clínica (patogénicas, probablemente patogénico, incierta, probablemente benigna y benigna), ver tablas suplementarias 5, 6, 7 y 8.

Caso de ejemplo

A continuación se presenta un ejemplo para representar el proceso anterior con una variante encontrada en dos afectados con ELTM de una misma familia (EP07 H1 y EP07 P). Se trata de una ganancia de 3 copias de la región chr1:148 555 450-149 660 970 de 1105.52 Kb de tamaño.

1. Se buscaron las coordenadas en la base de datos DECIPHER y seleccionar el caso que sobrelape con la variante que estamos analizando (ver Figuras 8, 10 y 9).
2. Se revisaron los fenotipos asociados con la variante, poniendo especial atención en si existe evidencia de asociación con el fenotipo de estudio (ELTM), ver Figura 11.
3. Se evaluaron las características de los genes involucrados en la región: el número de genes (principalmente aquellos que codifican proteínas), el índice de haploinsuficiencia (HI %), la morbilidad del gen, si encuentra en la base de datos de genotipos y fenotipos de trastornos del desarrollo (DDG2P), y la tolerancia a la pérdida de la función, ver Figura 12.
4. Para indagar aún más en la sensibilidad a la dosis de los genes involucrados en la región de estudio, se buscó en la base de datos de GlinGen, ver Figuras 13 y 14.
5. Se exploró sobre la existencia de una región dentro de la variante en estudio que estuviera asociada con algún fenotipo en específico, y por lo tanto tuviera un *score* de sensibilidad a la dosis, ver Figura 15.
6. Para valorar el patrón de herencia por el cual se segrega la variante en estudio, se analizó el árbol genealógico de los pacientes con la variante, ver Figura 16.
7. Considerando todos los factores anteriores, se utilizó la plataforma para calcular la clasificación clínica de la variante en estudio sugerida por el ACMG⁽⁷⁾, ver Figura 17.

8. Finalmente se obtiene un puntaje de -1.15 y la clasificación clínica como benigna, obtenida acorde a las características anteriormente exploradas sobre la variante en estudio, ver Figura 19.

DECIPHER

DECIPHER Patient	Sex	Location	Size	Inheritance / Genotype	Pathogenicity / Contribution	Phenotype(s)	Contact
258887	46XX	1 146564743 149192104 Duplication	2.63 Mb	Inherited from normal parent Heterozygous			
326654	46XY	1 146641601 149224043 Duplication	2.58 Mb	Unknown Heterozygous	Likely pathogenic Uncertain	Specific learning disability	
278288	46XY	1 146506310 148936712 Duplication	2.43 Mb	Unknown Heterozygous	Uncertain		
308077	46XY	1 146507518 148867610 Duplication	2.36 Mb	Unknown Heterozygous	Uncertain Uncertain	Tetralogy of Fallot	
259670	46XY	1 147574618 149804844 Duplication	2.23 Mb	Paternally inherited Heterozygous	Benign None	Bilateral tonic-clonic seizure, Brachycephaly, Focal impaired awareness seizure, Generalized hypotonia, Generalized joint laxity, Global developmental delay	
409303	46XX	1 147824148 149858959 Duplication	2.03 Mb	Unknown Heterozygous	Uncertain Full		
282551	46XX	1 148625214 149748048 Duplication	1.12 Mb	De novo Heterozygous	Likely pathogenic	2-3 toe syndactyly, Abnormality of the helix, Aplasia cutis congenita over the scalp vertex, Attention deficit hyperactivity disorder, Clinodactyly of the 3rd finger, Downturned corners of mouth, Facial asymmetry, Flat occiput, Gait ataxia, Global developmental delay, Hyperpigmentation of the skin, Hypoplastic areola, Long eyelashes, Microcephaly, Muscular hypotonia, Pointed chin, Prominence of the premaxilla, Short 3rd toe, Short neck, Short stature, Skull asymmetry, Small finger, Tip-toe gait	
356312	46XX	1 148625214 149664067 Duplication	1.04 Mb	De novo Heterozygous	Pathogenic Full	Abnormal facial shape, Aplasia cutis congenita of scalp, Atrial septal defect, Central hypotonia, Depressed nasal bridge, Downslanted palpebral fissures, Global developmental delay, Lipoma, Macrocephaly, Poor suck	
340254	46XX	1 148654942 149476750 Tripllication	821.81 kb	De novo Heterozygous	Uncertain Uncertain	Delayed puberty, Hypothyroidism, Intellectual disability, Polyphagia, Seizure, Speech apraxia	
261016	46XY	1 148867551 149192045 Duplication	324.50 kb	Unknown Heterozygous			

10 Previous 1 ... 4 5 6 7 8 Next

Figura 8: Caso seleccionado de la base de Decipher con mayor sobrelape con nuestra variante en estudio.

chr1:148555450-149660970 (estudio)

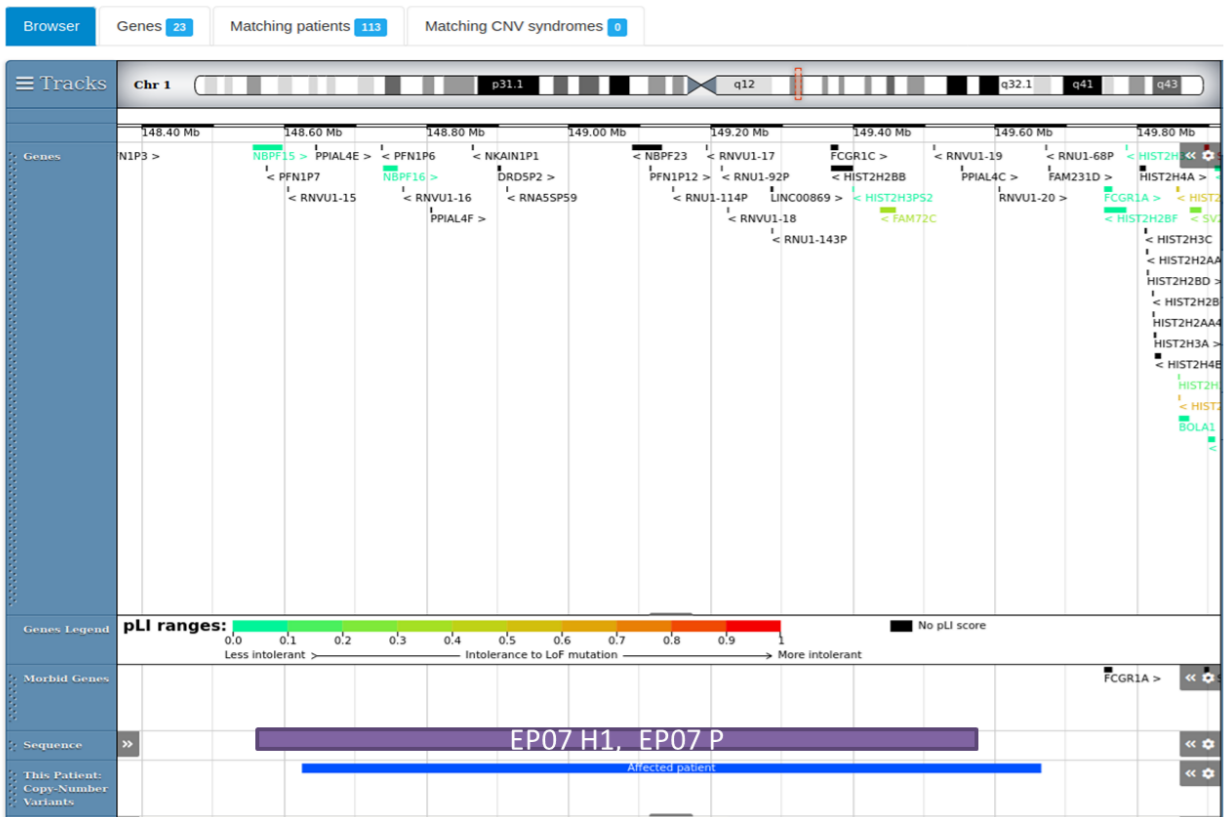


Figura 9: Comparación de la extensión de sobrelape entre la variante seleccionada en la base de datos (en azul) y nuestra variante en estudio (en morado)

Decipher

Patient: 356312

Overview Genotype **1** Phenotypes **19** Assessments **0** Karyotype Citations **0** Contact

Variants: 1 to 1 of 1

Show: All Filter...

Location	Type	Genes	Size	Annotations	Inheritance / Genotype	Pathogenicity / Contribution	Links
1 <small>148625214-149664067</small>	Duplication Mean ratio: 0.58	23	1.04 Mb	Dosage sensitivity score: -3.29 Sampling probability: > 5%	De novo Heterozygous	Pathogenic Full	Show more

Duplication 1:148625214-149664067

chr1:148555450-149660970 (estudio)

Figura 10: Se puede observar la sensibilidad a dosis de los genes que involucra la región reportada, así como proporción de la población general que presenta la variante y la clasificación clínica.

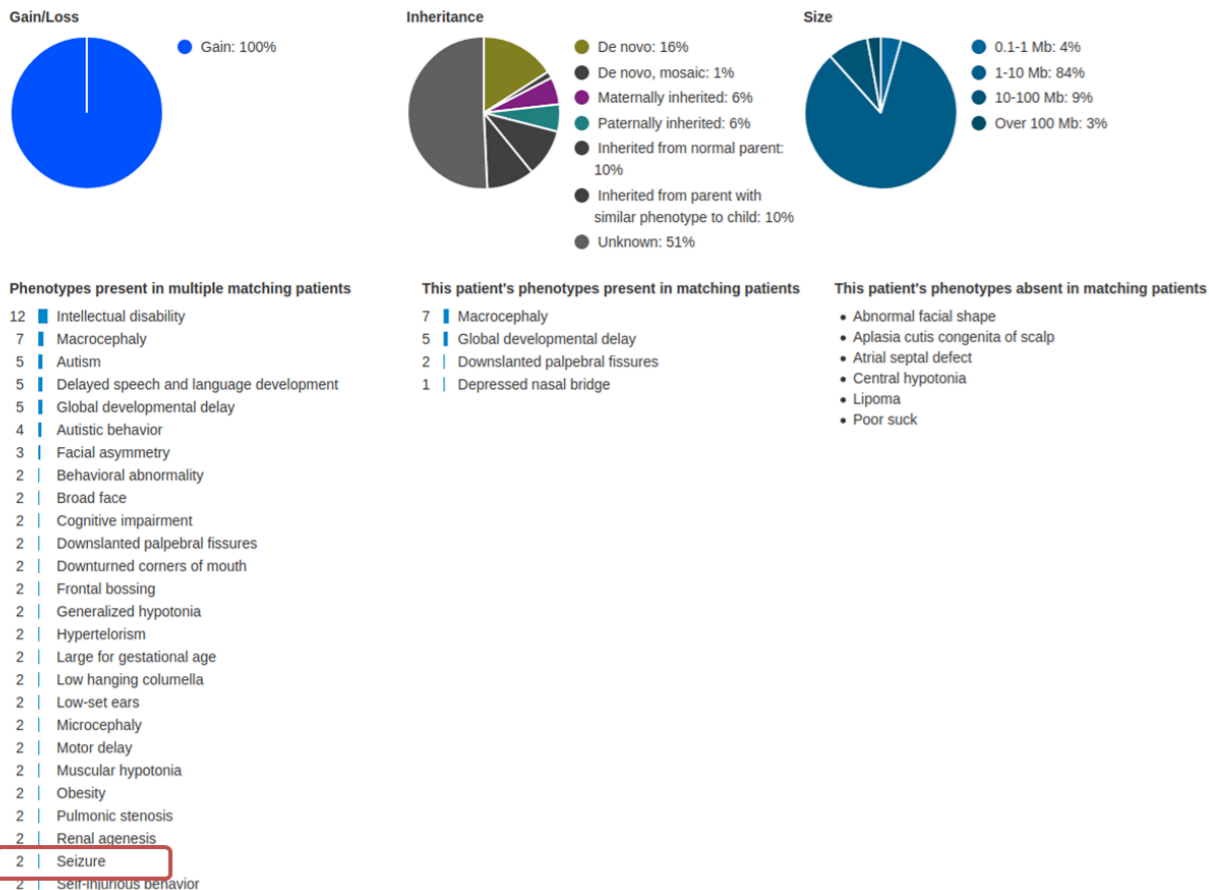


Figura 11: La variante reportada está relacionada con discapacidad intelectual como principal fenotipo. Sin embargo, existe 2 casos con crisis pero éstas son generalizadas.

Duplication 1:148625214-149664067

Browser **Genes 23** Matching patients **113** Matching CNV syndromes **0**

Genes: 1 to 4 of 4 (out of 23 total) Show: OMIM Morbid DDG2P Protein coding Filter...

Name	Location	Description	OMIM	Morbid	DDG2P	%HI	pLI	Links
FAM72C	1 149438750 149459549	family with sequence similarity 72 member C	✓	-	-	83.47	0.36	View
HIST2H3PS2	1 149400131 149400542	H3.2 histone (putative)	-	-	-	0.00	0.00	View
NBPF16	1 148739443 148758311	NBPF member 15	✓ +	-	-	96.55	0.00	View
PIIAL4C	1 149553003 149553787	peptidylprolyl isomerase A like 4C	-	-	-	93.18	0.00	View

Figura 12: Evaluación del contenido génico de la región seleccionada en Decipher

Contenido Génico



ClinGen Dosage Sensitivity Curation Page

Links

[ClinGen Curation Home Page](#)

[ClinGen Home Page](#)

[Help with this site](#)

[FAQ](#)

[Contact Us](#)

[Provide Feedback](#)

Location Search Results

Submitted location: chr1:148,555,450-149,660,970

N/A indicates that this gene has not yet been evaluated

Gene Symbol	Haploinsufficiency score	Triplosensitivity score	Curation Status	Region Location (GRCh37)	ExAC pLI	OMIM	Relationship to Submitted Location	ISCA ID
NBPF15	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:148,558,188-148,596,267	0.124	610414	Contained	ISCA-37165
PFN1P6	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:148,574,407-148,575,212			Contained	ISCA-26465
PFN1P7	N/A	N/A	Reopened	chr1:148,574,410-148,575,115			Contained	ISCA-10320
TRNAN27	N/A	N/A	Reopened	chr1:148,598,314-148,598,387			Contained	ISCA-25635
RNVU1-15	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:148,604,908-148,605,072			Contained	ISCA-37994
PPIAL4E	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:148,644,011-148,644,795			Contained	ISCA-26654
NBPF16	N/A	N/A	Reopened	chr1:148,739,442-148,758,311		614005	Contained	ISCA-4412
TRNAN15	N/A	N/A	Reopened	chr1:148,760,356-148,760,429			Contained	ISCA-35490
PPIAL4F	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:148,806,015-148,806,799			Contained	ISCA-13477
FLJ37786	N/A	N/A	Reopened	chr1:148,864,456-148,866,310			Contained	ISCA-16859

Figura 13: Los genes involucrados en la región en estudio, no tienen evidencia suficiente de ser sensibles a la dosis (ni triplosensibilidad, ni haploinsuficiencia).

Gene Symbol	Haploinsufficiency score	Triplosensitivity score	Curation Status	Region Location (GRCh37)	ExAC pLI	OMIM	Relationship to Submitted Location	ISCA ID
TRNAQ20	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,186,125-149,186,196			Contained	ISCA-22266
RNVU1-17	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,194,106-149,194,269			Contained	ISCA-37992
TRN-GTT22-1	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,211,947-149,212,020			Contained	ISCA-19755
RNU1-92P	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,215,166-149,215,300			Contained	ISCA-37762
RNVU1-18	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,224,058-149,224,221			Contained	ISCA-35230
TRNAN3	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,230,570-149,230,643			Contained	ISCA-2416
FAM91A3P	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,261,125-149,266,468			Contained	ISCA-1937
RNU1-143P	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,286,177-149,286,322			Contained	ISCA-40509
TRF-GAA9-1	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,287,259-149,287,530			Contained	ISCA-24724
LOC388692	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,288,354-149,291,742			Contained	ISCA-31671
TRNAV16	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,294,666-149,294,736			Contained	ISCA-13367
TRNAV25	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,298,555-149,298,627			Contained	ISCA-22633
LOC645262	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,305,909-149,313,154			Contained	ISCA-5870
TRNAN29	N/A	N/A	Reopened	chr1:149,326,272-149,326,345			Contained	ISCA-1963
LOC100131962	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,340,546-149,341,101			Contained	ISCA-26821
TRR-CCT7-1	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,343,081-149,343,151			Contained	ISCA-26906
FCGR1CP	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,369,294-149,378,303		601503	Contained	ISCA-4989
HIST2H2BB	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,398,799-149,399,179			Contained	ISCA-849
HIST2H3PS2	N/A	N/A	Awaiting Review	chr1:149,400,086-149,400,542	0.136		Contained	ISCA-23390

Figura 14: Los genes involucrados en la región de estudio, no tienen evidencia suficiente de ser sensibles a la dosis (ni triplosensibilidad, ni haploinsuficiencia)



Links

[ClinGen Curation Home Page](#)

[ClinGen Home Page](#)

[Help with this site](#)

[FAQ](#)

[Contact Us](#)

[Provide Feedback](#)

Location Search Results

Submitted location: chr1:148,555,450-149,660,970

"N/A" indicates that this gene has not yet been evaluated

Gene Issues (47)		Region Issues (1)						
Location search results								
Region Name	Haploinsufficiency score	Triplosensitivity score	Curation Status	Region Location (GRCh37)	ExAC pLI	OMIM	Relationship to Submitted Location	ISCA ID
1q21.2 region (polymorphic region)	40: Dosage sensitivity unlikely	40: Dosage sensitivity unlikely	Complete	chr1:148,867,551-149,768,855			Overlap	ISCA-37469

Figura 15: La región en estudio tiene la región 1q21.2 clasificada como una variante poligénica y tampoco tiene evidencia suficiente que sea haploinsuficiente o triplosensible.

