

Identificación de variantes patogénicas en 58 genes relacionados con epilepsia en 14 familias Antioqueñas con epilepsia genética generalizada y/o sonambulismo: estudio descriptivo, retrospectivo. Medellín, Colombia, 2019.

María del Pilar Pereira-Gómez¹, Lizeth Marín-Gómez¹, Diana Marcela Cornejo-Sánchez¹, Isabelle Schrauwen², William Cornejo Ochoa³, Suzanne M Leal² & Nicolás PinedaTrujillo^{1*}.

1. Grupo Mapeo Genético, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia.
2. Center for Statistical Genetics. Columbia University. New York, NY.USA.
3. Grupo Pediaciencias, Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín-Colombia

*Autor de correspondencia:

Nicolás Pineda-Trujillo MSc, PhD
Grupo Mapeo Genético
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia.
Medellin-Colombia.
Código postal 050010470.
Tel +57(4) 2196065
Email: nicolas.pineda@udea.edu.co

No hay conflictos de interés.

Palabras clave:

Epilepsia: epilepsy.

Epilepsia generalizada: generalized epilepsy.

Genética: genetics

Sonambulismo: Sleepwalking.

Variante: variant

Gen: gene

Resumen:

En la población Antioqueña se describió una prevalencia de 15,3% para sonambulismo (95% IC 12,3-18,9) y de 11,7% para parálisis del sueño (95% IC 8,9-15,3%) en pacientes con EGG (epilepsia genética generalizada), sugiriendo que la alta prevalencia de sonambulismo y parálisis del sueño en familias con epilepsia genética generalizada comparte mecanismos fisiopatológicos y de heredabilidad (1). Partiendo de lo anterior, el objetivo de este estudio fue identificar variantes patogénicas en familias Antioqueñas con EGG y/o sonambulismo. Se seleccionaron 27 muestras de ADN pertenecientes a 14 familias, en las cuales se evaluó un panel de 58 genes asociados con epilepsia. Las variantes se analizaron in silico con ANNOVAR (Annotate Variation) con el fin de predecir sus efectos funcionales. Los resultados demostraron una variante patogénica en la familia Fam047, no descrita previamente en bases de datos genéticas. La variante se observó en 22 sujetos de la familia Fam047 de los cuales ninguno presentaba sonambulismo, lo que nos lleva a concluir que la variante en esta familia solo segrega para epilepsia y no para parasomnias como el sonambulismo. Además, existe una alta heterogeneidad genética en las familias estudiadas lo que sugiere que la etiología genética de la epilepsia en estas familias posiblemente es explicada por genes no asociados hasta el momento.

Introducción:

La EGG comprende los siguientes síndromes electroclínicos: epilepsia de ausencia infantil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas aisladas, y epilepsia genética con convulsiones febriles plus (GEFS+) (2)(3). Está última incluida en clasificaciones de la ILAE (International League Against Epilepsy) dentro de las epilepsias genéticas generalizadas (4,5,6).

Las epilepsias pueden ser causadas por mutaciones en un solo gen (monogénicas) bien sea heredadas o de novo; o de etiología compleja (oligo o poligénicas) en donde intervienen tanto factores genéticos como ambientales (7). En la mayoría de pacientes la etiología genética de la epilepsia no ha sido identificada, sugiriendo un patrón de herencia complejo, involucrando efectos pleiotropicos (8,9).

Por otra parte, el sonambulismo, comportándose como un fenotipo neurológico es una parasomnia en la cual se realizan actividades durante el sueño. La edad más común de presentación es a los 10 años y se ha identificado mayor prevalencia en pacientes con antecedente familiares en primer grado de consanguinidad (10).

