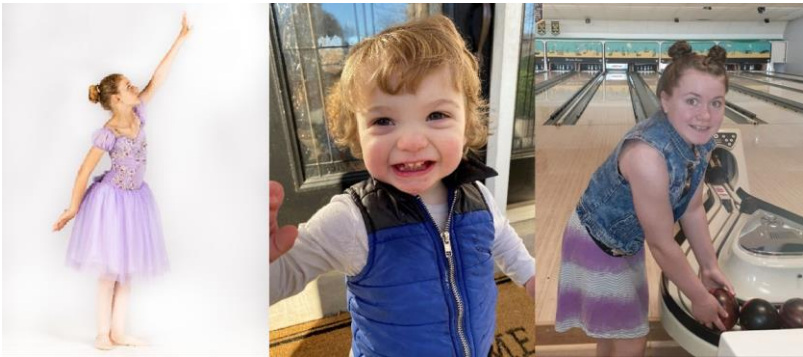




Understanding Chromosome & Gene Disorders

Epilepsia PCDH19



rarechromo.org

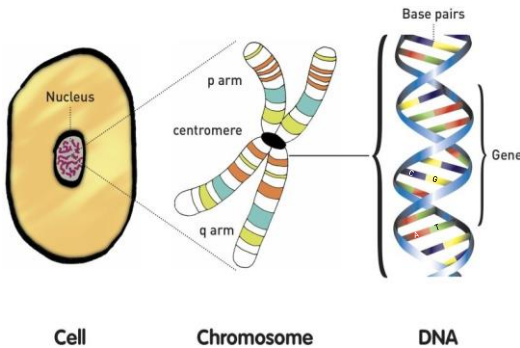
¿Qué es la epilepsia PCDH19?

La epilepsia PCDH19, también conocida como epilepsia en racimo PCDH19 o epilepsia en racimo en niñas, es una afección genética poco común. Aunque solo se han informado de aproximadamente 300 personas con epilepsia PCDH19 en la literatura médica, se cree que representa aproximadamente el 1% de la epilepsia que se presenta antes de los 3 años de edad (Symonds 2019) y, por lo tanto, afectaría a miles de personas en todo el mundo.

La epilepsia relacionada con PCDH19 es el resultado de un cambio o una deleción de un gen llamado PCDH19.

Los cambios en el gen PCDH19, conocidos como variantes patogénicas (cambios en los genes que pueden afectar la salud), suele resultar en epilepsia en niñas. Las convulsiones suelen comenzar alrededor de los 8 meses, habiendo ya debutado la mayoría de ellas a los 3 años de edad. Típicamente, las niñas tienen varias agrupaciones de crisis a lo largo de varios días seguidos de períodos más prolongados en los que están libres de convulsiones. Las niñas afectadas a menudo tienen dificultades de comportamiento, dificultades de aprendizaje o discapacidad intelectual que pueden no ser evidentes hasta después del inicio de las convulsiones.

Los niños también se pueden ver afectados, aunque muy raramente. Esto ocurre cuando se produce un cambio en el gen PCDH19 después de la concepción y durante el desarrollo. A mediados de 2020, solo se habían descrito en la literatura diecisiete varones afectados en todo el mundo con variantes patogénicas de PCDH19.



¿Qué son los genes y los cromosomas?

Los genes son las "instrucciones" que nuestro cuerpo utiliza para muchas funciones, incluido el control del crecimiento y el desarrollo. Están hechos de una estructura compleja llamada ADN. Podemos imaginar el ADN como un libro de recetas para crear un organismo vivo. El ADN es una molécula excepcionalmente

larga que se parece un poco a una escalera de caracol. Los peldaños de la escalera están formados por pares de letras (A-T y G-C). El orden de las A, C, G y T en el ADN es el código que le dice a la célula (y al organismo) cómo desarrollarse.

Debido a que el ADN es tan largo, se encuentra enrollado y plegado en un cromosoma, por lo que cabe dentro de las células microscópicas de las que están hechos nuestros cuerpos. La mayoría de nuestras células contienen 46 cromosomas. Los pares de cromosomas están numerados del 1 al 22 y el par 23 comprende los cromosomas sexuales, que determinan el sexo biológico (si somos hombres o mujeres). Las mujeres generalmente tienen dos cromosomas X (XX) y los hombres generalmente tienen un cromosoma X e Y (XY) (vea la siguiente imagen en la página 3 para ver un ejemplo de conjunto de cromosomas).

Heredamos 23 cromosomas de nuestra madre y 23 de nuestro padre para hacer nuestro propio "libro de recetas" único que contiene dos copias de la mayoría de los genes.

Dado que los cromosomas vienen en pares, también lo hacen los genes que contienen. Por lo tanto, tenemos dos copias de cada gen en los cromosomas 1 a 22, y las mujeres (XX) tienen dos copias de cada gen en el cromosoma X. Los hombres tienen solo una copia del cromosoma X y, aunque el cromosoma Y contiene algunos genes que también existen en el cromosoma X, la mayoría no están presentes, por lo que los hombres tienen un gran número de genes en su cromosoma X que solo están presentes como una única copia. PCDH19 se encuentra en el cromosoma X y está presente como una sola copia en los hombres (XY).

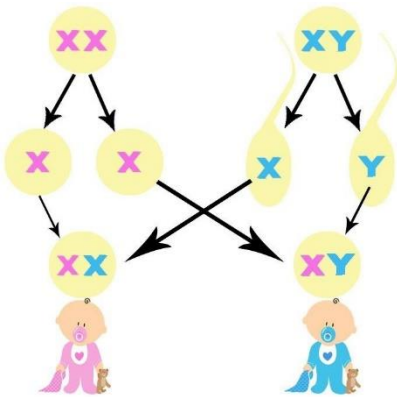


Pares cromosómicos 1-22, X e Y (masculino)

Herencia ligada al cromosoma X

Los hombres (XY) heredan un cromosoma X de su madre y un cromosoma Y de su padre. Las mujeres (XX) tienen dos cromosomas X: uno heredado de su madre y otro de su padre.