Herencia

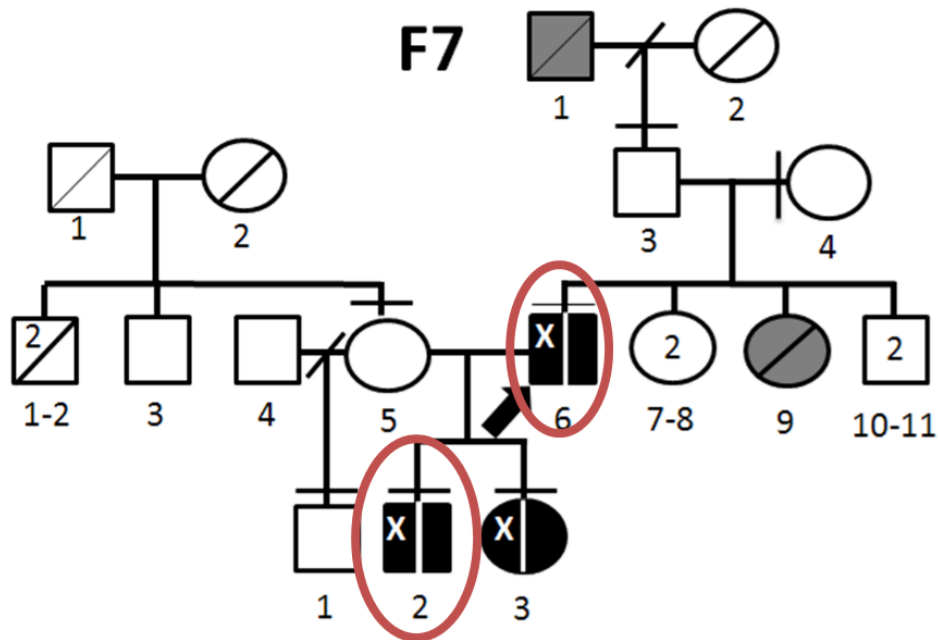


Figura 16: Observamos en rojo los integrantes que acarrean la variante en estudio. Al analizar la genealogía observamos una transmisión muy probablemente autosómica dominante.

CNV Interpretation Scoring Rubric: Copy Number GAIN

Full descriptions of each evidence category, including caveats to consider while scoring and illustrative examples, are provided in [Supplemental Material 1 \[Word Document\]](#), published in the *ACMG Technical Standards*. Also visit the [CNV Web Series page](#) to access slides, webinars, examples, and FAQs.

Section 1: Initial Assessment of Genomic Content				
Evidence Type	Evidence	Suggested points	Max Score	Points Given
Copy Number Gain Content (For intragenic variants, use section 2f)	<input checked="" type="checkbox"/> 1A. Contains protein-coding or other known functionally important elements	0 (Continue Evaluation)	0	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/> 1B. Does NOT contain protein-coding or any known functionally important elements	-0.60	-0.60	
Section 2: Overlap with Established Triplosensitive (TS), Haploinsufficient (HI), or Benign Genes or Genomic Regions <i>Skip to Section 3 if the copy number gain does not overlap these types of genes/regions</i>				
Overlap with ESTABLISHED TS genes or genomic regions	<input type="checkbox"/> 2A. Complete overlap; the TS gene or minimal critical region is fully contained within the observed copy number gain	1	1	Assigned points: 0
	<input checked="" type="checkbox"/> 2B. Partial overlap of an established TS region	0 (Continue Evaluation)	0	Assigned points: 0
	<ul style="list-style-type: none"> The observed CNV does NOT contain the known causative gene or critical region for this established TS genomic region OR Unclear if the known causative gene or critical region is affected OR No specific causative gene or critical region has been established for this TS genomic region 			
	<input type="checkbox"/> 2C. Identical in gene content to the established benign copy number gain	-1	-1	Assigned points: 0
<input type="checkbox"/> 2D. Smaller than established benign copy number gain, breakpoint(s) does not interrupt protein-coding genes	-1	-1	Assigned points: 0	

Figura 17: Utilizamos el calculador para las CNVs de tipo ganancia, ya que es la que corresponde para analizar nuestra variante en estudio. Se muestran los puntajes y categorías consideradas según corresponden a las características de nuestra variante en estudio.

Individual case evidence - Non-Segregations	<input type="checkbox"/>	4I. Variant is NOT found in another individual in the proband's family AFFECTED with a consistent, specific, well-defined phenotype (no known phenocopies)	-0.45 points per family (Range: 0 to -0.45)	-0.90 (Total)	Assigned points: 0
	<input checked="" type="checkbox"/>	4J. Variant IS found in another individual in the proband's family UNAFFECTED with the specific, well-defined phenotype observed in the proband	-0.30 points per family (Range: 0 to -0.30)	-0.90 (Total)	Assigned points: -0.3
	<input type="checkbox"/>	4K. Variant IS found in another individual in the proband's family UNAFFECTED with the non-specific phenotype observed in the proband	-0.15 points per family (Range: 0 to -0.15)	-0.30 (Total)	Assigned points: 0
Case-Control and Population Evidence	<input type="checkbox"/>	4L. Statistically significant increase amongst observations in cases (with a consistent, specific, well-defined phenotype) compared to controls	0.45 per study (Range: 0 to 0.45 per study)	0.45 (total)	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/>	4M. Statistically significant increase amongst observations in cases (with a consistent, non-specific phenotype or unknown phenotype) compared to controls	0.30 per study (Range: 0 to 0.30 per study)	0.45 (total)	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/>	4N. No statistically significant difference between observations in cases and controls	-0.90 per study (Range: 0 to -0.90 per study)	-0.90 (total)	Assigned points: 0
	<input checked="" type="checkbox"/>	4O. Overlap with common population variation	-1.00 per study (Range: 0 to -1.00 per study)	-1.00 (total)	Assigned points: -1
Section 5: Evaluation of Inheritance Patterns/Family History for Patient Being Studied					
Observed copy number gain is DE NOVO	<input type="checkbox"/>	5A. Use appropriate category from de novo scoring section in Section 4.	Use de novo scoring categories from Section 4 (4A-4D) to determine score.	0.45	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/>	5B. Patient with a specific, well-defined phenotype and no family history. Copy number gain is inherited from an apparently unaffected parent.	-0.30 (Range: 0 to -0.45)	-0.45	Assigned points: 0
Observed copy number gain is INHERITED	<input type="checkbox"/>	5C. Patient with non-specific phenotype and no family history. Copy number gain is inherited from an apparently unaffected parent.	-0.15 (Range: 0 to -0.30)	-0.30	Assigned points: 0
	<input checked="" type="checkbox"/>	5D. CNV segregates with consistent phenotype observed in the patient's family	Use segregation scoring categories from in Section 4 (4F-4H) to determine score.	0.45	Assigned points: 0.15

Figura 18: Se muestran los puntajes y categorías consideradas según corresponden a las características de nuestra variante en estudio.

Section 5: Evaluation of Inheritance Patterns/Family History for Patient Being Studied				
Observed copy number gain is DE NOVO	<input type="checkbox"/> 5A. Use appropriate category from de novo scoring section in Section 4.	Use de novo scoring categories from Section 4 (4A-4D) to determine score.	0.45	Assigned points: 0
Observed copy number gain is INHERITED	<input type="checkbox"/> 5B. Patient with a specific, well-defined phenotype and no family history. Copy number gain is inherited from an apparently unaffected parent.		-0.30 (Range: 0 to -0.45)	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/> 5C. Patient with non-specific phenotype and no family history. Copy number gain is inherited from an apparently unaffected parent.		-0.15 (Range: 0 to -0.30)	Assigned points: 0
	<input checked="" type="checkbox"/> 5D. CNV segregates with consistent phenotype observed in the patient's family	Use segregation scoring categories from in Section 4 (4F-4H) to determine score.	0.45	Assigned points: 0.15
Observed copy number gain – Non-SEGREGATIONS	<input type="checkbox"/> 5E. Use appropriate category from non-segregation section in Section 4.	Use non-segregation scoring categories from Section 4 (4I-4K) to determine score.	-0.45	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/> 5F. Inheritance information is unavailable or uninformative		0	
	<input type="checkbox"/> 5G. Inheritance information is unavailable or uninformative. The patient phenotype is non-specific, but is consistent with what has been described in similar cases.		0.10 (Range: 0 to 0.15)	Assigned points: 0
	<input type="checkbox"/> 5H. Inheritance information is unavailable or uninformative. The patient phenotype is highly specific and consistent with what has been described in similar cases.		0.15 (Range: 0 to 0.30)	Assigned points: 0

Benign Total score: -1.15

Figura 19: Se muestra el puntaje final de -1.15 y la clasificación clínica como benigna para nuestra variante en estudio.

3.3.8. Análisis estadístico general

Utilizamos el software SPSS v.23.0 para coleccionar los datos en una base de datos, así como para el análisis estadístico de los mismos. Realizamos un análisis descriptivo de los datos clínicos y demográficos (media, mediana, desviación estándar, rango) para variables cuantitativas y comparaciones de frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Las pruebas estadísticas fueron chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher para frecuencias, prueba *t* o prueba de Mann-Whitney para variables continuas, y regresión logística binaria para cálculos de *odds ratio* para análisis de asociación. Establecimos la significancia estadística con valor $p < 0.05$ para todas las pruebas.

Capítulo 4

Resultados

4.0.1. Datos clínicos

Estudiamos 25 familias con ELTM, 61 sujetos con diagnóstico de ELTM y 31 familiares de primer grado no afectados (principalmente padres o hermanos). Los sujetos afectados tuvieron una edad promedio al momento del estudio de 26.3 ± 15.9 años (rango = 7-71). La edad promedio de inicio de crisis epilépticas fue 7 ± 3.7 años (rango = 0.16 - 16, ver Tabla 1).

En el 98 % de los casos se observó actividad anormal interictal como puntas y/o actividad lenta focal en regiones temporales y frontotemporales en el EEG . Sólo un caso no se registró actividad anormal en tres EEG seriados interictales, sin embargo, el diagnóstico de ELTM se confirmó basado en la historia clínica y la mejoría con un tratamiento antiepiléptico. Se sabe que el diagnóstico de la ELTM es principalmente clínico y en la literatura se describe un 50 % de EEG interictales con actividad anormal^(3,49).

En la IRM de cráneo simple se observaron alteraciones morfológicas en hipocampo, compatibles con EH en 15 % e HH en el 10 % de los casos. En el 75 % restante de las IRM de cráneo, no se observaron alteraciones estructurales (ver Tabla 1).

El tipo de crisis más frecuente fue la combinación de crisis focales sin y con pérdida de la conciencia (41 %). En segundo lugar la combinación de crisis focales con y sin pérdida de la conciencia con propagación tónico-clónica bilateral (33 %) y finalmente la presentación de sólo crisis focales sin pérdida de la conciencia en 26 % de los casos (ver Tabla 1).

Con respecto a las crisis focales sin pérdida de la conciencia, los *déjà-vu* fueron las crisis psíquicas más comunes (56 %), las alucinaciones visuales complejas fueron las crisis sensoriales más frecuentes (41 %) y la sensación epigástrica ascendente fue el tipo de crisis autónoma

Tabla 1: Datos Clínicos de 25 familias con ELTM acorde al patrón de herencia.

DATOS CLÍNICOS	Total	Patrón AD	Patrón AR	Valor-p
	Familias (25) Afectados (61)	Familias (17) Afectados (45)	Familias AR (8) Afectados (16)	
Género: n (%)				
– Mujer	31 (51)	24 (53.3)	6 (37.5)	0.3844
– Hombre	30 (49)	21 (46.67)	10 (62.5)	
Edad (años)				
– Media \pm S.D.	26.3 \pm 15.9	27.9 \pm 17.5	21.5 \pm 8.8	0.083
– Mediana	23	25	21.5	
– Rango	7 - 71	7-71	9-36	
Edad de inicio crisis (años)				
– Media \pm S.D.	7 \pm 3.7	5.9 \pm 3.1	9.9 \pm 4	0.0001*
– Mediana	6	5	9	
– Rango	0.16 - 16	(0.16 - 14)	(3-16)	
Tiempo de evolución (años)				
– Media \pm S.D.	19.2 \pm 16.2	22 \pm 17.5	11.7 \pm 8.4	0.014*
– Mediana	13	20	10	
– Rango	1 - 67	(1-67)	(1-30)	
EEG: Frecuencia (%)				
– Anormal	60 (98.4)	44 (97.7)	16 (100)	1
– Normal	1 (1.6)	1 (2.2)	0	
Alteraciones estructurales IRM				
– Ninguna	46 (75.4)	33 (73.33)	13 (81.25)	0.7381
– Esclerosis	9 (14.7)	8 (17.78)	1 (6.25)	
– Hipotrófia	6 (9.8)	4 (8.89)	2 (12.5)	
Tipo de crisis: Frecuencia (%)				
– Focal (<i>S</i>)	16 (26.2)	10 (22.22)	6 (37.5)	0.3217
– Focal (<i>S, C</i>)	25 (41)	18 (40)	3 (18.75)	
– Focal (<i>S, G</i>)	6 (9.8)	7 (15.56)	0	
– Focal (<i>S, C, G</i>)	14 (23)	10(22.22)	7 (43.75)	

(*S*): Sin pérdida de consciencia, (*C*): Con pérdida de consciencia, (*G*): Que generaliza
 * p < 0.05, prueba exacta de Fisher para variables cualitativas, t-student para variables cuantitativas.

Tabla 2: Frecuencia de crisis y comorbilidades en pacientes con ELTM. (n=61).

Síntomas	Frecuencia ^a n (%)
MOTORES	
Focales	
– Arresto conductual	37 (60.7)
– Automatismos de comportamiento	11 (18)
– Automatismos manuales	9 (14.7)
– Actividad clónica	4 (6.5)
– Automatismos orales	4 (6.5)
– Desviación de la cabeza u ojos	2 (3.3)
Generalizados	
– Crisis tónico-clónicas	22 (36)
– Crisis atónicas	2 (3.3)
NO MOTORES	
Sentidos especiales	
– Visual (complejas)	25 (40.9)
– Auditivo (complejas)	7 (11.5)
– Mareo	8 (13.1)
– Olfatorio	5 (8.2)
– Parestesias	5 (8.2)
Autonómicos	
– Visceral/epigástrico	22 (36.1)
– Cefalea	14 (23)
– Sudoración / rubor / palidez	2 (3.3)
– Hiperventilación/disnea	2 (3.3)
Psíquicos	
– Déjà-vu	34 (55.7)
– Derealización/Despersonalización	7 (11.5)
– Jamais-vu	5 (8.2)
Emocionales	
– Terrores nocturnos	14 (22)
– Pánico	11 (18)
– Ansiedad	8 (13.1)
– Angustia	1 (1.6)
COMORBILIDADES	
Emocionales	
– Inestabilidad emocional	22 (36)
– Irritabilidad/enojo	9 (14.8)
– Personalidad ansiosa	8 (13.1)
– Tristeza	6 (9.8)
Cognitivas	
– Queja subjetiva de memoria	15 (24.6)
– Bajo rendimiento escolar	7 (11.5)

a. Los pacientes pueden presentar varios síntomas simultáneamente (los totales suman más de 61).

más recurrente (36 %), ver Tabla 2.

4.0.2. Patrón de herencia

De las 25 familias estudiadas, 17 mostraron un patrón de herencia AD (68 %) con 45 miembros epilépticos, 8 familias presentaron un patrón de herencia AR (32 %) con 16 miembros afectados (considerando solo la transmisión ELTM, que es el fenotipo de nuestro interés), ver Figura 20 y 21. Cada familia tuvo en promedio tres miembros afectados con ELTM, con un mínimo de dos y un máximo de 6.

Cuando consideramos a los familiares con otros tipos de epilepsia y casos con antecedentes de crisis no clasificadas, observamos familias que, a pesar de cumplir con los criterios mínimos para ser clasificadas como AD o AR cuando se consideran solo los miembros afectados con ELTM, también podrían clasificarse con otros patrones de herencia. Por ejemplo: encontramos familias donde había miembros afectados con otro tipo de epilepsia confirmada (Familias 14 y 25) o con antecedentes de crisis espontáneas tónico-clónicas en diferentes generaciones al caso índice (Familia 8), tales casos sugieren un patrón de herencia complejo. También observamos en la familia 27, donde hay medios hermanos (varones) afectados con ELTM con padres aparentemente no afectados; en esta familia, la madre es el progenitor compartido, lo que podría sugerir que la herencia está relacionada con el cromosoma “X”. Teniendo en cuenta estas posibilidades calculamos la agregación familiar, obteniendo de 3 a 16.5 veces mayor probabilidad de presentar ELTM en familias con otros integrantes afectados con la misma enfermedad (ver tabla suplementaria 9).