Con el objetivo de determinar la prevalencia de sonambulismo y parálisis del sueño en un grupo de pacientes con EGG y sus familias, Cornejo-Sanchez y cols desarrollaron un estudio descriptivo retrospectivo, realizado en el departamento de Antioquia, en 475 individuos de descendencia paisa pertenecientes a 67 familias; Este estudio fue realizado por medio de una entrevista estructurada basada en los criterios de la ILAE y en la ICSD-3 (International Classification of sleep Disorders) con el fin de identificar el tipo de epilepsia y la frecuencia de sonambulismo y parálisis del sueño. Como resultado de este estudio se encontró una prevalencia de 15,3% para sonambulismo (95% IC 12,3-18,9) y 11,7% para parálisis del sueño (95% IC 8,9-15,3%) en pacientes con EGG, concluyendo que pueden existir factores genéticos compartidos entre sonambulismo y/o parálisis del sueño y EGG (1). Este es el único estudio reportado en la literatura que ha mostrado una alta prevalencia de parasomnias en pacientes con EGG, evidenciado un vacío en la literatura en cuanto a escasez de estudios que evalúen la relación fisiológica, genética y ambiental entre estas dos condiciones.

Este estudio se realizó partiendo de lo encontrado en el estudio de Cornejo-Sanchez y cols. Se utilizó la base de datos y las muestras de ADN de 27 individuos pertenecientes a 14 familias que hicieron parte del estudio mencionado previamente. El objetivo del presente estudio fue identificar variantes patogénicas en 58 genes relacionados con epilepsia en 14 familias Antioqueñas con EGG y/o sonambulismo, con el fin de buscar un causa genética común para estas dos condiciones.

En las variantes identificadas se describió la clase de variante con su severidad clínica y se evaluó la segregación de las variantes con los fenotipos (epilepsia o

sonambulismo). Estos resultados muestran una alta heterogeneidad genética entre las familias estudiadas, lo que sugiere que la epilepsia en las familias Antioqueñas tiene origen en genes no asociados hasta el momento.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en familias Antioqueñas con diagnóstico de epilepsia genética generalizada que hubieran hecho parte del estudio “*Sleepwalking and Sleep Paralysis: High Prevalence in Colombian Families with Genetic Generalized Epilepsy*” en las cuales se evaluó un panel de 58 genes asociados con epilepsia: (Anexo 1)

Criterios de inclusión:

- Hacer parte de las familias estudiadas en el trabajo “*Sleepwalking and Sleep Paralysis: High Prevalence in Colombian Families with Genetic Generalized Epilepsy*”.
- Tener diagnóstico de EGG y/o sonambulismo o diagnóstico de convulsiones focales siempre y cuando el caso índice presente epilepsia genética generalizada.

Se seleccionaron 14 familias en las que se observara un patrón de herencia mendeliano y que cumplieran con los criterios de inclusión anteriormente descritos Tabla 1. De estas, se intentó seleccionar dos individuos por familia (n=27) que estuvieran alejados en la genealogía. En total se eligieron, 24 pacientes con EGG (4 con GEFS+) y 3 pacientes con epilepsia focal no lesional (que fueran familiares del caso índice, el cual presentaba EGG), estos 3 últimos con el fin de evaluar si compartían variantes de susceptibilidad.

En las muestras de estos 27 individuos de las cuales para el estudio previo se había realizado extracción del ADN, se realizó genotipificación por medio de la técnica single-molecule molecular inversion probes (smMIPs) de 58 genes. Este panel de 58 genes fueron elegidos por estar frecuentemente asociados con epilepsia y han sido reportados previamente en la literatura. Las variantes raras identificadas fueron amplificadas utilizando PCR (polymerase chain reaction) y la región se secuenció por el método de Sanger con el fin de evaluar la segregación de las mismas en las familias; posteriormente se realizó secuenciación del exoma completo en las muestras en las que no se encontraron variantes en los 58 genes.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia (acta de aprobación No.004 del 28 de febrero de 2019). Los participantes de este estudio hicieron parte del estudio de Cornejo-

Sanchez y cols, el cual fue aprobado por el comité de ética de la facultad de medicina de la Universidad de Antioquia (aprobado el 17 de mayo de 2012); en dicho estudio los participantes firmaron un consentimiento informado, donde aceptaron utilizar sus muestras y base de datos para estudios posteriores sobre las bases genéticas de la epilepsia, lo que no hacía necesario un nuevo consentimiento para el presente estudio.