Cada cromosoma X tiene un gen PCDH19. Si bien las mujeres tienen dos cromosomas X en cada una de sus células, solo uno de ellos está completamente activo. Esto se debe a un proceso natural llamado inactivación del cromosoma X, que previene el que más de un cromosoma X esté completamente activo en la misma célula.



La mayoría de los síndromes ligados al cromosoma X identificados hasta la fecha afectan a hombres que solo tienen un cromosoma X y, por lo tanto, una copia del gen relevante. Las mujeres generalmente están protegidas de verse afectadas porque tienen un segundo cromosoma X no afectado.

Para la epilepsia PCDH19 ocurre lo "contrario", las mujeres que tienen una variante patógena de PCDH19 en uno de sus genes PCDH19 generalmente se ven afectadas. Las hembras se denominan heterocigotas porque tienen una copia normal y una copia alterada del gen PCDH19 (hetero significa diferente / otro, cigoto se refiere a la célula formada cuando un óvulo y un espermatozoide se unen).

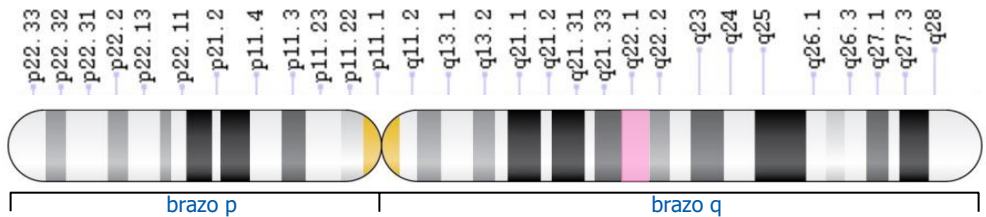
Se cree que los hombres que heredan un cromosoma X con una variante patógena de PCDH19 no se ven afectados. Se les conoce como portadores hemicingóticos (solo tienen una copia de este gen, hemi significa la mitad) Esto significa que pueden "transmitir" o pasar el gen alterado a sus hijos que sí pueden verse afectados, pero como los hombres no

tienen epilepsia, se les conoce como "portadores". Si un hombre no hereda una variante patógena de PCDH19, sino que el cambio en el gen PCDH19 ocurre después de la concepción y durante el desarrollo temprano, se espera que se vean afectados.

Cromosoma X y PCDH19

El gen PCDH19 está ubicado en el cromosoma X, en el brazo q largo, en una región llamada banda 22.1 (sombreada en rosa en la imagen de abajo).

Cromosoma X



El gen PCDH19 codifica la proteína PCDH19. Los genes pueden describirse como portadores de instrucciones para nuestras células y las proteínas llevan a cabo tareas específicas. La proteína PCDH19 es importante porque participa en cómo las células del cerebro (neuronas) se comunican con otras células y cómo migran cuando forman el cerebro en desarrollo. [PCDH19 es una abreviatura del nombre completo de genes [protocadherina-19](#), que es una descripción de la función de la proteína ("adhesión dependiente del calcio")].

¿Qué es lo que hace PCDH19?

Las funciones de PCDH19 se desconocen en gran medida, aunque se especula que puede tener funciones importantes durante las primeras etapas del desarrollo del cerebro. Estos roles pueden afectar la interacción de las células y la unión a las células vecinas (las proteínas PCDH19 actúan como velcro, manteniendo juntas las células similares). La proteína PCDH19 también puede estar involucrada en cómo se mueven las neuronas y hacia dónde se mueven (regulando la migración neuronal), la actividad entre neuronas o entre una neurona y otros tipos de células (establecimiento de conexiones neuronales y plasticidad) y la forma de las neuronas (morfología neuronal).

¿Qué cambios genéticos produce la epilepsia PCDH19?

Hay diferentes variaciones de ADN que pueden ocurrir en la secuencia del gen PCDH19. Hasta ahora se han informado más de 140 variantes patogénicas diferentes en PCDH19. Algunas resultarán en la producción de pequeñas cantidades de una proteína más corta (truncada), estos se denominan "variantes de truncamiento de pérdida de función".

Otras pueden resultar en la producción de una proteína que tiene una función alterada. Algunas pueden dar como resultado que no se produzca ninguna proteína a partir de la secuencia genética alterada.

El efecto sobre la proteína depende de la variación exacta de la secuencia del gen y en cómo se afectan las regiones codificantes. Las regiones codificantes son las partes del gen que se traducen en secuencias de aminoácidos (los aminoácidos son los

componentes básicos de las proteínas). Las alteraciones genéticas se pueden describir como:

'Variantes equivocadas' - esto es como un error de imprenta en una receta, por ejemplo, "agregar un poco de arroz" podría cambiarse por "agregar polvo de arroz ". El código genético se cambia por lo que ya no codifica el aminoácido correcto y la función de la proteína resultante puede verse afectada.

'Variantes sin sentido' - esto es como un punto que se introduce en el medio de una oración que compone una receta, por ejemplo, 'agregar un poco de arroz' podría cambiarse a 'agregar un poco'. La secuencia de genes ahora tiene una señal de parada donde no debería estar y los aminoácidos no se agregan a la proteína después de ese punto. Esto significa que la proteína resultante será más corta de lo esperado y su función se verá afectada.

'Variantes de cambio de encuadre' - Estos cambios significan que la receta no se puede leer correctamente porque las letras se han movido y las oraciones ya no tienen sentido. Por ejemplo, "agregar un poco de arroz" podría cambiarse por "agregar nu opco ed raroz". El código genético ahora no está sincronizado y se seleccionan los aminoácidos incorrectos para producir la proteína. Esto significa que la proteína resultante no funcionará o puede funcionar de manera diferente. Hay otras variantes patogénicas de PCDH19 menos comunes que incluyen deleciones, inserciones y duplicaciones.