4.0.3. Diagnósticos previos y motivos de consulta a la clínica de epilepsia

La mayoría de los miembros afectados (66 %) no fueron diagnosticados con ELTM antes de ingresar en el presente estudio. El resto de los casos fueron diagnosticados con diferentes enfermedades, pero no ELTM, por ejemplo: epilepsia generalizada (11 %), depresión / ansiedad (8 %), migraña (7 %) , trastornos del aprendizaje (3 %) y trastorno por déficit de atención (3 %) u otros trastornos psiquiátricos (2 %). Todos estos diagnósticos fueron realizados por neurólogos, pedagogos, psiquiatras, psicólogos, docentes, entre otros, ver figura 22.

Por lo tanto, los principales motivos de consulta en la clínica de epilepsia fueron crisis motoras tónico clónicas generalizadas (42 %), cefalea (8 %), bajo rendimiento académico

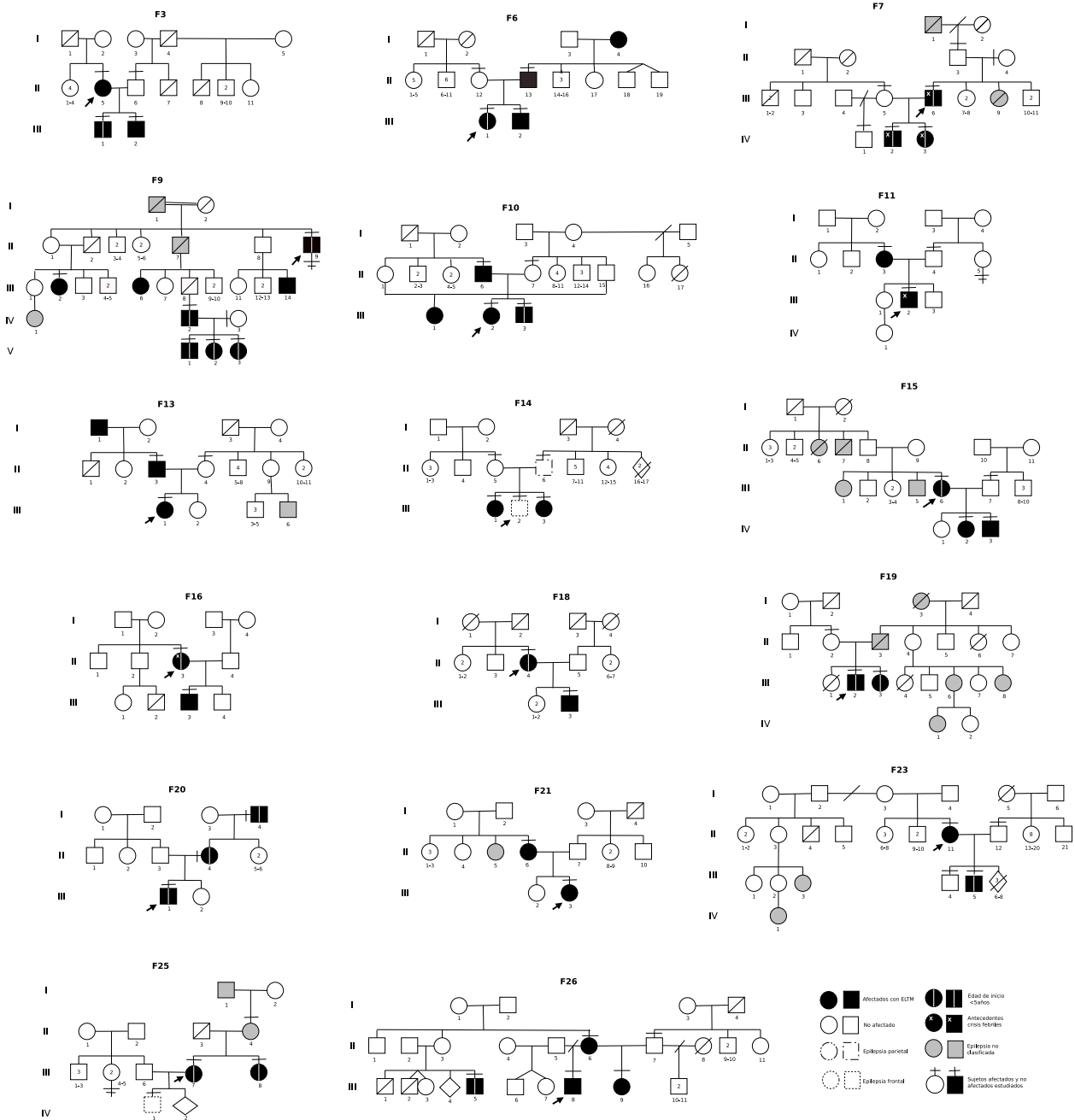


Figura 20: Familias con ELTM herencia autosómico dominante

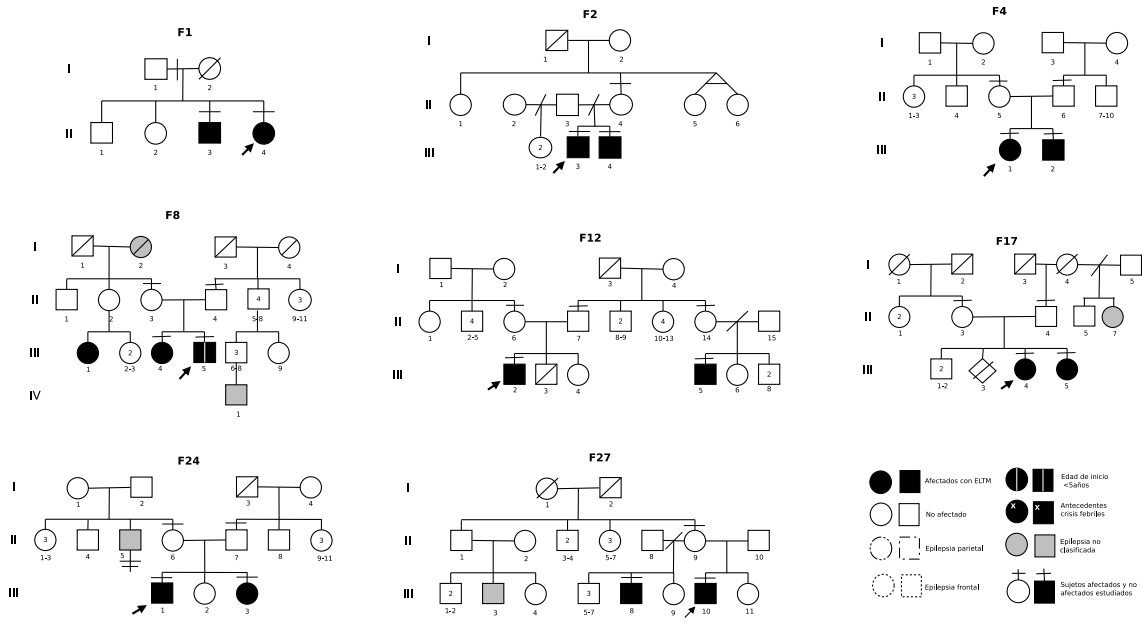


Figura 21: Familias con ELTM herencia autosómico recesivo

(8%), problemas subjetivos de memoria (8%) y otros síntomas sensoriales o emocionales (42%). Algunos de los familiares del caso índice (padres o hermanos principalmente) acudieron a consulta una vez que sus familiares fueron diagnosticados con ELTM, ya que presentaban síntomas similares.

4.0.4. Evolución

Con respecto al tratamiento farmacológico con AE, cuarenta y siete pacientes (77%) tomaron un solo medicamento, diez (16%) tomaron dos medicamentos y cuatro (7%) no tomaron AED cuando ingresaron al estudio. Los AE más frecuentes fueron Oxcarbazepina y Levetiracetam (datos no mostrados). Después de dos años y medio de seguimiento; dieciséis pacientes (26%) fueron dados de alta libres de crisis y sin AED. Veintitrés pacientes (38%) tienen control de crisis pero aún toman AE, once (18%) ocasionalmente presentan algún tipo de convulsión focal residual y continúan con AED. Once pacientes (18%) no regresaron a seguimiento. Por otro lado, sólo un paciente se sometió a lobectomía temporal anterior izquierda y se encuentra libre de crisis y sin AE.

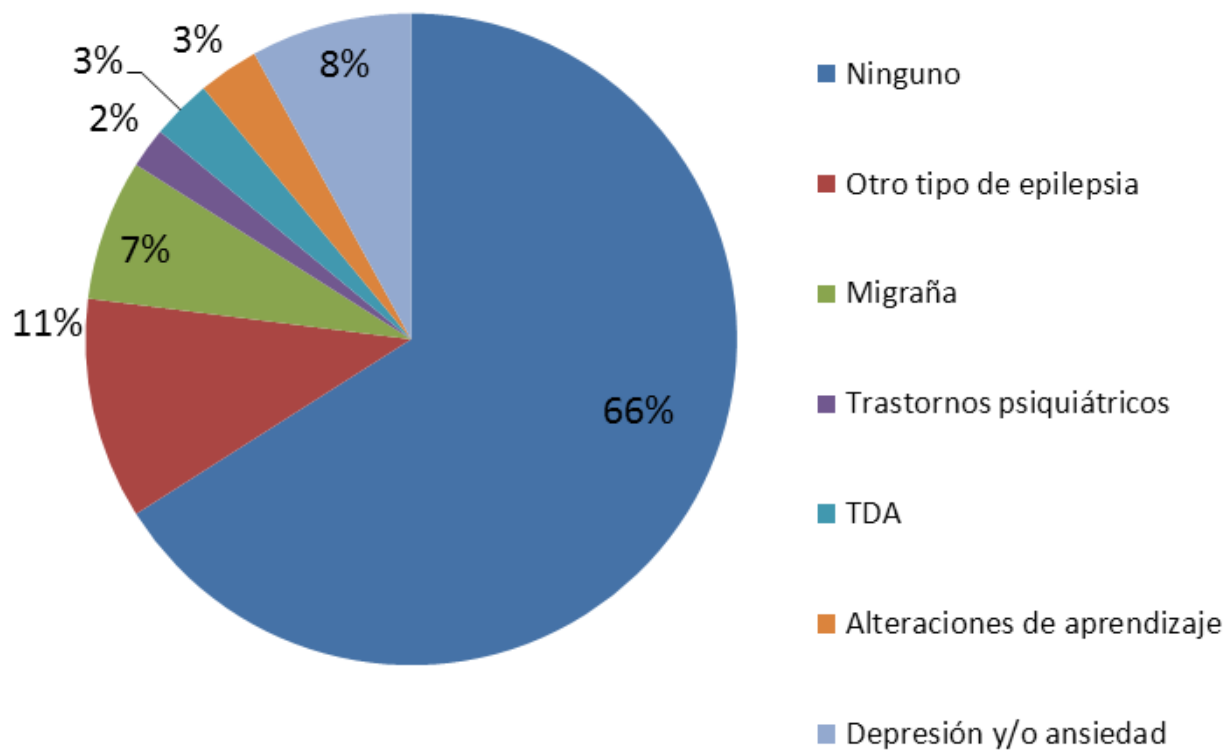


Figura 22: Proporción de pacientes con diagnóstico diferente al ELTM durante el reclutamiento, es relevante notar que el 66 % de los casos no tenían ningún diagnóstico previo a este estudio. Los datos se obtuvieron de la entrevista clínica de los 61 miembros afectados con ELTMF.

4.1. Características clínicas y patrón de herencia

4.1.1. Edad de inicio de las crisis

Observamos que aproximadamente la mitad (51,1 %) de los pacientes con un patrón de herencia AD presentaron las crisis en los primeros 5 años de edad. En contraste, casi todos los casos (93,8 %) con un patrón AR comenzaron las crisis después de los 6 años de edad ($p = 0.002$, prueba de chi-cuadrada, ver figura 23).

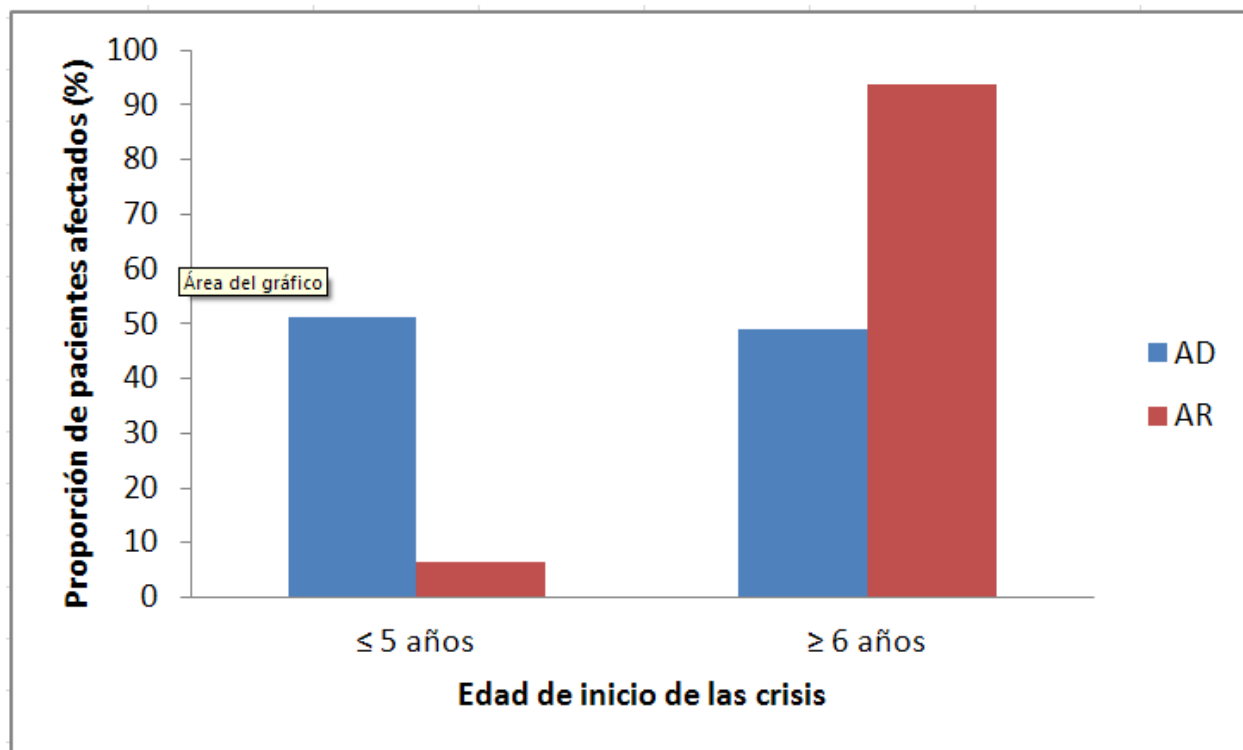


Figura 23: Distribución de los miembros afectados con patrón de herencia autosómico dominante (AD) y recesivo (AR) en la ELTMF según la edad de inicio de las crisis. Hay una diferencia estadística en la edad de inicio de las crisis entre familias con patrones de herencia a AD versus las AR ($n = 61$, $p = 0,002$, prueba de chi-cuadrado).

Por lo tanto, cuando un paciente con ELTMF presenta crisis espontáneas a una edad mayor o igual a 5 años, la probabilidad de tener un patrón de herencia AD es de 16 veces mayor que un patrón AR (OR=15.7, IC 95 % =1.9-128.9; $p=0.01$, prueba de Wald).

La relación anterior se mantiene al analizar la edad de inicio de las familias individuales. Encontramos que el 76.5 % y el 12.5 % de las familias con patrones de AD y AR, respecti-

vamente, tienen al menos un miembro afectado con una edad de inicio de las crisis en los primeros 5 años ($p=0.002$ prueba de χ^2).

4.1.2. Tipo de crisis

En este estudio, la frecuencia y el tamaño de la asociación de las crisis focales sin pérdida de la consciencia como déjà-vu, fueron más altas en el patrón AD en comparación con el patrón AR (64.4 % versus 31.3 %, $p=0.021$, prueba de chi cuadrada; OR=3.9, IC 95 % =1.1-13.5; $p = 0.026$, prueba de Wald) ver tabla suplementaria 3.

Para confirmar las observaciones anteriores, analizamos las características clínicas por familias. Observamos que mientras el 94 % de las familias con patrón de AD tenían al menos un miembro afectado que presentaba déjà-vu, solo el 38 % de las familias con patrón AR tenían un miembro con este tipo de crisis ($p=0.005$ prueba exacta de Fisher). Los resultados indican que el déjà-vu está altamente asociado a la enfermedad dominante y no se deben a una segregación aleatoria dentro de las familias. También observamos que cinco pacientes (8 %) refirieron antecedentes de crisis febriles durante la infancia y todos presentaron un patrón de herencia AD (datos no mostrados).

4.1.3. Comorbilidades

Como era de esperar, las comorbilidades más frecuentes en pacientes con MTLE se asociaron con problemas emocionales y cognitivos. La inestabilidad emocional (36 %) y la irritabilidad/ira (15 %) fueron las alteraciones emocionales más comunes. Con respecto a los problemas cognitivos, el aspecto más frecuente fue la queja subjetiva de memoria, en el 25 % de los casos, ver figura 24.