Para analizar los resultados de las variantes se empleó ANNOVAR, el cual arrojó los siguientes datos: Gen, transcritto, cambio de aminoácido, posición, función exónica, dbSNP (Single Nucleotide Polymorphism Database), ClinVar (Clinical Variant Database), SIFT score (Sorting Intolerant From Tolerant), PolyPhen- 2 (Polymorphism Phenotyping v2), LRT score (Long-Term Relationship) y CADD phred score (Combined Annotation Dependent Depletion). Además, se utilizaron las bases de datos ExAC (Exome Aggregation Consortium) y gnomAD (Genome Aggregation Database) para determinar la frecuencia alélica.

El análisis estadístico descriptivo de las variables clínicas se realizó en SPSS versión 25: sexo, edad, tipo de epilepsia, antecedentes familiares con epilepsia, antecedente personal de GEFS+, antecedente familiar de GEFS+, antecedente personal de sonambulismo, antecedente familiar de sonambulismo y antecedente personal de parálisis del sueño.

Resultados

De los 27 pacientes incluidos en el estudio 55,5% fueron hombres. La epilepsia más común fue la epilepsia mioclónica juvenil con un 25,9% de los casos, seguido de epilepsia con convulsiones tónico – clónicas generalizadas (18,5%), GEFS+ (14,8%), epilepsia de ausencia infantil (11,1%), epilepsia de ausencia juvenil (14,8%) y epilepsia focal (11,1%). El 51,8% de los pacientes mostraron antecedente familiar de sonambulismo y 7,4 % antecedente personal de sonambulismo. Tabla 2.

Las variantes identificadas se anotaron usando distintos predictores funcionales implementados en annovar. Se consideraron variantes de riesgo aquellas que cumpliera la siguiente condición: que tres o más predictores clasificaran la variante como deletérea (Sift <0,05, LRT >1, Clinical Variant: Pathogenic o Likely pathogenic, Polyphen 2 >0,8, CADD 10). De las variantes que cumplieron con esta condición solo una variante fue compartida por dos o más individuos de una misma familia correspondiente a la familia Fam047, ambos afectados por GEFS+.

La variante identificada es SCN1A c.3530G>C, p.P1177R, la cual se localiza en el exon 17. Esta variante se ha reportado en dos individuos en la base de datos **ClinVar**. Uno de los pacientes presentó trastorno del neurodesarrollo y el otro convulsiones/epilepsia. La variante genética es de significado incierto, es decir, que se tiene evidencia limitada con respecto a su patogenicidad. La variante no se

encuentra reportada en **gnomAD**. Tiene una frecuencia alélica de 1.3×10^{-5} en la población, haciendo más probable que esta variante sea patogénica.

En todos los individuos de la familia Fam047 que habían hecho parte del estudio “*Sleepwalking and Sleep Paralysis: High Prevalence in Colombian Families with Genetic Generalized Epilepsy*” se realizó tamización de la variante c.3530G>C, con el propósito de evaluar la segregación de esta con los fenotipos en dicha familia. La variante se observó en 22 sujetos de la familia Fam047 de los cuales ninguno presentaba sonambulismo.