La mayoría de las variantes patogénicas de PCDH19 identificadas hasta ahora (2020) son variantes equivocadas o sin sentido ubicadas al comienzo del gen. También se han identificado cambios genéticos en el gen PCDH19 que se cree que son "benignos", lo que significa que el cambio en el código no provoca un cambio en la proteína y, por lo tanto, no afecta la salud ni el desarrollo.

¿Se verán afectadas todas las niñas con una variante patogénica de PCDH19?

No todas las mujeres con un cambio genético en PCDH19 se ven afectadas. La medida en que la afección está presente en personas con una variante patogénica se conoce como penetrancia. Se estima que la penetrancia de las variantes patogénicas de PCDH19 es del 90% (Dibbens 2008; Kolc 2020), esto significa que se espera que el 10% de las niñas con una variante patogénica de PCDH19 no se vean afectadas (las mujeres no afectadas se denominan "no penetrantes" por profesionales médicos). Las razones exactas por las que algunas mujeres no se ven afectadas por las variantes patogénicas de PCDH19 no se comprenden completamente, pero el trasfondo genético único de cada individuo puede estar involucrado y posiblemente el patrón único de inactivación del cromosoma X, particularmente en el cerebro en desarrollo. También hay evidencia de que el inicio tardío de las convulsiones se asocia con una discapacidad intelectual y dificultades de comportamiento más leve. Las convulsiones muy frecuentes también se han asociado con resultados clínicos más graves (Kolc 2020).

Si bien la epilepsia relacionada con PCDH19 generalmente se asocia con el desarrollo temprano normal, el retraso del desarrollo antes del inicio de las convulsiones ocurre en aproximadamente el 20% de los niños (Kolc 2020).

Niños con una variante patógena de PCDH19

Los varones que heredan un cromosoma X con una variante patógena de PCDH19 no se ven afectados por la epilepsia relacionada con PCDH19. Sin embargo, si el cambio en el gen PCDH19 ocurre después de la concepción y durante el desarrollo temprano de un niño, esto da como resultado un resultado similar al de las niñas con una variante patógena de PCDH19. Esto se debe a que el niño tendrá algunas células con el gen PCDH19 no afectado y algunas con el gen PCDH19 afectado. Esto se conoce como mosaicismo somático porque el cambio genético ocurrió en una célula somática (las células que forman nuestro cuerpo) en lugar de una célula de línea germinal (un óvulo o espermatozoide) y los tejidos son como un mosaico, lo que significa que algunas células tendrán la variante y otras no.

Una comparación de 8 hombres con una variante de PCDH19 en mosaico y 90 mujeres con una variante de PCDH19 heterocigótica reveló que tenían síntomas clínicos y dificultades similares (Kolc 2020).

Resultados de las pruebas:

Se han descubierto muchos cambios en el código genético del gen PCDH19 que puedan causar epilepsia PCDH19. Un laboratorio de diagnóstico molecular es responsable de secuenciar su propio ADN o el de su hijo. Si se identifica una variante patógena o probable patógena de PCDH19, la variación se registra en el informe del laboratorio de pruebas. A veces, no se sabe si una variante provoca una alteración del funcionamiento normal del gen / proteína PCDH19 (estos cambios genéticos se denominan variantes de significado desconocido o VOUS).

Es posible que le hayan dado un resultado de una prueba genética que se parezca al siguiente ejemplo:

p.Asp558His (D558H) (GAC→CAC): c.1672 G→C en exon 1 del gen PCDH19(NM_001184880.1)

p.
Asp558His denota un cambio en una proteína
el aminoácido ácido aspártico en posición 558 ha sido cambiado por el aminoácido histidina

(D558H) esto es una repetición del punto anterior escrito de una manera diferente.

D es el símbolo usado para ácido aspártico

H es el símbolo usado para histidina

(GAC→CAC) estas letras se refieren al cambio en el código genético
La secuencia de nucleótido GAC ha sido cambiada por CAC

c. se refiere a un cambio en la secuencia de AND complementaria
La secuencia ha sido cambiada en la posición de nucleótido 1672

1672G→C el nucleótido guanine ha sido cambiado por citosina

exon 1 el cambio de secuencia ocurre en el exon 1 del gen

PCDH19 el nombre del gen afecto



Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

(NM_001184880.1) el código de referencia para la secuencia usada
NM se refiere a RNA codificante, 001184880 se refiere al número de acceso .1 se refiere a la versión de la secuencia.

¿Por qué ha ocurrido esto?

Aproximadamente la mitad de los niños con epilepsia PCDH19 identificados hasta ahora (2020) tienen antecedentes familiares de epilepsia y la variante patógena de PCDH19 ha sido transmitida por la madre o el padre. La otra mitad tiene una variante patógena que ha ocurrido como un evento nuevo en el niño (la variante es de novo).

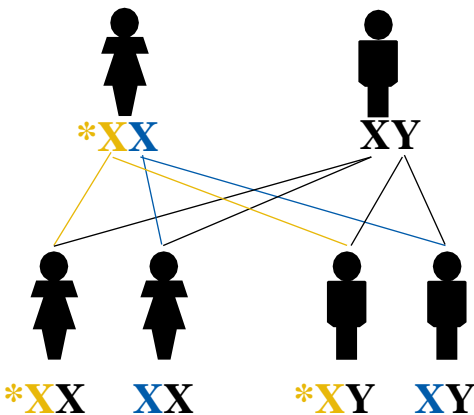
Todos llevamos variantes en nuestro ADN, ocurren cuando se copian nuestros cromosomas y se forman nuevas células. Todos tenemos nuevas variantes que no heredamos de nuestros padres, pero la mayoría de estas variantes son benignas (no afectan la salud ni el desarrollo). Una condición genética se diagnostica cuando una variante cambia una secuencia importante en nuestro ADN que afecta la salud y el desarrollo. Estas variantes se conocen como patógenas y, hasta ahora, la mayoría se han identificado en genes que codifican proteínas importantes.