Cuando asociamos las comorbilidades emocionales con los patrones de herencia, observamos que hay un predominio de comorbilidades emocionales del patrón AD sobre el patrón AR. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (44.4 % vs 12.5 %, $p=0.03$, prueba exacta de Fisher). Es de destacar que la inestabilidad emocional (58.3 % vs 21.6 %, $p=0.005$, prueba exacta de Fisher) y la irritabilidad y/o ira (29.2 % vs 5.4 %, $p=0.02$, prueba exacta de Fisher) son más frecuentes en pacientes con edad de inicio de crisis durante los primeros 5 años 4. También notamos que los pacientes de familias con patrón AD tenían una probabilidad de presentar problemas emocionales 5.6 veces más que aquellos con un patrón de herencia AR (OR=5.6, IC = 1.1-27.5; $p=0.03$, prueba de Wald). Sobre las comorbilidades

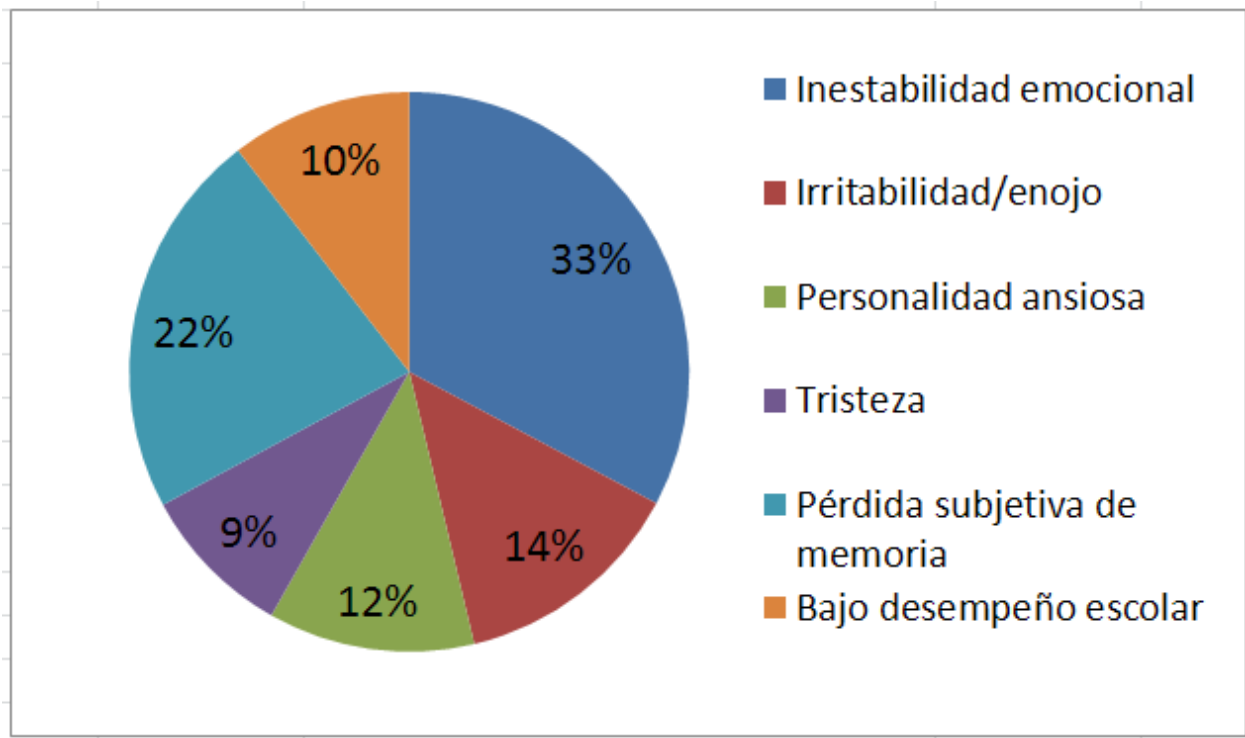


Figura 24: Proporción (%) de las principales comorbilidades identificadas en miembros afectados con ELTMF, n = 61.

cognitivas, observamos que la queja de memoria subjetiva también fue mayor en los pacientes con patrón de herencia AD que aquellos con patrón AR (31.1 % vs 6.2 % respectivamente); sin embargo, esta diferencia no alcanzó el nivel de significancia ($p=0.08$, prueba chi-cuadrada).

4.2. Resultados de CNVs

4.2.1. Generalidades

Analizamos un total de 101 microarreglos Cytoscan HD: 92 con ADN proveniente de linfocitos y 9 con ADN de células epiteliales de mucosa de carrillo bucal (para comprobar la presencia de la variante mosaico 1p36.33).

- 25/25 familias exploradas
- 61/61 (sujetos afectados)
- 31/31 (sujetos no afectados)

El análisis informático se llevó a cabo mediante el software Chromosome Array Suite (ChAS) v4.0. Las CNVs analizadas fueron obtenidas con el filtro High Density (para CNVs loss y gain)

- Mayor o igual a 50 marcadores
- Más de 100 Kb de tamaño.

Identificamos un total 719 CNVs, de las cuales 495 (69 %) corresponden a ganancias, 189 (26 %) a pérdidas, 32 (4.5 %) a ganancias mosaico y sólo 3 (0.4 %) corresponden a pérdidas mosaico.

De las 719 totales, 208 fueron distintas: 64 (30.8 %) no tuvieron genes involucrados en la región, 104 (50 %) tuvieron un tamaño menor a 500kb, 10 (4.8 %) mayor a 500Kb pero <1Mb y 30 (14.4 %) mayor a 1 Mb. La finalidad de hacer estos tres grupos es para poder comenzar el análisis detallado de las variantes, ya que según la ACMG y ClinGen ⁽⁷⁾, las CNVs patogénicas tienen un tamaño mayor a 1Mb.

Después de estudiar a las variantes basados en el algoritmo de clasificación de CNVs, acorde a las recomendaciones de la ACMG y ClinGen⁽⁷⁾ (ver métodos), encontramos que el 64 % de las CNVs se clasificaron como benignas, 33.7 % como inciertas y 1.7 % como probablemente benignas.

Sin embargo, al analizar la diferencia de frecuencia de las variantes entre los integrantes no afectados y afectados con ELTM, encontramos que existe una diferencia estadística, con una mayor frecuencia de variantes de tipo ganancia mosaico 30 (6.2%) en los afectados contra 2 (0.8%) en los no afectados, para la prueba de χ^2 ($p=0.0009$). La región mosaico que destaca es una ganancia de 2.2 a 2.3 número de copias localizada en Chr1p36.33, con una región común mínima (RM) de 2.7Mb de tamaño y comprende 87 genes de los cuales 50 son OMIM (ver figura 25). Esta CNVs se presentó en 7 miembros afectados de 4 familias diferentes (II-13, III-2 en la familia 6, III-6, IV-1 Y IV-3 en la familia 7, III-2 en la familia 9 y II-6 de la familia 21). Es interesante observar que en la familia 7 todos los integrantes afectados acarrean la alteración y en los integrantes sanos estudiados (III-5 y IV-1) está ausente. Además también es relevante que las familias mencionadas en donde se detectó la variante tienen un patrón de herencia AD.

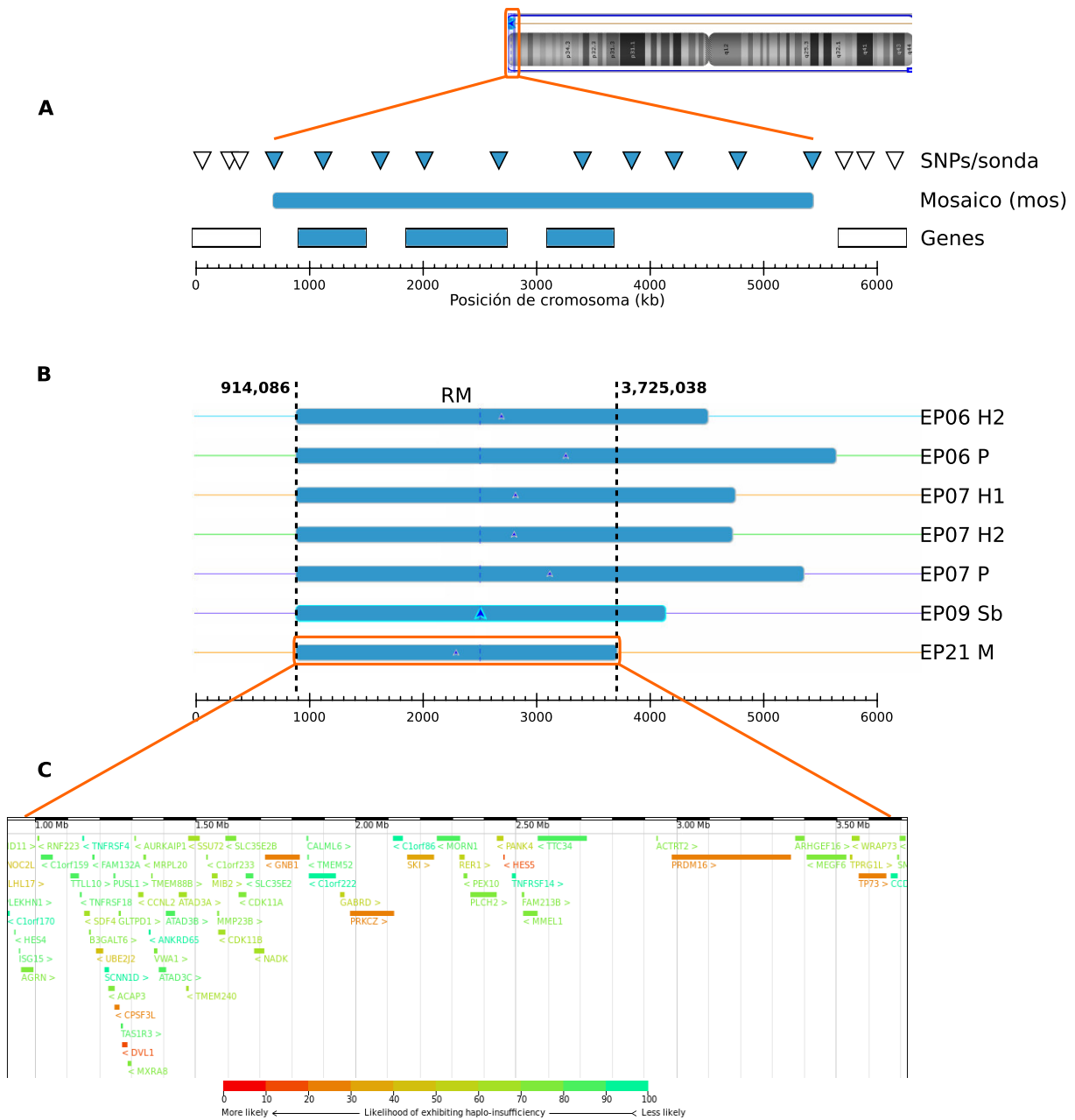


Figura 25: Ganancia mosaico en el Chr1p36.33, localización de la RM y genes involucrados. A. Se observa la localización de la variante en el Chr1: 914,086-3,725,038, así como los marcadores SNP y genes que involucra. B. Identificación de las coordenadas de la RM en los afectados con la variante. C. Localización y genes involucrados en la RM.

Después de una revisión sobre las funciones, índice de haploinsuficiencia (IH), expresión en cerebro, y por su participación en procesos relacionados con el neurodesarrollo de los

genes involucrados en la CNV mosaico, seleccionamos algunos candidatos que podrían tener alguna participación en el proceso de epileptogénesis.

- **DVL1**(Proteína de Polaridad de Segmento 1) IH=15.74 %: es gen que codifica para una fosfoproteína citoplásmica que regula la proliferación celular, actuando como una molécula transdutora para procesos de desarrollo, incluyendo segmentación y especificación de neuroblastos. Participa en la señalización de Wnt por unión a la C-terminal citoplasmática de los miembros de la familia frizzled y la vía de transducción de señal de Wnt a efectores río abajo. DVL1 y PAK1 forman un complejo ternario con MUSK que es importante para MUSK-dependiente de la regulación del receptor de ACh durante la agrupación y formación de la unión neuromuscular⁽⁵⁰⁾. Involucrado en procesos biológicos como guía y extensión del axón, morfogénesis de espinas dendríticas, desarrollo de tubo neural, regulación positiva de localización de proteínas presinápticas⁽⁵¹⁾.
- **GABRD** (Receptor de GABA A subunidad delta) IH=59.28 %: El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro de los mamíferos, actúa en los receptores GABA-A, que son canales de cloro activados por el ligando. El receptor GABA-A es generalmente pentamérico y hay cinco tipos de subunidades: alfa, beta, gamma, delta y rho. Este gen codifica la subunidad delta. Las mutaciones en este gen se han asociado con la susceptibilidad a la epilepsia generalizada y crisis febriles. Alternativamente se han descrito variantes transcripcionales para este gen, pero su validez biológica no se ha determinado aún. -Participa en procesos biológicos como transducción de señal y en la transmisión de la sinápsis química^(50,51).
- **GNB1** (Proteína G sub beta 1) IH=22.39 %: Las proteínas de unión a nucleótidos de guanina (proteínas G) tienen función como un modulador o transductor en diversos sistemas de señalización transmembrana. Las cadenas beta y gamma son necesarias para la actividad de la GTPasa, para el reemplazo del GDP por GTP, y para la interacción proteína-efector G⁽⁵⁰⁾. Está involucrado en procesos biológicos como en la vía de señalización del receptor de dopamina activadora de adenilato ciclasa, respuesta celular a la hipoxia, estimulación de catecolaminas y modulación de la vía de calcio⁽⁵¹⁾.
- **SKI** (proto-oncogen) IH=34.03 %: Este gen codifica a el homólogo de la proteína proto-oncogén nuclear del oncogén viral del sarcoma aviar (v-ski). Funciona como un represor de la señalización TGF-beta, y puede jugar un papel en el desarrollo del tubo neural y

la diferenciación muscular⁽⁵⁰⁾. Involucrado en procesos de proliferación celular, procesos de mielinización periférica, proliferación negativa de las células de schwann, desarrollo neuronal y del tubo neural⁽⁵¹⁾.

- **TP73** (Proteína tumoral 73) IH=25.95%: Participa en la respuesta apoptótica al daño del ADN. Las isoformas que contienen el dominio de transactivación son pro-apoptóticas, las isoformas que carecen del dominio son anti-apoptóticas bloquean la función de p53 y las isoformas p73 de transactivación. Puede ser una proteína supresora de tumores, pero también se ha relacionado con el desarrollo de neuroblastomas⁽⁵⁰⁾. Participa en la regulación negativa de la apoptosis en neuronas, regulación negativa de diferenciación neuronal y regulación positiva en la proliferación de oligodendrocitos⁽⁵¹⁾.

Sin embargo, con la evidencia publicada actualmente es una variante que se clasificó como incierta (ver tabla suplementaria: 5) y por el momento no la podemos asociar como una variante involucrada en la etiología de la ELTM familiar.

Capítulo 5

Discusión

Encontramos que la edad de inicio promedio de las crisis en nuestros pacientes es menor a la reportada en otros estudios sobre ELTM^(2,3,26,27,52-54). Sin embargo, nuestros hallazgos coinciden con otros trabajos en donde la edad promedio de inicio de las crisis epilépticas inician durante la infancia⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾, lo cual indica que la edad de inicio de las crisis es una variable importante a considerar en el interrogatorio clínico para un adecuado diagnóstico y qué además está puede ser menor a la reportada comúnmente. También encontramos que una edad de inicio de las crisis menor se asocia con el patrón de herencia AD. Creemos que estas diferencias pueden deberse al interrogatorio durante la realización de la historia clínica de epilepsia, en el cual consideramos a las crisis focales como las psíquicas, sensoriales, emocionales y autonómicas; que en muchas ocasiones los pacientes no reconocen como crisis. Cuando la historia clínica es realizada por un especialista en epilepsia y se indaga en la presencia de los diferentes tipos de crisis focales sin alteración de la consciencia (como en este estudio), los pacientes refirieron presentarlas desde la infancia.

Existe evidencia de estudios en pacientes con ELTM que describen una asociación entre la edad de inicio y características clínicas específicas, cuando se divide la muestra por edad de inicio de las crisis en temprana y tardía^(52,54,55,57-60). Por ejemplo, Villanueva y cols. (2005)⁽⁵⁷⁾, en un estudio de pacientes con ELT, reportaron que el grupo con edad de inicio de las crisis temprana (<17 años) presentaba una mayor frecuencia de esclerosis y auras del hipocampo (principalmente sensación epigástrica) que los pacientes que comenzaron las crisis después de los 18 años. Hlobil y cols (2008)⁽⁵⁸⁾ estudiaron pacientes con ELTM y encontraron que hay una asociación entre la esclerosis del hipocampo derecho y una edad de inicio de las crisis <6 años, como un importante predictor para alteraciones en reconocimiento de la

expresión facial que representa miedo. Por otro lado, existe evidencia de que el inicio de las crisis a una edad más tardía predice buenos resultados en el control de las crisis⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, en nuestra muestra no encontramos diferencia estadística significativa entre la edad de inicio de las crisis y la presencia de EH o HH, tampoco encontramos ninguna relación con farmacoresistencia. Por lo anterior, podemos pensar que la edad de inicio de las crisis podría condicionar diferentes características clínicas y semiológicas específicas en pacientes con ELTM⁽⁵⁷⁾, aún dentro de la misma enfermedad⁽⁶⁰⁾.