Discusión

En la bibliografía consultada el único estudio en el que se encontró una alta prevalencia de trastornos del sueño en pacientes con EGG es en el estudio “*Sleepwalking and Sleep Paralysis: High Prevalence in Colombian Families with Genetic Generalized Epilepsy*” del cual partió la presente investigación. (1)

La variante SCN1A, c.3530C>G, p.P1177R identificada en este estudio fue hallada en 22 individuos de la familia Fam047. De los 22 individuos 4 son no penetrantes, es decir, que no presentan el fenotipo. Los individuos CF+228, CF+190, CF+215 son portadores obligados, portan la variante, no presentan fenotipo y tienen descendencia afectada; El individuo CF+239 no presenta el fenotipo y no tiene descendencia en la cual se pueda evidenciar si existen o no individuos afectados. Los individuos CF+202, CF+231, CF+233, CF+235 y CF+236 presentan parálisis del sueño y el individuo CF+308 presenta sonambulismo, ninguno de los anteriores es portador de la variante, lo que nos lleva a concluir que la variante en esta familia solo segrega para epilepsia y no para parasomnias como sonambulismo o parálisis del sueño. Dando respuesta a la pregunta de investigación planteada para este estudio, encontramos que en las variantes identificadas no hay una causa genética común para estas dos condiciones. Anexo 2

La variante SCN1A c.3530G>C, p.P1177R se encuentra en el gen SCN1A, en el cual se han reportado múltiples variantes relacionadas con GEFS+, sin embargo, en la posición 1177 del gen no había sido reportada ninguna variante hasta el momento (12). Algunas de las variantes reportadas en el gen SCN1A son Thr875Met, Arg1648His, W1204R, Try779Cys, Ile1944Thr, Met1841Thr, Cys12Trp, Arg187Trp.(13)

Esta variante se encuentra en el exón 17, en el dominio Na_trans_ass, un dominio exclusivo para canales de sodio, la mayoría activados por voltaje, explicando así la fisiopatología y el fenotipo expresado por los individuos de la familia Fam047 afectados.

Se debe tener en cuenta que los canales de sodio son esenciales para realizar las funciones corporales diarias y que esto requiere de una regulación entre los

grupos celulares de los diferentes tejidos; una alteración en esta regulación puede dar como resultado diferentes enfermedades, entre estas las epilepsias. Hay varios canales celulares involucrados en la patogenia de las epilepsias, entre ellos, los canales dependientes de voltaje como los de calcio, potasio y sodio (Na⁺); y los canales iónicos relacionados con ligandos extracelulares como los colinérgicos, nicotínicos, gabaérgicos y glutaminérgicos. (12)

Los canales de sodio dependientes de voltaje están conformados por 3 subunidades (alfa, B1 y B2). La subunidad alfa tiene 4 dominios que conforman el poro de Na⁺ y cada uno de estos dominios a su vez está conformado por 6 segmentos transmembrana. El cuarto segmento actúa como sensor de voltaje, el quinto y sexto forman el poro del canal. Cada subunidad del canal está codificada por al menos 5 genes diferentes, es así, como la subunidad alfa1 se encuentra codificada en el gen SCN1A y las alfa 2 en el SCN2A. Otros genes que codifican en esta subunidad son SCN3A, SCN5A, SCN6A y SCN8A. (12)

La transversión que ocurre en el gen SCN1A G>C (c.3530G>C) ocasiona la sustitución del aminoácido prolina por arginina en la posición 1177, esta se encuentra ubicada en el dominio de un canal de sodio dependiente de voltaje, afectando la subunidad alfa. La subunidad alfa tiene como función el paso rápido de la corriente de sodio que depende de voltaje, cumpliendo un papel importante en la fase de despolarización del potencial de acción. Las neuronas inhibitorias al descargarse promueve la inactivación del potencial de acción evitando las crisis convulsivas. Al afectar entonces la subunidad alfa dada por la variante en este gen se promueven las crisis convulsivas al no permitir el funcionamiento normal de la subunidad alfa (13).

Esta variante ocasiona un cambio en la estabilidad de la proteína con un resultado en la energía libre de Gibbs ($\Delta DG < 0$ (-0,58)) generando una reacción espontánea, disminuyendo la estabilidad de la proteína (14).