Es importante saber que, como padre, no hay nada que pudiera haber hecho para evitar que ocurriera el cambio genético. Las variantes de PCDH19 no son causadas por factores ambientales, dietéticos o de estilo de vida y no hay nada que ninguno de los padres haya hecho antes o durante el embarazo que haya causado el cambio.

¿Puede volver a ocurrir?

La probabilidad de tener otro hijo afectado por un trastorno genético poco común depende de si el cambio genético se encuentra en uno de los padres. Es importante establecer si la variante patógena PCDH19 está presente en la madre o en el padre, o si ocurrió como un nuevo cambio genético en el niño.

Madres con una variante patógena PCDH19



Las mujeres con una variante patógena de PCDH19 tienen un 50% de posibilidades de transmitir el cromosoma X con el gen PCDH19 no afectado y un 50% de probabilidad de transmitir el cromosoma X con la variante patógena PCDH19 a cualquier futuro hijo o hija.

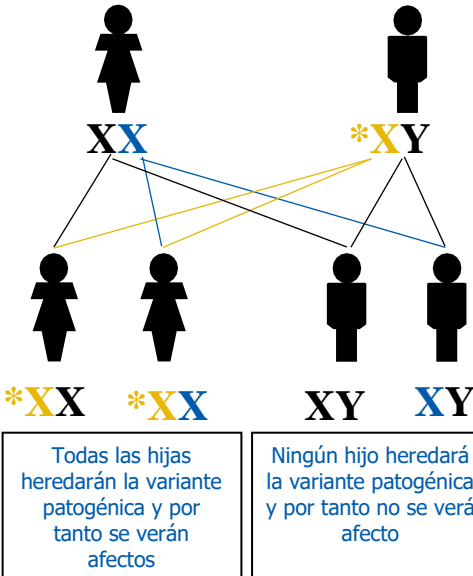
50% de las hijas heredarán la variante patógena y estarán probablemente afectas

50% de los hijos heredarán la variante patógena pero no deberían estar afectos

*X Cromosoma X con la variante patógena PCDH19

Cromosoma X con la variante normal PCDH19

Padres con la variante patogénica *PCDH19*



Los hombres transmiten un cromosoma X a todas sus hijas y un cromosoma Y a todos sus hijos. Un hombre que tenga una variante patogénica de *PCDH19* pasará esa variante a todas sus hijas. Esto significa que existe una alta probabilidad de que las hijas desarrollen epilepsia *PCDH19*. Dado que un hombre con una variante patogénica de *PCDH19* transmite un cromosoma Y a sus hijos (y no un cromosoma X), sus hijos no tendrán esa variante patogénica.

*Cromosoma X con la variante patogénica *PCDH19*
Cromosoma X con la variante normal *PCDH19*

Aproximadamente la mitad de las mujeres con epilepsia *PCDH19* no tienen antecedentes familiares del trastorno. La mayoría de estos tienen una nueva variante patogénica de *PCDH19* (de novo) que se produjo en ellos. Sin embargo, es posible que un padre transmita el cambio genético sin saber que lo tiene, ya que a veces se puede encontrar solo en sus espermatozoides u óvulos (conocidos como células de la línea germinal o sexuales) pero no en el resto de las células en su cuerpo (conocido como células somáticas). Esto se conoce como mosaicismo de la línea germinal (o mosaicismo gonadal). Dado que la variante patogénica no está presente en las células somáticas de la madre o el padre, como las del cerebro, no presentan convulsiones u otros síntomas de epilepsia *PCDH19*. Dado que la variante no está presente en las células que se encuentran en la sangre, el resultado de un análisis de sangre genético será negativo. En esta situación, los padres pueden tener otro hijo con la variante, aunque una prueba genética previa indicase que no tenían la variante. El mosaicismo de la línea germinal es muy poco común (generalmente se estima en <1%), sin embargo, el riesgo de tener otro hijo afectado para las personas con mosaicismo de la línea germinal puede variar mucho según la cantidad de células de la línea germinal que portan la variante patogénica *PCDH19*. Si la variante ocurriera antes en el desarrollo de las células de la línea germinal, entonces la tasa de recurrencia sería mayor porque un mayor número de células portarían la variante patogénica *PCDH19*.

Debido a la naturaleza inusual de la herencia de la epilepsia *PCDH19*, es importante que las familias reciban asesoramiento genético integral, especialmente si están planeando otro embarazo. A sus hijos también se les debe ofrecer asesoramiento cuando sean mayores. Dado que los hijos de una madre con una variante patogénica de *PCDH19* tienen un 50% de posibilidades de heredar la variante patogénica, tienen un alto riesgo de tener hijas con epilepsia *PCDH19* aunque no la tengan ellos mismos.

¿Qué tan común es la epilepsia PCDH19?

La epilepsia PCDH19 se describió clínicamente por primera vez en 1971 (Juberg y Hellman 1971) como un trastorno convulsivo hereditario de inicio temprano desencadenado por fiebre y que solo se encuentra en mujeres. El gen causante se identificó casi 50 años después durante un estudio de la misma familia descrito en 1971 y seis familias adicionales con síntomas y patrones de herencia similares (Dibbens 2008). Desde entonces, se han identificado algunos hombres que son mosaico del gen PCDH19 y tienen síntomas similares a los de las mujeres afectadas.

El PCDH19 se considera uno de los genes clínicamente más relevantes en la epilepsia y afecta a entre 15 000 y 30 000 personas en los Estados Unidos y 1000 en Australia (Homan 2017).

Las pruebas genéticas eran hasta no hace mucho un proceso complicado, costoso y que requería mucho tiempo. Recientemente, ha habido importantes avances en tecnología y rentabilidad que han permitido un mayor uso de las pruebas genéticas, por lo que es probable que cada vez más personas sean diagnosticadas con variantes patógenas de PCDH19.