Ellis y cols. (2019)⁽⁶¹⁾ informaron que la edad de inicio de las crisis tiende a agruparse dentro de las familias. Estudiaron a 303 familias con 1120 afectados con diferentes tipos de epilepsia, tanto de inicio focal como generalizado. Observaron que las familias con epilepsia generalizada presentaron una edad media de inicio de las crisis de 9.5 años, y de 13.8 años en las familias con epilepsia focal. Los autores concluyeron que la edad de inicio de las crisis puede estar determinada por factores genéticos, aún desconocidos, y que estos factores pueden ser diferentes a los que conducen al desarrollo de la epilepsia *per se*. En el presente estudio, sólo consideramos familias con ELTM y eso nos permitió identificar que incluso familias con el mismo tipo de epilepsia, y a pesar de su heterogeneidad clínica, la edad de inicio de las crisis tiende a ser similar entre los miembros afectados de la misma familia. En nuestra muestra no encontramos una agrupación clara de una edad de inicio temprana (antes de los 6 años) en las familias. Sin embargo, pudimos observar que 5/6 en la familia 9, 2/4 en la familia 25 y todos los miembros afectados estudiados en las familias 7 y 9 todos, refirieron una edad de inicio de las crisis a los 6 años de edad o antes. Tal vez se necesite un tamaño de muestra mayor se pueda confirmar o descartar esta observación.

En cuanto al alto porcentaje de EEG anormal en nuestro estudio lo atribuimos a que tuvimos especial cuidado en la preparación de los pacientes antes del estudio así como la correcta colocación de electrodos de superficie y la supervisión en general de toda la técnica durante la realización del estudio. En ocasiones se realizaron 3 EEG seriados con una semana de diferencia, lo que pudo contribuir a un aumento en la frecuencia de EEG anormales en nuestra muestra. Sin embargo, nuestros hallazgos de IRM coinciden con lo descrito en la literatura, al tratarse de ELTMF en donde los factores genéticos de cualquier tipo (estructurales o no), son en gran medida responsables de la etiología de la enfermedad. Es por esta razón que encontrar un bajo porcentaje de pacientes en con alteraciones estructurales en los estudios de IRM de cráneo es esperado. Además, la etiología de la hipotrofia hipocampal o datos sugerentes de esclerosis hipocampal, aún son desconocidas, aunque existen algunos estudios

en los que asocian alteraciones genéticas con alteraciones estructurales como la esclerosis hipocampal⁽⁵⁶⁾.

Encontramos una mayor frecuencia de déjà-vu, miedo, alteraciones emocionales, una mayor frecuencia de control de crisis con un solo ASM y ausencia de alteraciones estructurales en la resonancia magnética, lo cual es consistente con el diagnóstico de ELTMF. Sin embargo, encontramos una mayor frecuencia de síntomas sensoriales (alucinaciones visuales y auditivas) en comparación con lo descrito previamente^(2,3,18,24-28). Tuvimos especial cuidado en diferenciar los síntomas sensoriales que pudieran originarse del lóbulo occipital (visuales) o temporal neocortical (auditivas) y las originadas en el lóbulo temporal mesial. Las alucinaciones de las estructuras temporales mesiales son más complejas: pueden ver personas o animales, escuchar voces (familiares para el paciente), entre otras; pero generalmente vienen acompañadas de un elemento emocional (miedo, tristeza o ansiedad)^(62,63). Creemos que la discordancia de la frecuencia de crisis focales sensoriales, se debe, al especial cuidado que tuvimos durante el interrogatorio al explorar dichos síntomas.

Con respecto a la segregación de la enfermedad, confirmamos una mayor frecuencia de familias con patrón de herencia AD que con AR en ELTMF; estos datos coinciden con estudios previos^(2,3,26,27,53). Sin embargo, identificamos dos familias (Fam 14 y 25) donde algunos miembros presentaron foco frontal o parietal además del temporal. Otras familias (7, 8, 9, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 24 y 27) tenían miembros con otros tipos de crisis, principalmente crisis tónico clónico generalizadas no clasificadas, lo que también sugiere un patrón de herencia complejo. Hallazgos similares fueron descritos por Crompton et al. (2010), quienes los clasificaron en cuatro modelos de arquitectura genética dominantes, considerando las familias afectadas solo con ELTM y las familias en las que los miembros se vieron afectados con otros tipos de crisis⁽²⁵⁾. Se ha descrito que la ELTMF tiene un patrón de herencia dominante complejo con penetrancia incompleta (60% a 80%) y, en una pequeña proporción, un patrón de herencia AR^(2,25). Por otro lado, Guipponi et al. (2015) informaron la posibilidad de la herencia ligada al cromosómico X en una familia con ELT; nosotros identificamos una familia con segregación de este tipo⁽⁶⁴⁾. Por lo tanto, la evidencia apunta que la ELTMF es un síndrome muy heterogéneo tanto en genotipo como en fenotipo. Por esta razón, y con fines estadísticos, decidimos clasificar el patrón de herencia como AD o AR en este estudio, considerando la segregación de únicamente los miembros afectados con ELTM. Considerando lo anterior, la ELTMF sugiere tener una herencia compleja como resultado de interacciones de factores genéticos y ambientales, que pueden tener una segregación familiar. Esta segregación

se explica por el hecho de que los miembros de una familia comparten en mayor proporción de información genética y factores ambientales específicos que individuos al azar de la población general. Por lo tanto, los parientes de un individuo afecto tienen una probabilidad mayor de estar expuestos a las mismas interacciones gen-gen y gen-ambiente que pudiesen estar involucradas en la etiología de la enfermedad. La variabilidad en el fenotipo en los parientes que comparten un genotipo que predispone a una enfermedad puede explicarse como que el individuo que no está afectado o no presenta el mismo fenotipo, no ha experimentado los demás factores (ambientales o factores aleatorios) necesarios para desencadenar el mismo proceso de enfermedad⁽⁸⁾.

Es interesante que además de la presencia de crisis epilépticas, las alteraciones cognitivas y emocionales fueron motivo suficiente para buscar ayuda médica. Sin embargo, los especialistas consultados frecuentemente confundieron el diagnóstico de ELTM y los pacientes fueron diagnosticados con otros padecimientos como migraña, TDA, problemas psiquiátricos, problemas de conducta o trastornos del aprendizaje. Por lo tanto, los pacientes y sus familias a menudo comienzan un largo viaje de terapias frustrantes; como tratamientos psicológicos, pedagógicos, ADD, antidepresivos, medicamentos antipsicóticos, entre otros, que con frecuencia agravan la epilepsia de base. Además, considerando que la ELTM tiene en ocasiones una edad de inicio en la infancia, por ejemplo en el patrón de herencia AD, el miedo y *déjà vu* que aparecen a una edad temprana pueden ser difíciles de diagnosticar, ya que pueden aparecer en etapas tempranas en los niños⁽⁶⁵⁾. Sin embargo, con base en nuestros datos, siempre que estas disfunciones emocionales o cognitivas estén presentes, se debe descartar el diagnóstico de ELTM. El no realizar un diagnóstico temprano puede interferir negativamente con la formación adecuada de la autoestima, el rendimiento académico y las habilidades sociales. La epilepsia, como ya sabemos, es una enfermedad que, además de la predisposición duradera a generar crisis, implica consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales⁽¹⁰⁾.

La evidencia sobre CNVs asociadas a la etiología de la epilepsia es escasa y muy variada. Si bien hay reportes sobre alteraciones tipo CNVs asociadas a la etiología de distintos trastornos del neurodesarrollo como autismo, discapacidad intelectual, TDA y epilepsia en un 15 al 20 % de los casos⁽³⁹⁾. En epilepsia las deleciones en los cromosomas 15q13.3, 16p13.11 y 15q11.2 se han asociado principalmente a crisis generalizadas^(4,5,45,46). Deleciones en los cromosomas 2q24.4, 7q11.23-q21.11 y 7q32.3 se han asociado a síndrome de Dravet, espasmos infantiles y epilepsia mioclónica juvenil respectivamente. Duplicaciones en los cromosomas

6p12.1 y 14q12 se han asociado a espasmos infantiles y epilepsia mioclónica juvenil^(47,48). Para epilepsia del lóbulo temporal familiar, sólo hay un reporte dónde asocian duplicaciones en los cromosomas 1q21.1, 19p12 y deleciones en los cromosomas 2q37.1, 6q22.2, 16p13.3-p13.2, 20p12.1 y 20q13.12 como posibles regiones de susceptibilidad para epilepsia del lóbulo temporal lateral familiar.

Por otro lado, dado que el 64 % de las variantes tipo CNVs encontradas en la muestra de estudio fueron clasificadas como benignas y el 1.7 % como probablemente benignas, podemos sugerir que las alteraciones tipo CNVs encontradas en este estudio, no tienen una asociación fuerte con la etiología de la ELTMF. Aunque queda un porcentaje importante (33.7 %) de variantes clasificadas como inciertas. Aunque la CNV ganancia mosaico en el cromosoma 1p36.33 tiene características de tamaño, genes involucrados en la región que participan en procesos biológicos de neurodesarrollo y actividad neuronal, se presenta en afectados y esta ausente en no afectados, su clasificación clínica es incierta. Como parte de una categoría amplia y puede incluir hallazgos que después se demuestren con evidencia adicional como patógenos o benignos. Sin embargo, en el momento de la notificación, por ahora la evidencia disponible es insuficiente para una determinación confiable de la importancia clínica definitiva⁽⁷⁾.

Por lo tanto, aunque los resultados de nuestro estudio no puedan asociar ninguna variante tipo CNVs con la etiología de la ELTMF. Podemos dar seguimiento a las variantes que hasta el momento clasificamos como inciertas para que en un futuro de acuerdo al avance en las evidencias podamos clasificarlas como benignas o patológicas.

Somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio, como el número reducido de familias con patrón AR en comparación con las de patrón AD. A pesar de que realizamos correcciones en el análisis estadístico para controlar estas variaciones, creemos que sería aconsejable equilibrar el número de familias con ambos patrones de herencia para confirmar nuestras observaciones. También tenemos presente que en este estudio al no asociarse una variante tipo CNV con la etiología de la ELTMF, la penetrancia de la enfermedad no se puede determinar y la clasificación del patrón de herencia realizado hasta ahora podría re-clasificarse. Además reconocemos que nuestros resultados indican que la ELTMF puede tratarse de una enfermedad de herencia compleja, multifactorial, con penetrancia incompleta y expresividad variable. No obstante, nuestro estudio tiene ventajas importantes, como ser el primero en familias mexicanas con ELTM que explora el patrón de herencia y sus posibles características clínicas, realizado en un solo centro (clínica de epilepsia). Otra ventaja es que

la recopilación de datos clínicos y demográficos fue realizada por epileptólogos expertos que entrevistaron directamente a los individuos afectados incluidos en el estudio.

Finalmente el presente trabajo es pionero en la investigación genómica de la ELTMF en México, que seguramente dará pauta para diseñar otros protocolos de investigación utilizando diferentes tecnologías de biología molecular, como la secuenciación masiva de próxima generación ya sea utilizando paneles de genes, secuenciación de exoma o de genoma completo para comprender mejor la fisiopatología de la ELTMF. Los cuales posiblemente en un futuro permitirán avances en la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento con miras en la medicina de precisión, avances que serán cada vez más importantes con respecto al impacto clínico y de calidad de vida en este tipo de pacientes y sus familias.

Conclusiones

La epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar es un síndrome que tiene un fenotipo distinto según el patrón de herencia por el cual se segrega la enfermedad. Estas características pueden estar determinadas por factores genéticos aún desconocidos, que pueden ser hereditarios y asociados a un cierto patrón de herencia. Conocer estas diferencias clínicas y los factores genéticos hereditarios que promueven la epileptogénesis en la ELTMF, puede ser útil en la práctica clínica, para realizar un diagnóstico temprano, otorgar un tratamiento oportuno y prevenir las comorbilidades asociadas con esta enfermedad.

Las CNVs en las familias con ELTM no tienen una significancia clínica contundente de patogenidad relacionada con la enfermedad, lo cual indica que las CNVs no son el mecanismo hereditario genético que pudiera estar relacionado con la epileptogénesis en estas familias. Sin embargo, los CNVs son tecnologías genómicas que han permitido un gran progreso en la comprensión de la genética de la epilepsia, pero aún queda mucho trabajo por hacer.

Nuestros hallazgos hasta el momento sugieren que probablemente los mecanismos de epileptogénesis en la ELTMF sean secundarios a alteraciones estructurales como SNV o mutaciones puntuales, o bien a alteraciones no estructurales como regulación en la expresión genética (epigenética o a nivel de RNAs pequeños). Sin embargo, es importante seguir las actualizaciones en la evidencia científica sobre las variantes que hasta el momento clasificamos como inciertas, para re-clasificar y actualizar nuestros resultados y conclusiones.

Apéndice A

Tablas suplementarias

Tabla 3: Características clínicas y su asociación con el patrón de herencia.

		Patrón de herencia		Prueba Fisher/ χ^2	Modelo de regresión logística univariada	
		Frecuencia: % (n)			Valor-p	OR (95 %)
		Dominante	Recesiva			
SÍNTOMAS MOTORES						
Desviación de cabeza u ojos	No	95.6 (43)	100 (16)	0.391	1 0.744 (0.0631-8.7820)	0.8145
	Si	4.4 (2)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Actividad mioclónica	No	95.6 (43)	87.5 (14)	0.264	1 0.326 (0.042-2.531)	0.283
	Si	4.4 (2)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Automatismos manuales	No	84.4 (38)	87.5 (14)	0.767	1 1.289 (0.239-6.965)	0.768
	Si	15.6 (7)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Automatismos orales	No	93.3 (42)	93.8 (15)	0.954	1 1.071 (0.103-11.108)	0.954
	Si	6.7 (3)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Automatismos conductuales	No	82.2 (37)	81.3 (13)	0.931	1 0.937 (0.215-4.074)	0.931
	Si	17.8 (8)	18.8 (3)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Arresto conductual	No	40 (18)	37.5 (6)	0.86	1 0.900 (0.278-2.914)	0.86
	Si	60 (27)	62.5 (10)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Generalización	No	62.2 (28)	56.3 (9)	0.674	1 0.781 (0.245-2.483)	0.675
	Si	37.8 (17)	43.8 (7)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
SÍNTOMAS SENSITIVOS						
Alucinaciones visuales	No	37.7 (23)	62.5 (10)	0.562	1 1.59 (0.495-5.13)	0.434
	Si	48.8 (22)	37.5 (6)			

Continúa en la siguiente página

Tabla 3 – *Continúa de la página anterior*

		Patrón de herencia		Prueba	Modelo de regresión	
		Frecuencia: % (n)		Fisher/ χ^2	logística univariada	
		Dominante	Recesiva	Valor-p	OR (95 %)	Valor-p
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Mareo	No	88.9 (40)	81.3 (13)	0.437	1 0.542 (0.114-2.583)	0.442
	Si	11.1 (5)	18.8 (3)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Parestesias	No	95.6 (43)	81.3 (13)	0.073	1 4.962 (0.747-32.964)	0.097
	Si	4.4 (2)	18.8 (3)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Alucinaciones olfatorias	No	88.9 (40)	100 (16)	0.164	1 2 (0.2164-18.4880)	0.5413
	Si	11.1 (5)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
SÍNTOMAS AUTONÓMICOS						
Diaforesis	No	95.6 (43)	100 (16)	0.391	1 0.744 (0.0631-8.7820)	0.8145
	Si	4.4 (2)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Sensación epigástrica	No	62.2 (28)	68.8 (11)	0.735	1 1.336 (0.396-4.510)	0.641
	Si	37.8 (17)	31.3 (5)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Hiperventilación o disnea	No	95.6 (43)	100 (16)	0.391	1 0.744 (0.0631-8.7820)	0.8145
	Si	4.4 (2)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Cefalea	No	80 (36)	68.8 (11)	0.358	1 0.550 (0.152-1.988)	0.362
	Si	20 (9)	31.3 (5)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
SÍNTOMAS EMOCIONALES						
Terroros nocturnos	No	75.6 (34)	81.3 (13)	0.742	1 1.402 (0.336-5.844)	0.642
	Si	24.4 (11)	18.8 (3)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Ansiedad	No	86.7 (39)	87.5 (14)	1	1 1.076 (0.194-5.971)	0.932
	Si	13.3 (6)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Pánico	No	80 (36)	87.5 (14)	0.711	1 1.75 (0.335-9.129)	0.506
	Si	20 (9)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Angustia	No	97.7 (44)	100 (16)	1	1 0.386 (0.022-6.532)	0.509
	Si	2.3 (1)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
SÍNTOMAS PSÍQUICOS						
Déjà-vu	No	35.6 (16)	68.8 (11)	0.021	1 3.987 (1.176-13.516)	0.026
	Si	64.4 (29)	31.3 (5)			

Continúa en la siguiente página

Tabla 3 – Continúa de la página anterior

		Patrón de herencia		Prueba Fisher/ χ^2	Modelo de regresión logística univariada	
		Frecuencia: % (n)			Valor-p	OR (95 %)
		Dominante	Recesiva			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Jamais-vu	No	91.1 (41)	93.8 (15)	0.741	1 1.463 (0.151-14.161)	0.742
	Si	8.9 (4)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Desrealización o despersonalización	No	88.9 (40)	87.5 (14)	0.881	1 0.875 (0.152-5.031)	0.881
	Si	11.1 (5)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
COMORBILIDADES COGNITIVAS						
Queja subjetiva de memoria	No	68.9 (31)	93.8 (15)	0.0874	1 6.77 (0.812-56.458)	0.07
	Si	31.1 (14)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Bajo desempeño escolar	No	88.9 (40)	93.8 (15)	1	1 1.875 (0.202-17.394)	0.58
	Si	11.1 (5)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
COMORBILIDADES EMOCIONALES						
Inestabilidad emocional	No	55.6 (25)	87.5 (14)	0.032	1 5.60 (1.137-27.572)	0.034
	Si	44.4 (20)	12.5 (2)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Irritabilidad o enojo	No	82.2 (37)	93.8 (15)	0.423	1 3.243 (0.372-28.227)	0.286
	Si	17.8 (8)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Ansiedad	No	84.4 (38)	93.8 (15)	0.668	1 2.763 (0.312-24.416)	0.36
	Si	15.6 (7)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Tristeza	No	86.7 (39)	100 (16)	0.5932	1 2.615 (0.292-23.423)	0.39
	Si	13.3 (6)	0 (0)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
OTRAS CARACTERÍSTICAS						
IMR anormal	No	73.3 (33)	81.3 (13)	0.528	1 1.576 (0.381-6.510)	0.53
	Si	26.7 (12)	18.8 (3)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Número de fármacos	≤ 1	86.7 (39)	75 (12)	0.279	1 0.462 (0.111-1.911)	0.286
	≥ 2	13.3 (6)	25 (4)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			
Edad de inicio de las crisis (años)	≥ 6	48.9 (22)	93.8 (15)	0.002	1 15.682 (1.907 - 128.952)	0.01
	≤ 5	51.1 (23)	6.3 (1)			
	Tot	100 (45)	100 (16)			

Tabla 4: Edad de inicio de las crisis y comorbilidades.