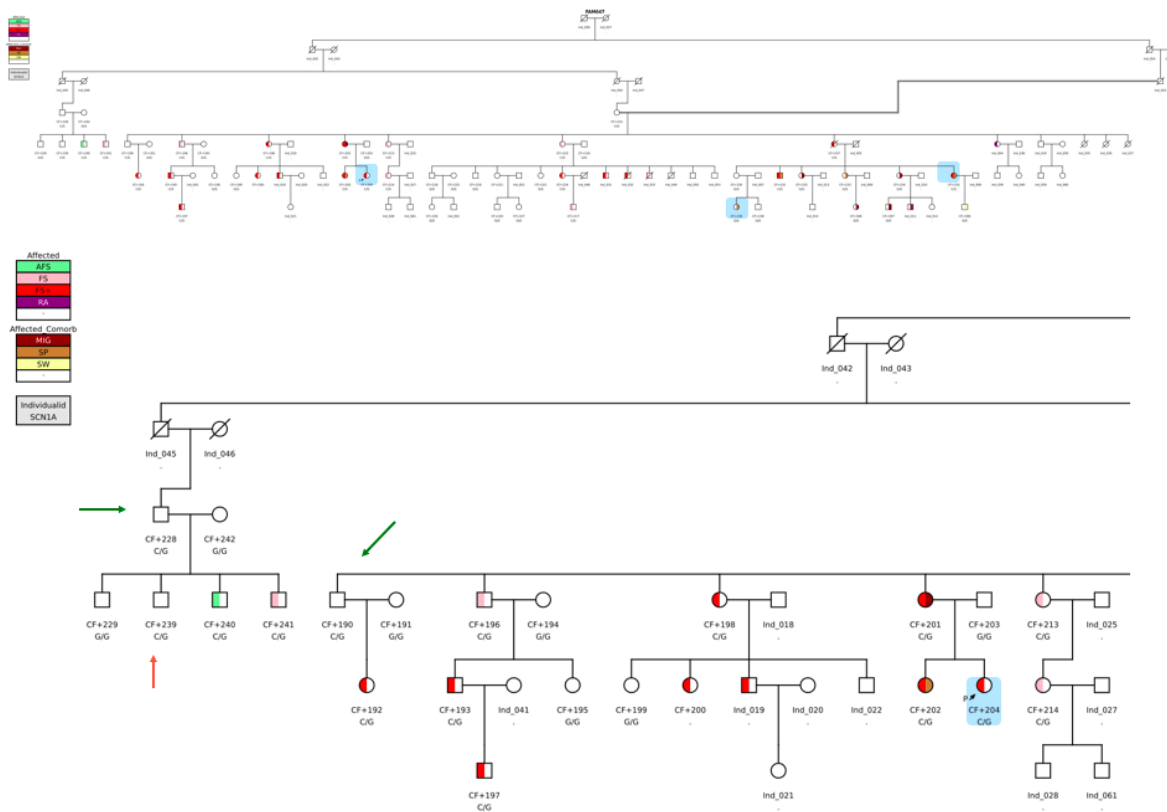
El hallazgo identificado en esta investigación es muy relevante para el estudio genético de las epilepsias en Antioquia, puesto que se presenta una variante nueva como causa familiar genética de GEFS+, que se considera un tipo de epilepsia genética generalizada (4,5,6). En este estudio se encontraron múltiples variantes deletéreas al cumplir con tres o más predictores funcionales alterados, sin embargo, al no ser compartidas por dos o más individuos de la familia no fueron consideradas como variantes de riesgo Tabla 3. Esto evidencia la alta heterogeneidad genética que tienen las familias Antioqueñas, sugiriendo que la epilepsia en estas familias tiene origen en genes no descritos hasta el momento, lo que abre posibilidades para identificar variantes nuevas en futuros estudios realizados en esta población, que sean causa tanto de epilepsia como de sonambulismo e incluso que una misma variante pueda ser la causa de estas dos condiciones.

Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la cantidad de genes estudiados en el panel de 58 genes, en futuros estudios se podrían identificar los genes que posiblemente presenten asociación para epilepsia y sonambulismo a través del estudio del genoma codificante completo que pueda arrojar como resultado nuevas variantes que puedan dar respuesta a nuestra pregunta de investigación. Otra limitación es la cantidad de la muestra, que por recursos económicos se limito a 27 individuos.

Anexo 1

ALG13, ARHGEF9, ARX, CACNA1A, CDKL5, CHD2, CUX2, DENND6B, DEPDC5, DNM1, DOCK7, EEF1A2, FOXP1, GABRA1, GABRB1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GNB1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, HNRNPU, IQSEC2, KCNA2, KCNB1, KCNH1, KCNH5, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, MBD5, MECP2, MEF2C, NBEA, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PURA, RORB, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SIK1, SLC1A2, SLC25A22, SLC2A1, SLC6A1, SNAP25, STX1B, STXBP1, SYNGAP1, TBC1D24, TCF4, UBE3A, WDR45.

Anexo 2



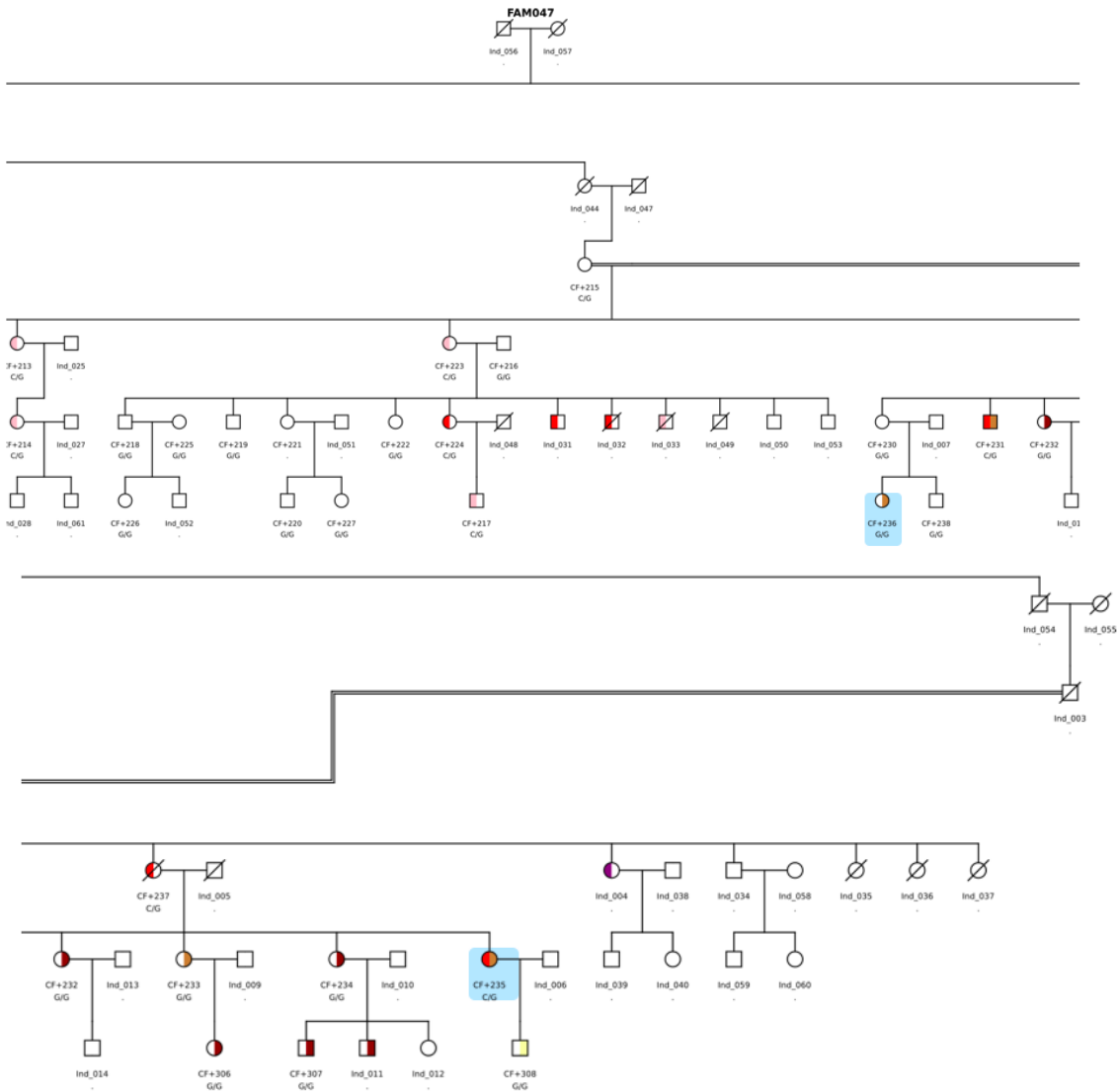


Tabla 1. Caracterización de familias seleccionadas.

Familia	Sujetos elegidos	Fenotipo	Número familiares muestreados/total
Fam01	JME_I01 / JME_124	Epilepsia focal/epilepsiamioclónica juvenil	8/12
Fam05	GIE_31 / GIE_32	Epilepsia de ausencias juvenil/epilepsia mioclonica juvenil	6/6
Fam06	GIE_58 / GIE_166	Epilepsia de ausencias infantil	4/5