Un estudio poblacional reciente identificó la PCDH19 como una de las epilepsias de un solo gen más comunes en niños pequeños con una incidencia de 1 por cada 20.600 nacimientos de mujeres vivas (Symonds 2019)

¿Puede curarse la epilepsia PCDH19?

Actualmente, no existe una cura conocida para la epilepsia PCDH19. La epilepsia debe ser tratada por un neurólogo pediatra o un pediatra con experiencia en epilepsia. El diagnóstico temprano del desarrollo y el comportamiento y la intervención con programas educativos pueden ayudar a los niños a alcanzar su máximo potencial cognitivo y social.

Se anima a los padres a que hablen de inmediato con el pediatra o neurólogo pediátrico de su hijo sobre sus preocupaciones sobre posibles convulsiones, dificultades de aprendizaje o dificultades de comportamiento para que estos síntomas pueden diagnosticarse y tratarse adecuadamente.

Las convulsiones en la epilepsia PCDH19 pueden ser difíciles de controlar en algunas personas. No hay ensayos controlados con placebo publicados; sin embargo, un estudio retrospectivo reciente sugirió que el levetiracetam tiene un impacto positivo en este trastorno (Sadleir 2020).



Ilustración por Freepik Stories:
<https://stories.freepik.com/>



Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Anteriormente se había demostrado que las niñas con variantes patógenas de PCDH19 tenían deficiencia de un esteroide natural llamado alopregnanolona (Tan 2015). Actualmente, Marinus Pharmaceuticals está llevando a cabo un ensayo clínico de un fármaco llamado ganaxolona, que es un compuesto (análogo sintético) similar a la alopregnanolona. Se puede encontrar más información sobre este estudio en la página del ensayo clínico de la siguiente manera:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865732?term=ganaxolone&draw=2&rank=3>

La investigación sobre los posibles mecanismos y dianas terapéuticas para la epilepsia PCDH19 está en curso. Se anima a las familias a visitar la página PCDH19 como parte de la serie de sitios web sobre genes de enfermedades humanas para obtener información actualizada sobre los proyectos e iniciativas de investigación actuales:

<https://humandiseasesgenes.nl/pcdh19/research-collaboration/>

Las familias hablan:



“ Le encanta el ballet y la actuación. Se enamoró del ballet después de ver un espectáculo improvisado en nuestro centro comercial local durante las vacaciones y ha estado enamorada del baile y los disfraces bonitos desde entonces.”



Niño pequeño,
16 meses de edad



“ A ella le encanta ser útil. Es muy compasiva y cariñosa.”



“ Es una chica increíblemente resistente, obstinada, traviesa y cariñosa. Una vez que se propone hacer o aprender algo, se mantiene firme y no permitirá que las convulsiones o los medicamentos se lo impidan. Después de todas las convulsiones, hospitalizaciones, terapias y extracciones de sangre que ha sufrido, todavía tiene abrazos para los médicos y enfermeras, y en general es una niña feliz.. ”



“Le encanta nadar, andar en bicicleta y la playa.”



“Le encanta ayudar a su madre a cocinar, le encanta la naturaleza, le encanta pintar y le apasionan las flores!”



¿Qué síntomas tienen las personas con epilepsia PCDH19?

Las variantes patógenas de PCDH19 causan síntomas característicos. Por lo general, los niños con desarrollo normal presentan grupos de convulsiones frecuentes durante el primer año de vida, a menudo desencadenada o agravada por la fiebre. En aproximadamente el 95% de los niños con epilepsia PCDH19, el inicio de las convulsiones se asocia con fiebre (Kolc 2019). Las convulsiones suelen ser focales (lo que significa que comienzan en una parte del cerebro). El cómo afectará al niño dependerá de la parte del cerebro implicada.

Los niños pueden parecer asustados y tener una conciencia alterada seguida de rigidez o sacudir el brazo o la pierna de un lado del cuerpo. La convulsión puede extenderse y afectar a ambos lados del cerebro. Esto da como resultado una rigidez bilateral (que afecta a ambos lados) y sacudidas del cuerpo y las extremidades (esto se conoce como convulsión tónico-clónica). Puede ser difícil evitar que se produzcan grupos de convulsiones y la epilepsia suele ser resistente a los medicamentos. La epilepsia puede mejorar después de los primeros 10 años (promedio de 18 años), y muchos niños consiguen no tener convulsiones (con ayuda de medicamentos) en la adolescencia (Kolc 2020).

El desarrollo de estos niños es variado. Aunque la mayoría de los niños tenían un desarrollo típico hasta el inicio de sus convulsiones, aproximadamente un 20% puede haber tenido problemas del desarrollo antes de que comenzaran las convulsiones. Con el inicio de las convulsiones, el desarrollo puede ralentizarse y, en algunos casos, los niños pierden habilidades de desarrollo durante las rachas de convulsiones. Aproximadamente el 70% de las personas con epilepsia PCDH19 terminan finalmente con un grado de discapacidad intelectual que va de leve a profunda. Otros trastornos del neurodesarrollo son comunes, con mayor frecuencia el trastorno del espectro autista (TEA) y las dificultades de comportamiento; La psicosis de aparición tardía (cuando se altera la comprensión de la realidad para que las personas puedan ver, escuchar y / o creer que las cosas son reales cuando no lo son) ocurre en aproximadamente el 20% de las mujeres (Vlaskamp 2019). Estas condiciones cognitivas y conductuales pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas con epilepsia relacionada con PCDH19 y sus familias.