COMORBILIDADES		Edad de inicio de las crisis		Test exacto de Fisher	Modelo de regresión logística univariado		
		Frecuencia: % (n)		Valor-p	OR (95 % CI)	Valor-p	
		≤5 años	≥6 años				
COGNITIVAS							
Queja subjetiva de memoria	No	75 (18)	75.7 (28)	1	1	1.037 (0.315-3.411)	0.952
	Si	25 (6)	24.3 (9)				
	Tot	100(24)	100(37)				
Bajo desempeño escolar	No	91.7(22)	89.2(33)	1	1	0.750 (0.126-4.452)	0.751
	Si	8.3(2)	10.8(4)				
	Tot	100(24)	100(37)				
EMOCIONALES							
Labilidad emocional	No	41.7(10)	78.4(29)	0.006	1	5.075 (1.643-15.671)	0.005
	Si	58.3(14)	21.6(8)				
	Tot	100(24)	100(37)				
Irritabilidad o enojo	No	70.8(17)	94.6(35)	0.022	1	7.205 (1.349-38.467)	0.02
	Si	29.2(7)	5.4(2)				
	Tot	100(24)	100(37)				
Ansiedad	No	87.5(21)	86.5(32)	1	1	0.914 (0.197-4.237)	0.908
	Si	12.5(3)	13.5(5)				
	Tot	100(24)	100(37)				
Tristeza	No	83.3(20)	94.6(35)	0.2	1	3.5 (0.587-20.839)	0.169
	Si	16.7(4)	5.4(2)				
	Tot	100(24)	100(37)				

Tabla 5: Variantes mayores de 1Mb de tamaño

n	Puntos ACMG	Clasif.	File	ELTM	Chr	Fin	Inicio	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes	Genes
2	-1.15	Benigna	EP07 H1, EP07 P	Enfermo (2)	1	q21.2	q21.2	chr1:148555450-149660970	Gain	3	1105.52	100	80	3	20
1	-1.05	Benigna	EP26 H1	Enfermo	7	p11.1	q11.21	chr7:58015112-62829613	Gain	3	4814.50	100	100	0	4
5	-1.6	Benigna	EP06 (H1, H2, M), EP15 (H2,P)	Enfermo (3), no enfermos (2)	10	q11.22	q11.22	chr10:46966533-48174779	Gain	3	1208.25	100	268	3	18
1	-2.35	Benigna	EP01 PA	Enfermo	12	p11.1	q11	chr12:34314058-37863711	Gain	3	3549.65	16	196	0	0
1	-1.05	Benigna	EP09 H1S2	Enfermo	14	q32.33	q32.33	chr14:105784033-106890855	Gain	3	1106.82	100	356	5	19
1	-0.3	Incierta	EP15 H2	Enfermo	18	p11.21	q11.1	chr18:15191923-18665837	Gain	3	3473.91	7	244	1	2
1	-1.45	Beniga	EP26 H2	Enfermo	Y	p11.2	p11.2	chrY:3611512-6107867	Gain	1	2496.36	38	980	1	1
1	-1.45	Benigna	EP27 H2	Enfermo	Y	q11.22	q11.23	chrY:24892859-28458663	Gain	2	3565.80	39	1941	10	20
8	-0.45	Incierta	EP21 M, EP07 (H1, H2,P), EP06 (H2,P), EP11 H1, EP09 SB	Enfermo (8)	1	p36.32	p36.33	chr1:849466-3586255	G.Mosaic	2.21	2736.79	54	2159	50	87
2	-1.55	Benigna	EP14 P, H2	No enfermo, enfermo	11	q25	q25	chr11:131888920-134938470	G.Mosaic	2.29	3049.55	23	4000	10	19
7	-1.9	Benigna	EP19 H1, EP18M, EP19 H2, EP20 M, EP23 M, EP25 (M, TIA)	Enfermo (7)	X	q28	q28	chrX:148068647-149810746	G.Mosaic	2.20	1742.10	94	4745	11	19
1	-1.9	benigna	EP25 M	Enfermo	X	q26.3	q26.2	chrX:133025263-136375576	G.Mosaic	2.24	3350.31	17	9966	29	62
1	-0.75	Incierta	EP25 TIA	Enfermo	X	q13.1	q12	chrX:64910052-69417961	G.Mosaic	2.19	4507.91	100	4374	15	19
1	-1.55	benigna	EP25 TIA	Enfermo	X	q26.3	q26.2	chrX:132970956-136354280	G.Mosaic	2.25	3383.32	17	10124	29	62
1	-0.75	incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q21.1	p11.23	chrX:48483553-81741386	G.Mosaic	2.22	33257.83	26	27049	188	279
1	-0.75	incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q22.3	q21.1	chrX:83656523-104496470	G.Mosaic	2.21	20839.95	7	15489	55	100
1	-0.75	incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q26.2	q24	chrX:120432162-132271760	G.Mosaic	2.22	11839.60	8	17093	28	45
1	-0.75	incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q24	q22.3	chrX:106845316-118592074	G.Mosaic	2.21	11746.76	31	14758	39	71
1	-0.75	incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q27.3	q26.2	chrX:132282827-142769586	G.Mosaic	2.24	10486.76	10	25958	51	95
1	-0.75	Incierto	EP26 H2	Enfermo	X	q28	q27.3	chrX:144969227-155233731	G.Mosaic	2.24	10264.50	18	21054	109	177
1	-1.55	Benigna	EP26 H2	Enfermo	X	p21.1	p21.3	chrX:28301748-32849274	G.Mosaic	2.21	4547.53	11	10521	10	15
1	-1.55	benigna	EP26 H2	Enfermo	X	p22.31	p22.32	chrX:5362216-8675079	G.Mosaic	2.21	3312.86	21	6913	8	13
1	-1.55	benigna	EP26 M	Enfermo	X	p22.31	p22.33	chrX:2614008-9017871	G.Mosaic	2.31	6403.86	12	9503	20	29
1	0.6	incierta	EP09 H1S2	Enfermo	X	q28	p22.33	chrX:3379940-155233731	G.Mosaic	1.25	151853.791	6	184885	681	1094
1	0.3	incierta	EP06 P	Enfermo	20	q13.33	q13.33	chr20:59098852-62915555	G.Mosaic	2.23	3816.703	22	3132	52	98
1	0.45	incierta	EP12 P	No enfermo	16	p13.13	p12.3	chr16:12533608-21035826	G.Mosaic	2.26	8502.218	35	7709	39	97
1	-1.05	Benigna	EP09 H3 S2	Enfermo	11	p11.12	q11	chr11:51581310-55009349	Loss	1	3428.039	10	72	0	0

68

Tabla 5 – Continúa de la página anterior

n	Puntos ACMG	Clasif.	File	ELTM	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca- dores	OMIM Genes	Genes
1	-1.05	Benigna	EP25 TIA	Enfermo	X	p11.1	q11.1	chrX:58503943- 61882316	Loss	1	3378.373	6	62	0	0
1	0.45	incierta	EP24 M	No enfermo	14	q11.2	q12	chr14:20511672- 27039934	L.Mosaic	1.57	6528.262	11	7091	101	152
2	0.45	incierta	EP16 M, H1	Enfermo (2)	14	q11.2	q11.2	chr14:20511672- 22714234	L.Mosaic	1.71	2202.562	21	2805	33	60

Tabla 6: Variantes que NO contienen genes

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes
22	-1.6	Benignas	9	13	1	q44	q44	chr1:248688586-248794396	Loss	1	105.81	100	56	0
3	-1.6	Benignas	3		1	q44	q44	chr1:248674598-248795277	Loss	0	120.679	100	72	0
1	-1.6	Benignas		1	1	p31.1	p31.1	chr1:83673384-83816467	Gain	3	143.083	100	96	0
3	-1.6	Benignas		3	1	q31.1	q31.1	chr1:189181258-189384373	Loss	1	203.115	100	144	0
1	-1.6	Benignas	1		1	p36.32	p36.32	chr1:2701999-2935842	Gain	3	233.843	100	124	0
1	-1.6	Benignas		1	2	p25.3	p25.3	chr2:295122-401193	Loss	1	106.071	100	73	0
1	-1.6	Benignas	1		2	q11.2	q11.2	chr2:97731119-98118115	Loss	1	386.996	100	68	0
1	-1.6	Benignas	1		3	q21.2	q21.2	chr3:125437064-125546259	Gain	3	109.195	100	56	0
1	-0.9	Benignas	1		4	q33	q33	chr4:171754929-171857926	Gain	3	102.997	32	51	0
2	-1.35	Benignas	1	1	4	q33	q33	chr4:171548824-171660205	Loss	1	111.381	76	82	0
1	-1.05	Benignas		1	4	p16.1	p16.1	chr4:10259352-10379332	Gain	3	119.98	100	130	0
1	-1.6	Benignas		1	4	q28.3	q28.3	chr4:134918952-135191179	Loss	1	272.227	100	160	0
1	-1.6	Benignas	1		5	p15.2	p15.2	chr5:12660383-12837799	Loss	1	177.416	100	259	0
2	-1.6	Benignas		2	5	p14.1	p14.1	chr5:25386521-25869401	Gain	3	482.88	100	306	0
2	-0.6	incierto		2	6	q14.1	q14.1	chr6:77504393-77606363	Loss	1	101.97	96	84	0
2	-1.6	Benignas	1	1	6	p25.1	p25.1	chr6:4255707-4470722	Loss	1	215.015	100	204	0
1	-1.6	Benignas		1	6	p22.2	p22.2	chr6:26688435-26911911	Loss	1	223.476	100	88	0
2	-1.6	Benignas	2		6	q11.1	q11.1	chr6:61928251-62206632	Loss	1	278.381	100	112	0
1	-1.6	Benignas	1		6	p11.2	p11.2	chr6:57584186-58142599	Loss	1	558.413	100	206	0
1	-1.6	Benignas	1		7	p22.1	p22.1	chr7:6774548-6990891	Loss	1	216.343	100	93	0
1	-1.6	Benignas	1		7	q11.21	q11.21	chr7:62659911-63176284	Loss	1	516.373	100	72	0
32	-1.6	Benignas	12	20	8	p11.22	p11.22	chr8:39250165-39361676	Loss	1	111.511	100	56	0
11	-1.6	Benignas	4	7	8	p11.22	p11.22	chr8:39247097-39386952	Loss	0	139.855	100	76	0
14	-1.6	Benignas	6	8	8	p11.22	p11.22	chr8:39247097-39356376	Gain	3	109.279	100	56	0
2	-1.6	Benignas	1	1	8	q24.23	q24.23	chr8:137677895-137862435	Loss	1	184.54	100	120	0
1	-1.6	Benignas		1	8	p23.3	p23.2	chr8:2179648-2596106	Gain	3	416.458	100	280	0
1	-0.6	incierto		1	9	p21.2	p21.2	chr9:26158711-26291402	Gain	3	132.691	95	68	0
2	-0.6	incierto		2	9	q21.31	q21.31	chr9:83234347-83410774	Loss	1	176.427	79	98	0
2	-1.6	Benignas	1	1	9	p23	p23	chr9:11871578-12180567	Loss	1	308.989	100	198	0
3	-1.6	Benignas	1	2	9	p21.1	p21.1	chr9:29635800-30621116	Gain	3	985.316	100	612	0
3	-1.6	Benignas	1	2	10	q11.21	q11.21	chr10:45215161-45342360	Gain	3	127.199	100	104	0

Continúa en la página siguiente

Tabla 6 – Continúa de la página anterior

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes
1	-1.6	Benignas		1	11	q11	q11	chr11:54935446-55037828	Loss	1	102.382	100	60	0
1	-1.6	Benignas		1	11	q11	q11	chr11:55344041-55452996	Gain	3	108.955	100	124	0
1	-1.6	Benignas	1		11	q14.3	q14.3	chr11:89550026-89818591	Loss	1	268.565	100	64	0
1	-1.6	Benignas	1		11	q25	q25	chr11:134348703-134719151	Gain	4	370.448	100	457	0
1	-1.6	Benignas		1	11	q25	q25	chr11:134348703-134719852	Gain	4	371.149	100	460	0
22	-1.6	Benignas	5	17	14	q11.2	q11.2	chr14:22747482-22851141	Loss	1	103.659	100	148	0
7	-1.6	Benignas	4	3	14	q32.33	q32.33	chr14:106667114-106849677	Gain	3	182.563	100	62	0
15	-1.6	Benignas	4	11	16	q24.2	q24.2	chr16:88357323-88474082	Gain	3	116.759	100	52	0
4	-1.6	Benignas	1	3	16	p11.2	p11.1	chr16:34512041-34713980	Loss	1	201.939	100	124	0
1	-1.6	Benignas		1	16	p13.11	p12.3	chr16:16524935-16858476	Gain	3	333.541	100	72	0
1	-1.6	Benignas	1		16	p11.2	p11.2	chr16:32564735-32906993	Loss	1	342.258	100	62	0
1	-1.6	Benignas		1	17	p11.2	p11.2	chr17:21328665-21529889	Gain	3	201.224	100	55	0
13	-1.6	Benignas	3	10	19	p12	p12	chr19:20588836-20693398	Loss	1	104.562	100	64	0
1	-1.6	Benignas		1	19	p12	p12	chr19:20596105-20716337	Loss	0	120.232	100	84	0
2	-1.6	Benignas	1	1	21	q21.2	q21.2	chr21:24170865-24436697	Gain	3	265.832	100	184	0
1	-1.6	Benignas	1		22	q11.23	q12.1	chr22:25778690-25922334	Gain	4	143.644	100	62	0
1	-1.6	Benignas	1		22	q11.22	q11.22	chr22:22703051-22851447	Gain	3	148.396	100	68	0
1	-1.6	Benignas		1	22	q11.23	q12.1	chr22:25726661-25925641	Loss	1	198.98	100	75	0
7	-1.6	Benignas	2	5	22	q11.23	q12.1	chr22:25656220-25910555	Gain	3	254.335	100	70	0
3	-1.6	Benignas	1	2	22	q11.23	q12.1	chr22:25656237-25922334	Loss	1	266.097	100	72	0
2	-1.6	Benignas		2	22	q13.32	q13.33	chr22:49396258-50003999	Gain	3	607.741	100	440	0
1	-1.6	Benignas		1	X	q25	q25	chrX:128457885-128564881	Gain	2	106.996	100	208	0
1	-0.6	incierto		1	X	q23	q23	chrX:114889088-115012659	Gain	2	123.571	80	194	0
1	-1.6	Benignas		1	X	q12	q12	chrX:67028221-67154570	Gain	2	126.349	100	53	0
1	-1.6	Benignas		1	X	p22.12	p22.12	chrX:21085951-21235360	Gain	2	149.409	100	68	0
3	-1.6	Benignas	3	0	X	q21.31	q21.31	chrX:88618832-88768498	Gain	3	149.666	100	50	0
1	-1.6	Benignas		1	X	q21.32	q21.32	chrX:92031907-92182910	Gain	2	151.003	100	52	0
12	-1.6	Benignas	5	7	X	q21.31	q21.31	chrX:88618832-88774857	Gain	2	156.025	100	52	0
2	-0.6	incierto	1	1	X	p11.4	p11.4	chrX:37710729-37949363	Gain	3	238.634	67	232	0
3	-0.6	incierto	1	2	X	q21.31	q21.31	chrX:90225285-90515025	Gain	2	289.74	77	146	0
1	-1.6	Benignas	1		X	p22.31	p22.31	chrX:6455151-6771244	Gain	3	316.093	100	1776	0
2	-1.6	Benignas		2	Y	p11.2	p11.2	chrY:7718092-7849279	Gain	2	131.187	100	67	0

Continúa en la página siguiente

Tabla 6 – *Continúa de la página anterior*

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca- dores	OMIM Genes
10	-1.6	Benignas	4	6	Y	p11.2	p11.2	chrY:6409651- 6587649	Gain	1	177.998	100	63	0

Tabla 7: Variantes de 500 Kb a 1 Mb de tamaño.