Fam08	JME_I20 / JME_I44	Epilepsia mioclónica juvenil/Epilepsia con convulsiones tónico-clónico generalizadas	9/11
Fam18	JME_I45 / JME_I47	Epilepsia mioclónica juvenil/Epilepsia con convulsiones tónico-clónico gneralizadas	5/24
Fam23	GIE_241 / GIE_245	Epilepsia de ausencias juvenil	11/13

Fam24	JME_150 / JME_158	Epilepsia mioclónica juvenil	9/16
Fam28	GIE_157	Epilepsia de ausencias infantil	5/7
Fam45	GIE_287 / GIE_289	Epilepsia con convulsiones tónico-clónico generalizadas	3/6
Fam46	JME_189 / JME_192	Epilepsia mioclónica juvenil/Epilepsia de ausencias infantil	4/5
Fam47	CF_204 / CF_235	GEFS+/GEFS+ y parálisis del sueño	48/98
Fam48	CF_301 / CF_305	GEFS+/ Focal	5/6
Fam50	GIE_294 / GIE_290	Epilepsia con convulsiones tónico-clónico generalizadas	6/11
Fam162	CF_255 / CF_259	GEFS+	6/9

**JME, GIE, CF son nombres dados a los individuos por el tipo de epilepsia predominante en la familia.*

Tabla 2. Características de los pacientes y familias.

Características de los pacientes			
Sexo	Hombres	Mujeres	Sin datos
	15 (55,5%)	12 (44,4)	0 (0%)
Edad	Menores de 18 años	Mayores de 18 años	Sin datos
	7 (25,9%)	16 (59,2%)	4 (14,8%)
Antecedente de Epilepsia	Personal	Familiar	Sin datos
	27 (100%)	27 (100%)	0 (0%)
Antecedente de sonambulismo	Personal	Familiar	Sin datos
	2 (7,4%)	14 (51,8%)	11 (40,7%)
Antecedente de GEFS+	Personal	Familiar	Sin datos
	5 (18,5%)	10 (37%)	12 (44,5%)
Tipo de epilepsia	Epilepsia genética generalizada	Epilepsia focal	Sin datos
	24 (88,9%)	3 (11,1)	0 (0%)