Características comunes:

- Epilepsia
- Retraso del desarrollo
- Regresión del desarrollo
- Retraso y dificultades en habla y lenguaje
(en casos severos, mutismo)
- Dificultades de aprendizaje
- Discapacidad intelectual
- Trastorno del espectro autista (TEA)



Ilustración por: <https://stories.freepik.com/>

Otras características posibles incluyen:

- Síndrome de disfunción ejecutiva
- Trastorno por déficit de atención o hiperactividad (TDAH)
- Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)
- Comportamiento agresivo
- Psicosis de inicio tardío



Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Embarazo y parto

No parece haber ninguna dificultad con el embarazo o el parto para las madres y los bebés con variantes patógenas de PCDH19.

Alimentación y crecimiento

No ha habido informes en la literatura de dificultades de alimentación en niños con epilepsia PCDH19, aunque los niños pueden tener problemas para seguir las rutinas establecidas para comer.

A través de la correspondencia con los padres, hemos aprendido que los niños pueden negarse a probar nuevos alimentos o que la comida es una de las cosas más importantes para su hijo.

“Nuestra hija no parece tener interés en cosas importantes como la escuela, su salud, su propósito en la vida. La comida, los amigos, los videojuegos y su iPad son lo más importante.”

Se espera que los niños con epilepsia PCDH19 tengan un crecimiento normal.

Desarrollo

Todos los niños con epilepsia PCDH19 se desarrollan de manera diferente y las habilidades intelectuales varían. La regresión del desarrollo (pérdida de habilidades una vez aprendidas) es común. La regresión a menudo ocurre con rachas de convulsiones. Inicialmente, el desarrollo mejora posteriormente con un retorno a la normalidad entre grupos. Con el tiempo, con las rachas posteriores, es posible que no se produzca el retorno a los niveles anteriores de función.

Habilidades motoras y autocuidado

Algunos niños con epilepsia PCDH19 se han retrasado a la hora de alcanzar hitos motores como sentarse y caminar. La mayoría de los niños pueden sentarse y pararse a la edad prevista o poco después.

“Tenía músculos débiles; tenía retraso en la capacidad de rodar de la espalda al vientre y retraso a lo hora de sentarse.”

La mayoría de los niños de los que tenemos información tienen habilidades motoras gruesas adecuadas, pero esto puede variar, especialmente para los niños más gravemente afectados. Los niños pueden beneficiarse de la fisioterapia (también conocida como terapia física) y terapia ocupacional para ayudarlos a alcanzar su máximo potencial. Una vez que un niño ha mostrado su patrón individual de

desarrollo, será más fácil predecir su potencial a largo plazo. La mayoría de los niños de los que tenemos información no necesitan ayuda en las áreas de la vida diaria. En casos severos, sí se requiere ayuda.

Habilidades intelectuales y escolaridad



La discapacidad intelectual (DI) es un término que se usa para describir las limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual (medido por puntuación de CI) y la conducta adaptativa (tipos de conducta que se usan para adaptarse a otras conductas o situaciones).

Aproximadamente el 70% de los niños reportados en la literatura médica con epilepsia PCDH19 también tienen DI, que varía de leve a profunda para las niñas y de leve a grave para los niños.

La escolarización puede ser una preocupación para algunos padres. Mientras que algunos niños con epilepsia PCDH19 asistirán a una escuela ordinaria, con o sin apoyo, muchos requerirán educación con necesidades especiales. Pocos tienen una capacidad intelectual extremadamente limitada. El inicio temprano de las convulsiones (menos de 12 meses de edad) se asocia con una DI más grave.

Se ha estudiado la asociación entre el inicio de las convulsiones y el resultado clínico (Kolc 2020; Trivisano 2018). A medida que aumenta la edad de inicio de las convulsiones, mejora el funcionamiento ejecutivo y el y los síntomas del trastorno del espectro autista disminuyen.

Habla, lenguaje y comunicación

Las habilidades del habla y el lenguaje pueden variar en los niños con epilepsia relacionada con PCDH19, sin embargo, las dificultades marcadas del habla son raras. Los niños a menudo tienen un ligero retraso en su capacidad para hablar y, en última instancia, algunos tienen un lenguaje limitado. En los casos más graves, los niños no tienen lenguaje hablado, pero pueden comunicar sus sentimientos y necesidades de otras formas.

La investigación en esta área es limitada, sin embargo, de una encuesta de PCDH19 hemos aprendido que la comunicación se retrasa para aproximadamente el 50% de los niños. Puede acceder a la publicación de la encuesta PCDH19 siguiendo este enlace:

<https://www.nature.com/articles/s41398-020-0803-0>.

Los terapeutas del habla y el lenguaje pueden evaluar las habilidades de comunicación. Pueden ayudar con el desarrollo del habla e introducir dispositivos de comunicación. También pueden ayudar a garantizar que, sea cual sea la capacidad de su hijo, reciba apoyo para lograr su máximo potencial de comunicación.



Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Comportamiento

Aunque las dificultades conductuales no se han descrito de manera exhaustiva para todos los niños reportados en la literatura médica, las dificultades conductuales, sociales y de comunicación son comunes en los niños con epilepsia PCDH19. La vulnerabilidad en estas áreas significa que se debe monitorear a los niños y se debe ofrecer apoyo temprano a las familias.

El **trastorno del espectro autista (TEA)** ocurre en niños con epilepsia PCDH19, y se ha visto que un poco más de la mitad de los niños tienen características similares a las de TEA. Estas características pueden incluir aversión a los cambios en la rutina o ruidos fuertes. Algunos niños también pueden tener movimientos estereotipados (movimientos sin propósito) como mecerse o aletear con las manos.

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o síntomas similares al TDAH (es decir, hiperactividad o falta de atención) también son comunes identificados en aproximadamente el 65% de los niños con epilepsia PCDH19 (Kolc 2020) y se caracterizan por una incapacidad para prestar atención y controlar el comportamiento. La agresión también es una característica destacada en las personas con TDAH y es particularmente difícil para las familias.