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes	Genes
1	-0.45	Incierta		1	10	q11.22	q11.22	chr10:46253032-47142178	Gain	3	889.146	100	234	4	13
1	-1.3	Benigna	1		16	p13.11	p13.11	chr16:15481920-16328840	Gain	3	846.92	100	1608	6	11
1	-1.3	Benigna	1		8	p22	p21.3	chr8:18713147-19518786	Gain	3	805.639	71	896	3	4
1	-0.3	incierta	1		6	p11.2	p11.2	chr6:57324683-58070622	Loss	1	745.939	100	376	1	1
2	-1.9	Benigna		2	14	q32.33	q32.33	chr14:106072250-106761968	Gain	4	689.718	100	228	1	10
2	-1	Benigna		2	3	q12.1	q12.1	chr3:98772345-99414290	Gain	3	641.945	28	428	1	2
1	-0.45	Incierta		1	16	p12.2	p12.2	chr16:21801889-22431357	Loss	1	629.468	100	476	3	11
10	-2.18	Benigna	3	7	17	q21.31	q21.31	chr17:44225820-44785015	Gain	3	559.195	100	56	4	8
1	0	Incierta		1	2	q35	q35	chr2:220498349-221054957	Gain	3	556.608	30	360	1	2
1	-1.3	Benigna	1		17	p13.1	p13.1	chr17:9976576-10526271	Gain	3	549.695	83	696	6	7

Tabla 8: Variantes menores de 500 KB.

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes	Genes
2	0	Incierta		2	7	q11.21	q11.21	chr7:64608268-65094968	Loss	1	486.7	100	272	1	1
1	-1.3	Benigna	1		16	p13.11	p13.11	chr16:14902267-15351714	Gain	3	449.447	100	256	5	30
1	-0.8	pb Benigna		1	15	q13.3	q13.3	chr15:32003537-32444044	Gain	3	440.507	100	572	1	1
1	-1.45	Benigna		1	22	q11.21	q11.21	chr22:18487500-18919714	Gain	3	432.214	90	448	6	13
1	-1.45	Benigna		1	20	p13	p13	chr20:668558-1097609	Gain	3	429.051	100	492	4	5
1	-1.45	Benigna		1	2	q34	q34	chr2:209047310-209463382	Loss	1	416.072	65	408	4	6
1	-1.03	Benigna	1		17	q12	q12	chr17:34425362-34836983	Gain	3	411.621	100	80	7	9
1	0	Incierta		1	Y	q11.22	q11.22	chrY:16230512-16641634	Gain	2	411.122	15	276	1	1
2	-1	Benigna		2	22	q13.31	q13.31	chr22:46990967-47400651	Gain	3	409.684	100	425	3	4
1	-1.45	Benigna		1	22	q11.1	q11.1	chr22:16888899-17286712	Gain	3	397.813	100	174	1	5
5	-2.15	Benigna	3	2	14	q32.33	q32.33	chr14:106329183-106723341	Gain	4	394.158	100	68	1	2
1	-1.45	Benigna		1	16	q24.2	q24.2	chr16:88308446-88686311	Gain	3	377.865	100	220	2	4
2	-0.45	Incierta		2	1	q21.1	q21.1	chr1:143940435-144303349	Loss	1	362.914	100	108	1	3
1	-1.3	Benigna	1		16	p13.12	p13.11	chr16:14770672-15126890	Loss	1	356.218	100	172	4	26
1	-1.45	Benigna		1	X	q21.31	q21.31	chrX:90959415-91292915	Gain	2	333.5	100	194	1	1
1	-1.45	Benigna		1	15	q11.2	q11.2	chr15:22770421-23078813	Gain	3	308.392	100	696	4	4
8	-0.9	Pb benigna	4	4	9	q34.3	q34.3	chr9:139392834-139701108	Gain	3	308.274	100	132	9	22
3	-2.15	Benigna	1	2	16	q24.3	q24.3	chr16:88872149-89162870	Gain	3	290.721	100	187	6	9
1	-1.45	Pb benigna		1	14	q32.33	q32.33	chr14:106246713-106536858	Gain	4	290.145	100	145	1	6
1	-1.3	Benigna	1		21	q22.3	q22.3	chr21:46569368-46849126	Gain	3	279.758	93	276	3	8
2	-0.45	Incierta		2	7	q31.1	q31.1	chr7:110953819-111233418	Loss	1	279.599	100	210	1	1
3	-1	Benigno		3	9	q21.13	q21.13	chr9:77348581-77617375	Gain	3	268.794	60	316	2	4
1	-1.3	Benigno	1		6	p22.1	p22.1	chr6:27716108-27963192	Gain	3	247.084	62	197	16	19
2	-1.45	Benigna		2	1	p36.32	p36.32	chr1:2701999-2940604	Gain	3	238.605	100	132	1	2
1	0	Incierta		1	4	q13.2	q13.2	chr4:70044544-70280539	Loss	1	235.995	100	76	2	3
3	-1.45	pb benigna	1	2	1	p36.32	p36.33	chr1:2240711-2476034	Gain	3	235.323	100	158	5	8
5	-1.9	Benigna	2	3	3	q23	q23	chr3:141850511-142085757	Gain	3	235.246	100	192	2	3
2	0	Incierta	1	1	15	q13.1	q13.1	chr15:29247748-29469236	Gain	3	221.488	100	258	1	2
81	-2.8	Benigna	24	57	14	q32.33	q32.33	chr14:106313855-106530460	Gain	3	216.605	100	56	1	6
1	0	Incierta		1	Y	q11.23	q11.23	chrY:27009591-27226136	Loss	0	216.545	100	63	2	9
3	-1.3	Benigna	1	2	10	q26.3	q26.3	chr10:134721970-134934786	Gain	3	212.816	100	132	1	6

Continúa en la página siguiente

Tabla 8 – Continúa de la página anterior

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes
1	-1.3	Benigna	1		17	p11.2	p11.2	chr17:21318787-21524720	Gain	3	205.933	100	56	2 3
1	-0.3	incierta	1		16	p13.11	p13.11	chr16:16330638-16534415	Gain	3	203.777	100	130	1 23
19	-2.8	Benigna	7	12	1	p36.32	p36.32	chr1:3346281-3540158	Gain	3	193.877	100	113	3 4
2	-1.75	Benigna	1	1	9	q34.3	q34.3	chr9:139910825-140103866	Gain	3	193.041	100	119	14 19
3	-1.75	Benigna	1	2	10	q26.3	q26.3	chr10:134911044-135099533	Gain	3	188.489	100	101	5 8
1	-1.45	Benigna		1	7	p14.1	p14.1	chr7:39831051-40017942	Gain	3	186.891	19	102	1 2
1	-1.45	Benigna		1	4	q22.1	q22.1	chr4:93255813-93437469	Loss	1	181.656	100	181	1 1
3	-1.75	Benigna	1	2	X	q26.3	q26.3	chrX:134746838-134926559	Gain	3	179.721	100	590	5 8
2	-1.75	Benigna	1	1	X	p11.4	p11.4	chrX:38321655-38498255	Gain	3	176.6	7	188	1 1
2	-1.45	Benigna		2	4	q13.2	q13.2	chr4:69367092-69541963	Gain	3	174.871	100	56	2 2
1	-1.45	Benigna		1	X	p11.22	p11.22	chrX:51821251-51996043	Gain	2	174.792	100	76	1 4
1	-0.45	Incierta		1	X	p11.22	p11.22	chrX:53837671-54011842	Gain	2	174.171	100	145	1 1
2	0	Incierta		2	1	q23.1	q23.1	chr1:158681430-158849405	Loss	1	167.975	98	236	1 5
1	-1.45	Benigna		1	10	q26.3	q26.3	chr10:135234126-135400250	Gain	3	166.124	100	240	3 6
1	-0.45	Incierta		1	9	q34.3	q34.3	chr9:139270974-139431947	Gain	3	160.973	100	188	5 8
1	-1.3	Benigna		1	11	p15.5	p15.5	chr11:1230797-1388316	Gain	3	157.519	100	96	2 4
1	-0.45	incierta		1	9	q34.3	q34.3	chr9:139392834-139548441	Gain	3	155.607	100	100	1 6
1	-0.45	incierta		1	4	p12	p12	chr4:47913550-48066955	Gain	3	153.405	8	169	1 4
1	-0.45	incierta		1	X	p22.33	p22.33	chrX:169921-320245	Loss	1	150.324	40	64	3 4
2	-0.75	incierta	1	1	9	q34.2	q34.2	chr9:137021342-137170831	Gain	3	149.489	100	64	2 2
1	-1.45	Benigna		1	X	q28	q28	chrX:154502831-154651273	Gain	2	148.442	100	64	1 12
1	-1.3	Benigna	1		7	q34	q34	chr7:142326472-142474504	Loss	1	148.032	100	78	1 2
1	-0.3	incierta	1		19	p13.3	p13.3	chr19:1171615-1319319	Gain	3	147.704	100	55	6 9
2	0	incierta		2	11	q14.3	q14.3	chr11:89883074-90030290	Gain	3	147.216	100	152	2 3
3	-1.45	Benigna		3	X	q28	q28	chrX:148884728-149028331	Gain	3	143.603	100	345	2 3
17	-0.3	incierta	6	11	16	p13.3	p13.3	chr16:1206386-1349209	Gain	3	142.823	100	70	5 5
2	-1.3	Benigna	2		5	p15.33	p15.33	chr5:1085699-1227351	Gain	3	141.652	100	128	3 4
1	-1.3	Benigna	1		X	p11.23	p11.23	chrX:47856425-47997394	Loss	1	140.969	100	102	4 6
1	-1.45	Benigna		1	3	q29	q29	chr3:197711843-197851986	Gain	3	140.143	100	206	1 3
2	-1.45	Benigna		2	21	q22.12	q22.12	chr21:37481899-37619534	Gain	3	137.635	100	144	2 4
4	-0.3	Incierto	2	2	3	q13.2	q13.2	chr3:112088497-112225627	Gain	3	137.13	100	132	1 1
1	-0.3	incierta	1		3	q12.3	q12.3	chr3:102178842-102313060	Gain	3	134.218	34	92	1 1

Continúa en la página siguiente

Tabla 8 – Continúa de la página anterior

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes
1	-1.45	Benigna		1	X	q22.2	q22.2	chrX:103171465-103305211	Gain	3	133.746	100	140	1 5
1	-0.45	incierta		1	X	q11.2	q12	chrX:64592566-64725677	Gain	2	133.111	100	80	1 1
2	0	Incierta		2	6	q25.1	q25.1	chr6:151740966-151872500	Loss	1	131.534	88	136	2 3
1	-1.3	Benigna	1		4	q13.2	q13.2	chr4:69435966-69565857	Loss	1	129.891	100	68	1 1
4	-0.3	incierta	1	3	15	q11.2	q11.2	chr15:24350855-24478406	Loss	1	127.551	100	116	1 1
1	-0.45	incierta		1	12	q24.31	q24.31	chr12:121951545-122077881	Loss	1	126.336	100	88	2 3
2	-1	Benigna		2	Y	q11.221	q11.221	chrY:16035743-16161757	Gain	2	126.014	74	100	1 2
6	-1.3	Benigna	3	3	20	q13.33	q13.33	chr20:61775756-61900480	Gain	3	124.724	100	76	3 6
1	-1.3	Benigna	1		1	p13.3	p13.3	chr1:108729365-108853796	Loss	0	124.431	100	50	2 2
2	-0.45	incierta		2	1	p36.32	p36.32	chr1:2847362-2971543	Gain	3	124.181	100	100	1 1
2	-1.3	Benigna	2		X	p11.23	p11.23	chrX:47875133-47997394	Loss	0	122.261	100	95	2 5
6	-1.75	Benigna	2	4	9	p24.1	p24.1	chr9:6623881-6745550	Gain	3	121.669	100	116	1 2
1	-0.3	Benigna	1		18	q11.1	q11.1	chr18:18541803-18663402	Gain	3	121.599	69	229	1 1
1	-0.45	incierta		1	X	p11.21	p11.21	chrX:57076188-57196920	Gain	2	120.732	16	104	2 2
1	-0.45	incierta		1	10	q11.22	q11.22	chr10:47029417-47149411	Gain	3	119.994	100	152	1 4
2	-1.3	Benigna	1	1	10	q26.3	q26.3	chr10:135252897-135372601	Gain	3	119.704	100	228	2 3
1	-0.45	Incierta		1	6	p22.1	p22.1	chr6:29829406-29947711	Gain	3	118.305	100	72	2 4
2	-1	Benigna		2	10	q23.2	q23.2	chr10:88586204-88704100	Gain	3	117.896	100	272	2 2
6	-1.75	Benigna	1	5	12	p13.31	p13.31	chr12:8007785-8124048	Gain	3	116.263	100	89	2 2
7	-0.75	incierta	1	6	Y	p11.2	p11.2	chrY:5543024-5657763	Gain	1	114.739	97	69	1 1
2	-1.45	Benigna		2	X	p11.23	p11.23	chrX:47882969-47997394	Loss	1	114.425	100	92	2 5
1	-0.3	incierta	1		1	q21.1	q21.1	chr1:144965640-145079998	Loss	1	114.358	100	172	3 3
3	-0.45	incierta		3	16	q24.3	q24.3	chr16:88970608-89083212	Gain	3	112.604	100	60	1 2
2	-0.6	incierta	2		1	p36.32	p36.32	chr1:3438262-3550585	Gain	3	112.323	100	50	4 4
1	-1.45	Benigna		1	X	q26.3	q26.3	chrX:134743149-134854875	Gain	3	111.726	100	442	1 2
12	-0.3	Incierto	5	7	8	q24.3	q24.3	chr8:143454038-143563723	Gain	3	109.685	100	68	1 2
2	-0.45	Incierto		2	1	p36.32	p36.32	chr1:2366879-2476034	Gain	3	109.155	100	64	3 3
3	-0.75	Incierto	1	2	X	q28	q28	chrX:152740638-152848853	Gain	3	108.215	100	204	3 3
9	-0.3	incierto	4	5	X	q28	q28	chrX:152740638-152848853	Gain	2	108.215	100	204	3 3
1	-0.45	Incierto		1	X	p11.23	p11.23	chrX:49025683-49133608	Gain	2	107.925	100	168	6 8
6	-1.75	Benigna	1	5	22	q11.21	q11.21	chr22:18916842-19024659	Loss	1	107.817	100	52	2 5
1	-0.45	incierta		1	8	q24.3	q24.3	chr8:143730701-143837905	Gain	3	107.204	100	75	4 7

Continúa en la página siguiente

Tabla 8 – Continúa de la página anterior

n	Puntos ACMG	Clasif.	No afectado	Afectado	Chr	Inicio	Fin	Localización	Tipo	CN State	Size (kbp)	Max % Overlap	Marca-dores	OMIM Genes
2	-0.45	incierta		2	4	q13.2	q13.2	chr4:69435888-69541894	Gain	4	106.006	100	50	1 1
3	-0.3	incierta	1	2	4	q13.2	q13.2	chr4:69435888-69541894	Gain	3	106.006	100	50	1 1
1	-0.45	incierta		1	X	q13.2	q13.2	chrX:72858193-72962788	Gain	2	104.595	100	124	1 1
6	-0.3	incierta	3	3	X	q28	q28	chrX:152901874-153005670	Gain	3	103.796	100	200	5 5
5	-0.3	incierta	3	2	6	p21.33	p21.33	chr6:31353400-31456073	Loss	1	102.673	100	112	2 3
3	-1.6	Benigna	2	1	3	q12.2	q12.2	chr3:100340054-100442497	Gain	3	102.443	100	108	2 2
2	-0.6	Incierta	2		7	p14.1	p14.1	chr7:38293949-38394857	Loss	1	100.908	100	102	1 2
60	-0.3	Incierta	23	37	22	q11.22	q11.22	chr22:23157542-23258369	Gain	3	100.827	100	62	1 3
3	-0.75	Incierta	1	2	15	q21.2	q21.2	chr15:50749118-51138579	Gain	3	389.461	100	348	3 4

Tabla 9: Segregación de la ELTM en las 25 familias.

Fam.	Miembros totales	Afectados con ELTM	λ_r^*
1	6	2	16.5
2	12	2	8.5
3	17	3	9
4	16	2	6.5
6	25	4	8
7	20	3	7.5
8	25	3	6
9	28	8	14.5
10	25	4	8
11	13	2	7.5
12	26	2	4
13	24	3	6.5
14	24	2	4
15	26	3	6
16	12	2	8.5
17	18	2	5.5
18	14	2	7
19	21	2	5
20	12	3	12.5
21	16	2	6.5
23	36	2	3
24	17	3	6
25	16	5	6.5
26	26	4	7.5
27	23	3	4.5

La segregación se calculó por familia, considerando el riesgo relativo (λ_r).