-	Nom bre	Gen	Varia nte	ClinVar_SIG	ClinVar_DIS	SI FT	Polyp hen2	LR T	CA DD	Predi ctores deleté reos
1	JME_I01	MBD5	p.V394A	.	.	0.003	0.986	0	21.6	3
1	JME_124	CACNA1A	p.G969W	.	.	0.001	0.948	0.013	34	3
8	JME-I20	NBEA	p.F1562L	.	.	0.006	0.97	0	30	3
8	JME-I20	CACNA1A	p.C1372Y	.	.	0.0	0.998	0	25.7	3
8	JME-I20	DEPDC5	p.N197D	.	.	0.009	0.864	0	27.1	3
8	JME-144	MBD5	p.L358R	.	.	0.0	0.999	0	25.5	3
18	JME-145	NBEA	p.G128E	.	.	0.051	0.931	0.009	23.7	3
24	JME-150	PNKP	p.P37A	Uncertain significance	Epilepticencephalopathy	0.039	0.386	0.0	26.5	3
24	JME-158	PNKP	p.C437R	.	.	0.01	0.919	0.168	24.1	3
45	GIE-289	PLCB1	p.I1039T	Uncertain significance Benign Likely benign	not_provided not_specified Early_infant_ile_epileptic_encephalopathy_12	0.329	0.019	0	16.47	3
46	JME_189	MBD5	p.L358R	.	.	0.0	0.999	0	25.5	3
47	CF-204	SCN1A	p.P1177R	.	.	0.0	0.994	0	28.6	3
47	CF-235	SCN1A	P.P1177R	.	.	0.0	0.994	0	28.6	3
50	GIE_290	ARX	p.P506T	.	.	0.003	0.903	0.0	22.4	3

Tabla 3. Predictores deletéreos

Bibliografía:

1. Diana M. Cornejo-Sanchez, Jaime Carrizosa-Moog, Dagoberto Cabrera-Hemer, Rodrigo Solarte-Mila, Christian Gomez-Castillo, Rhys Thomas et al. Sleepwalking and Sleep Paralysis: High Prevalence in Colombian Families with Genetic Generalised Epilepsy. *Journal of Child Neurology*. 2019, Vol. 34(9) 491-498
2. Torabian P, Dehestani M, Morshedi Rad D, Peiravi S, Aghaie-Hakkak M, Ashraf H. Genomic and Personalized Medicine Perspective in Genetic Generalized Epilepsy. *Arch Iran Med*. 2019;22(9):516–26.
3. Douglas R. Nordli, Jr. Idiopathic Generalized Epilepsies Recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 46(Suppl. 9):48–56, 2005
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–82.
5. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Peña P, Puig JS, Caballero-Martínez F, Gil-Nagel A. Treatment initiation in epilepsy: An expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):332–42. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.016> [22.10.2019].
6. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia*. 2001;42:796–803.
7. Scheffer E, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. Classificazione delle epilessie della International League Against Epilepsy: position paper della Commissione ILAE per la Classificazione e la Terminologia. 2017;58(4):512–21.
8. Vidaurre Jorge. Síndromes epilépticos genéticos. *Rev Pediátrica Panamá* 2017;46(2):68–74. URL: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/08/848353/sindromes-epilepticos-geneticos.pdf>. [22.10.2019].
9. Lopes-Cendes M, Oliveira Ribeiro A. Aspectos genéticos de las epilepsias: una visión actualizada. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2013; 24(6) 909-914
10. Moreno M. Sleep Terrors and Sleepwalking. *JAMA*. 2015;169(7):704.
11. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus. Refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89(12):1210–9
12. Alzate M, Diana Catalina; Carrizosa J; BBG. Mutaciones de los canales neuronales de sodio y cloro asociadas a epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus. *Iatreia*. 2004;17(2).

13. Carrizosa J. Canalopatías epilépticas Revisión. *Acta Neurol Colomb.* 2006;22(3):118–26.
14. *Biofold.org*. URL: https://folding.biofold.org/i-mutant/pages/IMutant2.0_Down.html [22.10.2019].

|