Recientemente, se ha demostrado que la **psicosis de aparición tardía** ocurre después de los 11 años en mujeres (Vlaskamp 2019). Los adolescentes y adultos con epilepsia PCDH19 deben ser monitoreados cuidadosamente para detectar afecciones de salud mental de aparición tardía.

Los **déficits de la función ejecutiva** también son comunes y ocurren en aproximadamente el 70% de las personas (Kolc 2020). Las funciones ejecutivas involucran un conjunto de procesos cognitivos que incluyen:

- Atención
- Memoria de trabajo
- Inhibición (capacidad para controlar acciones y dejar de participar en un comportamiento)
- Flexibilidad mental (capacidad para pasar de una tarea a otra y tolerar cambios)
- Resolución de problemas
- Planificación
- Razonamiento



Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Los déficits de esta naturaleza también se observan a menudo en personas con TEA y TDAH. También pueden ser evidentes otros comportamientos, como obsesiones y compulsiones. Las obsesiones son pensamientos, impulsos o imágenes intrusivos y repetitivos que permanecen incluso después de los intentos de ignorarlos o confrontarlos; y las compulsiones son comportamientos o actos mentales que se realizan para aliviar el malestar asociado con las obsesiones. Las obsesiones y compulsiones son las características distintivas del trastorno obsesivo compulsivo; sin embargo, también pueden ocurrir como parte de otras afecciones (es decir, TEA).

Investigaciones recientes han demostrado que el impacto de las dificultades de comportamiento en los miembros de la familia es profundo (Kolc 2020). Dependiendo de las habilidades de un niño, unirse a un grupo de habilidades sociales puede ayudar con dichas dificultades, permitiendo que los niños aprendan y practiquen habilidades importantes. Los cursos para padres también pueden ayudar a las familias a desarrollar herramientas de manejo del comportamiento y fomentar la comunicación y el comportamiento cooperativo en su hijo para fortalecer su bienestar emocional.

Los medicamentos también pueden ayudar a controlar el comportamiento de un niño cuando se vuelve preocupante (como autolesión o agresión). Estos comportamientos pueden ser más prominentes cuando un niño se siente ansioso y tenga dificultades de comprensión y comunicación. Un terapeuta ocupacional o un psicólogo pueden ayudar a manejar los comportamientos difíciles dándole a su hijo herramientas para lidiar con sus sensibilidades.

Sueño

Los niños afectados por trastornos genéticos suelen tener más dificultades para dormir que los niños con un desarrollo típico. Algunas familias han informado que su hijo con epilepsia PCDH19 tiene dificultades para conciliar el sueño por la noche y también se ha informado que se despierta temprano o tienen insomnio. Las razones de estas dificultades para dormir aún no se comprenden bien.

Puede ser un desafío tener un niño que no se acomoda para dormir o que no duerme lo suficiente sin interrupciones, y puede ser muy difícil para los padres funcionar bien durante el día si tienen una falta continua de sueño.

Hay muchas intervenciones que se pueden implementar para ayudar a mejorar las dificultades para dormir de un niño. Algunos de estos incluyen tener una buena rutina, bloquear la luz natural en el dormitorio o el uso de la hormona melatonina (esto no es útil para todos los niños, pero se puede probar si los niños tienen dificultades graves para dormir). El ejercicio durante el día también puede mejorar la capacidad del niño para dormir por la noche. Unique también publica una guía del sueño disponible gratuitamente como parte de la serie de guías prácticas, que se puede encontrar en el siguiente enlace:

<https://www.rarechromo.org/practical-guides-for-families>.

Convulsiones

Todos los niños con epilepsia PCDH19 tienen convulsiones (actividad eléctrica repentina e inesperada en el cerebro). Puede haber más de un tipo de convulsión en el mismo individuo. Los tipos de convulsiones más comunes son las convulsiones focales, pero también pueden ocurrir convulsiones tónico-clónicas. Durante una convulsión, los niños parecen temerosos y pueden gritar. No son conscientes de lo que sucede a su alrededor. Pueden tener rigidez o sacudidas de una extremidad, que a veces pueden extenderse y afectar a todo el cuerpo. La mayoría de las convulsiones son breves y duran menos de unos pocos minutos, pero a veces hay convulsiones muy

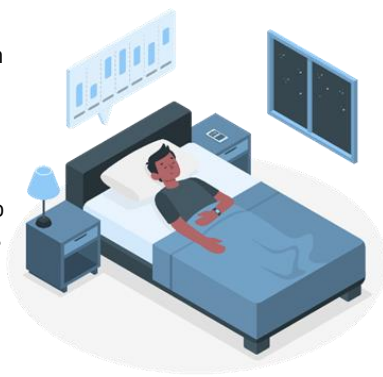


Ilustración por Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

seguidas o agrupadas y el niño no se recupera entre las convulsiones. Las convulsiones pueden causar mucha preocupación a las familias y pueden ser aterradoras de observar. Si su hijo tiene una convulsión, es importante eliminar los peligros cercanos para que no puedan lastimarse.

Los medicamentos antiepilépticos se utilizan para detener las convulsiones y prevenir nuevos grupos o rachas. En algunas personas, los medicamentos no funcionan bien y es difícil evitar que se produzcan convulsiones. Existe alguna evidencia que sugiere que el levetiracetam es eficaz para reducir o mejorar las convulsiones. Para obtener más información sobre esta investigación, acceda al siguiente enlace:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379819304404>.

Afortunadamente, la epilepsia suele mejorar con el tiempo y las convulsiones se vuelven menos graves y menos frecuentes durante la adolescencia. Algunas personas ya no tienen convulsiones en esta época.

Manejo:

En el momento de diagnóstico:

Las personas y sus familias con una variante patógena de PCDH19 deben ser remitidas a un genetista y recibir asesoramiento genético. Esto es especialmente importante dado el inusual patrón de herencia ligado al cromosoma X.

Después del diagnóstico:

La epilepsia debe ser tratada por un neurólogo pediatra o un pediatra con experiencia en epilepsia.