* como la prevalencia de la enfermedad en los familiares de un miembro afectado con el fenotipo de estudio dividido por la prevalencia de la enfermedad en la población general (2%).

Tabla 10: Motivos de consulta

Motivo de consulta	Afectados con ELTM					
	No		Sí		Total	
	n	%	n	%	n	%
Referencia*	23	62.2	1	4.2	24	39.3
Convulsiones	8	21.6	10	41.7	18	29.5
Crisis focales sensoriales	0	0	1	4.2	1	1.6
Migraña	0	0	2	8.3	2	3.3
Trastorno de déficit de atención	2	5.4	1	4.2	3	4.9
Bajo rendimiento escolar	1	2.7	2	8.3	3	4.9
Alteraciones del comportamiento	1	2.7	1	4.2	2	3.3
Labilidad emocional	1	2.7	0	0	1	1.6
Pérdida subjetiva de memoria	0	0	2	8.3	2	3.3
Tristeza	1	2.7	1	4.2	2	3.3
Trastornos psiquiátricos	0	0	1	4.2	1	1.6
Crisis atónicas	0	0	1	4.2	1	1.6
Arresto conductual	0	0	1	4.2	1	1.6
Total	37	100	24	100	61	100

Los motivos por los que los casos índice y otros familiares buscaron atención médica fueron referidos directamente por ellos (o los padres o tutores legales en caso de ser menores de edad). Algunos fueron síntomas o probables diagnósticos que querían confirmar o descartar.

* Probables que solicitaron atención médica por presentar síntomas similares a los de sus familiares diagnosticados de MTLE o que solicitaron ser estudiados para descartar la enfermedad.

Bibliografía

- [1] CP Panayiotopoulos. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. En *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer, 2a edición, 2007.
- [2] Samuel F Berkovic, R Anne Howell, y John L Hopper. Familial temporal lobe epilepsy: a new syndrome with. *Epileptic Seizures and Syndromes: With Some of Their Theoretical Implications*, 10:257, 1994.
- [3] Samuel F Berkovic, Anne McIntosh, R Anne Howell, Anne Mitchell, Leslie J Sheffield, y John L Hopper. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 40(2):227–235, 1996.
- [4] Candace T Myers y Heather C Mefford. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome medicine*, 7(1):91, 2015.
- [5] Ingo Helbig, Erin L Heinzen, Heather C Mefford, ILAE Genetics Commission, Samuel F Berkovic, Daniel H Lowenstein, Mitsuhiro Kato, J Helen Cross, P Satishchandra, Peter De Jonghe, et al. Primer part 1—the building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia*, 57(6):861–868, 2016.
- [6] Robin L Bennett, Kathryn Steinhaus French, Robert G Resta, y Debra Lochner Doyle. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the national society of genetic counselors. *Journal of genetic counseling*, 17(5):424–433, 2008.
- [7] Erin Rooney Riggs, Erica F Andersen, Athena M Cherry, Sibel Kantarci, Hutton Kearney, Ankita Patel, Gordana Raca, Deborah I Ritter, Sarah T South, Erik C Thorland,

- et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the american college of medical genetics and genomics (acmg) and the clinical genome resource (clingen). *Genetics in Medicine*, 22(2):245–257, 2020.
- [8] Robert L Nussbaum, Roderick R McInnes, y Huntington F Willard. *Thompson & Thompson genetics in medicine e-book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
- [9] Piero Perucca, Douglas E Crompton, Susannah T Bellows, Anne M McIntosh, Tomas Kalincik, Mark R Newton, Frank JE Vajda, Ingrid E Scheffer, Patrick Kwan, Terence J O’Brien, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Annals of Neurology*, 82(2):166–176, 2017.
- [10] Robert S Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou, Alicia Bogacz, J Helen Cross, Christian E Elger, Jerome Engel Jr, Lars Forsgren, Jacqueline A French, Mike Glynn, et al. Ilae official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014.
- [11] H Medina, Marco Tulio, Franz Chavez Sell, Nelson Chinchilla Calix, G Gracia, et al. Las epilepsias en centroamérica, 2001.
- [12] Robert S Fisher, J Helen Cross, Jacqueline A French, Norimichi Higurashi, Edouard Hirsch, Floor E Jansen, Lieven Lagae, Solomon L Moshe, Jukka Peltola, Eliane Roulet Perez, et al. Classificazione operativa dei tipi di crisi della international league against epilepsy: position paper della commissione per la classificazione e la terminologia dell’ilae. *Epilepsia*, 58(4):522–530, 2017.
- [13] Ingrid E Scheffer, Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, Satish Jain, Gary W Mathern, Solomon L Moshé, et al. Ilae classification of the epilepsies: position paper of the ilae commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017.
- [14] Chrysostomos P Panayiotopoulos. Idiopathic generalized epilepsies: a review and modern approach. *Epilepsia*, 46:1–6, 2005.
- [15] JC de Moura, DP Tirapelli, L Neder, FP Saggiaro, AC Sakamoto, TR Velasco, RA Panepucci, JP Leite, Assirati Júnior JA, BO Colli, et al. Amygdala gene expression of nmda

- and gaba (a) receptors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 22(1):92–97, 2010.
- [16] Su-Kyeong Hwang y Shinichi Hirose. Genetics of temporal lobe epilepsy. *Brain and Development*, 34(8):609–616, 2012.
- [17] Ingrid E Scheffer, Hilary A Phillips, Catherine E O’Brien, Michael M Saling, Jacqueline A Wrennall, Robyn H Wallace, John C Mulley, y Samuel F Berkovic. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 44(6):890–899, 1998.
- [18] Luciana Patr zia A Andrade-Valena, Marcelo Moraes Valena, Tonicarlo Rodrigues Velasco, Carlos Gilberto Carlotti, Joao Alberto Assirati, Orfa Yineth Galvis-Alonso, Luciano Neder, Fernando Cendes, y Joao Pereira Leite. Mesial temporal lobe epilepsy: clinical and neuropathologic findings of familial and sporadic forms. *Epilepsia*, 49(6):1046–1054, 2008.
- [19] L Vadlamudi, IE Scheffer, y SF Berkovic. Genetics of temporal lobe epilepsy, 2003.
- [20] Ruth Ottman, Karina Berenson, y Christie Barker-Cummings. Recruitment of families for genetic studies of epilepsy. *Epilepsia*, 46(2):290–297, 2005.
- [21] P Striano, G Busolin, L Santulli, E Leonardi, A Coppola, L Vitiello, L Rigon, R Michelucci, SCE Tosatto, S Striano, et al. Familial temporal lobe epilepsy with psychic auras associated with a novel *lgil* mutation. *Neurology*, 76(13):1173–1176, 2011.
- [22] E Kobayashi, I Lopes-Cendes, CAM Guerreiro, SC Sousa, MM Guerreiro, y F Cendes. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 56(2):166–172, 2001.
- [23] St phanie Baulac, Fabienne Picard, Alexandra Herman, Josu  Feingold, Emmanuelle Genin, Edouard Hirsch, Jean-Franois Prud’Homme, Michel Baulac, Alexis Brice, y Eric LeGuern. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 49(6):786–792, 2001.

- [24] Chantal Depondt, Wim Van Paesschen, Gert Matthijs, Eric Legius, K Martens, Philippe Demaerel, y Guy Wilms. Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology*, 58(9):1429–1433, 2002.
- [25] Douglas E Crompton, Ingrid E Scheffer, Isabella Taylor, Mark J Cook, Penelope A McKelvie, Danya F Vears, Kate M Lawrence, Jacinta M McMahon, Bronwyn E Grinton, Anne M McIntosh, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain*, 133(11):3221–3231, 2010.
- [26] Pasquale Striano, Antonio Gambardella, Antonietta Coppola, Carlo Di Bonaventura, Giorgia Bovo, Erica Diani, Francesca Boaretto, Gabriella Egeo, Clotilde Ciampa, Angelo Labate, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy (fntle). *Journal of neurology*, 255(1):16–23, 2008.
- [27] Antonio Gambardella, Demetrio Messina, Emilio Le Piane, R Luciano Oliveri, Grazia Annesi, Mario Zappia, Eva Andermann, Aldo Quattrone, y Umberto Aguglia. Familial temporal lobe epilepsy: autosomal dominant inheritance in a large pedigree from southern italy. *Epilepsy research*, 38(2-3):127–132, 2000.
- [28] Angelo Labate, Antonio Gambardella, Eva Andermann, Umberto Aguglia, Fernando Cendes, Samuel F Berkovic, y Frederick Andermann. Benign mesial temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7(4):237, 2011.
- [29] Emilija Cvetkovska, Igor Kuzmanovski, Marija Babunovska, Bojan Boshkovski, Tatjana Cepreganova Cangovska, y Gordana Kiteva Trencevska. Phenotypic spectrum in families with mesial temporal lobe epilepsy probands. *Seizure*, 58:13–16, 2018.
- [30] Anna R Giovagnoli y Giuliano Avanzini. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia*, 40(7):904–911, 1999.
- [31] Christian E Elger y Christian Hoppe. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure underreporting and seizure detection. *The Lancet Neurology*, 17(3):279–288, 2018.
- [32] GI Perini, C Tosin, C Carraro, G Bernasconi, MP Canevini, R Canger, A Pellegrini, y G Testa. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and

- juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(6): 601–605, 1996.
- [33] Sabine Kaaden y Christoph Helmstaedter. Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(2):213–217, 2009.
- [34] Christoph Helmstaedter y CE Elger. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain*, 132(10):2822–2830, 2009.
- [35] Charles Lee, A John Iafrate, y Arthur R Brothman. Copy number variations and clinical cytogenetic diagnosis of constitutional disorders. *Nature genetics*, 39(7):S48–S54, 2007.
- [36] Ingo Helbig, Erin L Heinzen, Heather C Mefford, International League Against Epilepsy Genetics Commission, Samuel F Berkovic, Daniel H Lowenstein, Mitsuhiro Kato, J Helen Cross, P Satishchandra, Peter De Jonghe, et al. Genetic literacy series: Primer part 2—paradigm shifts in epilepsy genetics. *Epilepsia*, 59(6):1138–1147, 2018.
- [37] Hutton M Kearney, Erik C Thorland, Kerry K Brown, Fabiola Quintero-Rivera, y Sarah T South. American college of medical genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genetics in Medicine*, 13(7):680–685, 2011.
- [38] CA Venegas Vega. Pruebas citogenéticas basadas en microarreglos. *Genética Clínica. México: Manual Moderno*, 2012.
- [39] Francesca Scionti, Maria Teresa Di Martino, Licia Pensabene, Valentina Bruni, y Daniela Concolino. The cytoscan hd array in the diagnosis of neurodevelopmental disorders. *High-throughput*, 7(3):28, 2018.
- [40] Edgar Alejandro Medina-Torres y Francisco Espinosa-Rosales. Microarreglos: Tecnología con aplicaciones en el campo de la salud humana. *Alergía, Asma e Inmunología pediátricas*, 18(2):52–59, 2009.
- [41] Víctor Moreno y Xavier Solé. Uso de chips de adn (microarrays) en medicina: fundamentos técnicos y procedimientos básicos para el análisis estadístico de resultados. *Med Clin*, 122:73–79, 2004.

- [42] Richard Redon, Shumpei Ishikawa, Karen R Fitch, Lars Feuk, George H Perry, T Daniel Andrews, Heike Fiegler, Michael H Shapero, Andrew R Carson, Wenwei Chen, et al. Global variation in copy number in the human genome. *nature*, 444(7118):444–454, 2006.
- [43] Beata Nowakowska. Clinical interpretation of copy number variants in the human genome. *Journal of applied genetics*, 58(4):449–457, 2017.
- [44] Mehdi Zarrei, Jeffrey R MacDonald, Daniele Merico, y Stephen W Scherer. A copy number variation map of the human genome. *Nature reviews genetics*, 16(3):172–183, 2015.
- [45] Heather C Mefford. Clinical genetic testing in epilepsy: clinical genetic testing in epilepsy. *Epilepsy currents*, 15(4):197–201, 2015.
- [46] Heather C Mefford, Hiltrud Muhle, Philipp Ostertag, Sarah von Spiczak, Karen Buysse, Carl Baker, Andre Franke, Alain Malafosse, Pierre Genton, Pierre Thomas, et al. Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci in idiopathic generalized and focal epilepsies. *PLoS Genet*, 6(5):e1000962, 2010.
- [47] Antonietta Coppola y Maurizio Elia. Copy number variants and epilepsy: new emerging syndromes. En *Epilepsy Towards the Next Decade*, pages 1–14. Springer, 2015.
- [48] Muhammad Imran Naseer, Muhammad Faheem, Adeel G Chaudhary, Taha A Kumosani, Maha Mohsin Al-Quaiti, Mohammed M Jan, Hasan Saleh Jamal, y Mohammad H Al-Qahtani. Genome wide analysis of novel copy number variations duplications/deletions of different epileptic patients in saudi arabia. *BMC genomics*, 16(1):1–7, 2015.
- [49] Samuel F Berkovic y Ortrud K Steinlein. Genetics of partial epilepsies. *Advances in neurology*, 79:375–381, 1999.
- [50] Marilyn Safran, Irina Dalah, Justin Alexander, Naomi Rosen, Tsippi Iny Stein, Michael Shmoish, Noam Nativ, Iris Bahir, Tirza Doniger, Hagit Krug, et al. Genecards version 3: the human gene integrator. *Database*, 2010, 2010.
- [51] Uniprot: The universal protein knowledgebase in 2021. *Nucleic Acids Research*, 49(D1):D480–D489, 2021.

- [52] Szilvia A Nagy, Réka Horváth, Gábor Perlaki, Gergely Orsi, Péter Barsi, Flóra John, Andrea Horváth, Norbert Kovács, Péter Bogner, Hajnalka Ábrahám, et al. Age at onset and seizure frequency affect white matter diffusion coefficient in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 61:14–20, 2016.
- [53] F Cendes, I Lopes-Cendes, E Andermann, y F Andermann. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology*, 50(2):554–557, 1998.
- [54] Umberto Aguglia, Ettore Beghi, Angelo Labate, Francesca Condino, Vittoria Cianci, Laura Mumoli, Sara Gasparini, Aldo Quattrone, y Antonio Gambardella. Age at onset predicts good seizure outcome in sporadic non-lesional and mesial temporal sclerosis based temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(5): 555–559, 2011.
- [55] JA French, PD Williamson, VM Thadani, TM Darcey, RH Mattson, SS Spencer, y DD Spencer. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. results of history and physical examination. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 34(6):774–780, 1993.
- [56] E Kobayashi, MD D’Agostino, I Lopes-Cendes, SF Berkovic, ML Li, E Andermann, F Andermann, y F Cendes. Hippocampal atrophy and t2-weighted signal changes in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 60(3):405–409, 2003.
- [57] Vicente Villanueva y José Maria Serratos. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset. *Epileptic disorders*, 7(2):83–90, 2005.
- [58] Ulf Hlobil, Chaturbhuj Rathore, Aley Alexander, Sankara Sarma, y Kurupath Radhakrishnan. Impaired facial emotion recognition in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (mtle-hs): side and age at onset matters. *Epilepsy Research*, 80(2-3):150–157, 2008.
- [59] Ali A Asadi-Pooya y Michael R Sperling. Age at onset in patients with medically refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis: impact on clinical manifestations and postsurgical outcome. *Seizure*, 30:42–45, 2015.
- [60] Jozsef Janszky, Imre Janszky, y Alois Ebner. Age at onset in mesial temporal lobe epilepsy with a history of febrile seizures. *Neurology*, 63(7):1296–1298, 2004.

- [61] Colin A Ellis, Leonid Churilov, Michael P Epstein, Sharon X Xie, Susannah T Bellows, Ruth Ottman, Samuel F Berkovic, y Epi4K Consortium. Epilepsy in families: Age at onset is a familial trait, independent of syndrome. *Annals of neurology*, 86(1):91–98, 2019.
- [62] Pierre Gloor, Andre Olivier, Luis F Quesney, Frederick Andermann, y Sandra Horowitz. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 12(2):129–144, 1982.
- [63] Christian G Bien, Felix O Benninger, Horst Urbach, Johannes Schramm, Martin Kurtzen, y Christian E Elger. Localizing value of epileptic visual auras. *Brain*, 123(2):244–253, 2000.
- [64] Michel Guipponi, Amina Chentouf, Kristin EB Webling, Krista Freimann, Arielle Crespel, Carlo Nobile, Johannes R Lemke, Jörg Hansen, Thomas Dorn, Gaetan Lesca, et al. Galanin pathogenic mutations in temporal lobe epilepsy. *Human molecular genetics*, 24(11):3082–3091, 2015.
- [65] Janna Riechmann, Laurent M Willems, Rainer Boor, Matthias Kieslich, Susanne Knake, Cornelia Langner, Bernd A Neubauer, Bettina Oberman, Heike Philippi, Jens P Reese, et al. Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: A cross-sectional multicenter study from germany. *Seizure*, 69:92–98, 2019.