El desarrollo debe ser monitoreado por un pediatra con la derivación adecuada para una evaluación cognitiva temprana e intervenciones según sea necesario (incluida la terapia del habla, fisioterapia (terapia física) y terapia ocupacional).

El apoyo continuo en la escuela y al terminar la escuela sería beneficioso. Los individuos deben ser remitidos para intervención temprana y apoyo continuo por parte de un psicólogo o psiquiatra, si se requiere manejo del comportamiento.

Para las personas más gravemente afectadas, es posible que se requieran medicamentos para el comportamiento.

Grupos de apoyo:

Alianza PCDH19

La misión de la Alianza PCDH19 es mejorar las vidas de los niños y familias que están afectados por la epilepsia PCDH19.

La Alianza se enfoca en recaudar y dirigir fondos para la investigación científica con el objetivo de encontrar tratamientos mejores y más efectivos y, en última instancia, una cura; brindar información y apoyo a las familias afectadas; y asistiendo a los esfuerzos de la comunidad médica, para que ninguna familia sufra sin un diagnóstico y el tratamiento médico más adecuado.



Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus ("Juntos por la investigación en PCDH19")

Insieme per la Ricerca PCDH19 es una organización sin ánimo de lucro ubicada en Italia que trata de:



- Conocer y luchar contra esta enfermedad genética
- Apoyar la investigación, haciendo una realidad la esperanza de encontrar una cura para luchar contra esta enfermedad
- Solicitar la cooperación e intercambio de información entre los investigadores y científicos
- Mejorar la calidad de vida de los niños afectados
- Promover la comunicación entre las familias implicadas
- Dar a conocerse públicamente mediante la distribución de información de esta enfermedad

Los grupos de apoyo en otros países e idiomas incluyen:

Francia/Francés : <https://pcdh19france.fr/>

España/Español : Asociación epilepsia Rosa (PCDH19) www.pcdh19.com

The cute syndrome también apoya las familias PCDH19:

<https://www.thecutesyndrome.com/>

Las publicaciones en revistas científicas y otra literatura utilizada para esta guía incluyen:

Dibbens, L. M., Tarpey, P. S., Hynes, K., Bayly, M. A., Scheffer, I. E., Smith, R., Bomar, J., Sutton, E., Vandeleur, L., & Shoubbridge, C. (2008). X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nature Genetics*, *40*(6), 776.

Homan, C. C. (2017). Neurobiology of PCDH19-female epilepsy (*Doctoral dissertation*).

Juberg, R. C., & Hellman, C. D. (1971). A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *The Journal of Pediatrics*, *79*(5), 726-732.

Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Depienne, C., Marini, C., Scheffer, I. E., Møller, R. S., Trivisano, M., Specchio, N., Pham, D., Kumar, R., Roberts, R., & Gecz, J. (2020). A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *Translational Psychiatry*, *10*(1):127.

Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., Ivancevic, A., Roberts, R., Pham, D. H., & Gecz, J. (2019). A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Molecular Psychiatry*, *24*(2), 241-251.

Sadleir, L. G., Kolc, K. L., King, C., Mefford, H. C., Dale, R. C., Gecz, J., & Scheffer, I. E. (2020). Levetiracetam efficacy in PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, *24*, 142-147.

Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., MacLeod, S., Jollands, A., Joss, S., Kirkpatrick, M., & Brunklaus, A. (2019). Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, *142*(8), 2303-2318.

Tan, C., Shard, C., Ranieri, E., Hynes, K., Pham, D. H., Leach, D., Buchanan, G., Corbett, M., Shoubbridge, C., & Kumar, R. (2015). Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Human Molecular Genetics*, *24*(18), 5250-5259.

Trivisano, M., Pietrafusa, N., Terracciano, A., Marini, C., Mei, D., Darra, F., Accorsi, P., Battaglia, D., Caffi, L., & Canevini, M. P. (2018). Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*, *59*(12), 2260-2271.

Vlaskamp, D. R., Bassett, A. S., Sullivan, J. E., Robblee, J., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., & Andrade, D. M. (2019). Schizophrenia is a later-onset feature of PCDH 19 Girls Clustering Epilepsy. *Epilepsia*, *60*(3), 429-440.

Información sobre la Red de Apoyo



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Únase a Unique para obtener vínculos familiares, información y apoyo. Unique es una organización benéfica sin financiación gubernamental, que se basa exclusivamente en donaciones y subvenciones. Si puede, haga una donación a través de nuestro sitio web en <http://www.rarechromo.org/donate>. ¡Ayúdenos a ayudarlo!

PCDH19 Alliance



PCDH19info.org



Esta guía ha sido preparada con la ayuda de PCDH19 Alliance y Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus.

Unique menciona los foros de mensajes y sitios web de otras organizaciones para ayudar a las familias a buscar información. Esto no implica que respaldemos su contenido ni que tengamos ninguna responsabilidad por él. Esta guía de información no sustituye el consejo médico personal. Las familias deben consultar a un médico calificado en todos los asuntos relacionados con el diagnóstico genético, el manejo y la salud. La información sobre cambios genéticos es un campo que se mueve muy rápidamente y, aunque se cree que la información de esta guía es la mejor disponible en el momento de la publicación, algunos hechos pueden cambiar más adelante. Unique hace todo lo posible para mantenerse al tanto de la información cambiante y revisar sus guías publicadas según sea necesario. Esta guía fue compilada por Kristy Kolc, Adelaide Medical School, Faculty of Health & Medical Sciences, The University of Adelaide, Australia y Unique (AP). El Dr. Jozef Gécz, investigador principal senior y profesor de genética humana en la Facultad de Medicina de Adelaide, Universidad de Adelaide, revisó esta guía. Este texto fue traducido al español por Dr. Álvaro López Soto (HGU Santa Lucía, Cartagena. (AP) Version 1 2020 (AP)

Copyright © Unique 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413