

Análisis de ligamiento en una familia multigeneracional extendida que segrega para epilepsia idiopática

L.G. Palacio^{a,b}, J.L. Sánchez^a, M.E. Jiménez^a, D. Rivera-Valencia^b,
I. Jiménez-Ramírez^a, O.M. Arcos^{b,c}

LINKAGE ANALYSIS IN AN EXTENDED MULTIGENERATIONAL FAMILY SEGREGATING FOR IDIOPATHIC EPILEPSY

Summary. Introduction. Linkage analyses enable us to identify the loci that bestow susceptibility to certain diseases which are assumed to have a genetic aetiology by determining the cosegregation of alleles of specific markers within families. Aims. The aim of this study was to determine whether there is generalised idiopathic epilepsy (GIE) susceptibility in the 8q22.1-q24.23, 16p13.3 and 21q22.3 regions within an extended multigenerational family belonging to the Paisa community in Antioquia, a genetic isolate located in Colombia segregating for GIE with a strong capacity for detecting linkage. Patients and methods. A family with a number of individuals affected by idiopathic epilepsy who visited the Instituto Neurológico de Antioquia was selected for study. An affected individual was required to have been diagnosed by a neurologist as suffering from non-myoclonic idiopathic epilepsy or partial idiopathic epilepsy. All patients suspected of suffering from idiopathic epilepsy were submitted to video monitoring in order to characterise the seizures electroencephalographically. Results. Of the 106 individuals in this family that were included in the family tree, 76 were genotyped, 15 of whom were affected by generalised clonic tonic seizures and six were considered to be possibly affected. Results of the lod score were significantly negative for all the markers in relation to each model that was considered. Conclusions. The possibility of the genes located in the 8q22.1-q24.23, 16p13.3 and 21q22.3 regions being responsible for the familial aggregation of GIE in this family was ruled out, which is in accordance with claims made in previous studies conducted on other families. [REV NEUROL 2004; 38: 916-20]

Key words. Antioquia. Chromosome 16. Chromosome 21. Chromosome 8. Colombia. Epilepsy. Generalised idiopathic epilepsy. Genetics. Linkage. Microsatellites.

INTRODUCCIÓN

En el mundo hay entre 40 y 100 millones de personas con epilepsia, de los que aproximadamente el 50% tiene epilepsia generalizada [1]. De todas las epilepsias, la más común es la epilepsia idiopática generalizada (EIG), una enfermedad compleja con una etiología casi exclusivamente genética, pero con diferentes fenotipos. De todas las EIG, las más frecuentes son la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), con el 10-30% de los casos, las ausencias infantiles (AI), con un 5-15%, y el gran mal del despertar, con un 22-37% de los casos [2]. Los genes que confieren susceptibilidad para algunos de estos subtipos no se han identificado.

La EIG se caracteriza por convulsiones generalizadas recurrentes no ocasionadas por anomalías metabólicas, lesiones cerebrales u otra etiología identificable [3]. En la EIG, todas las crisis son inicialmente generalizadas, con EEG generalizados, con descargas bilaterales, sincrónicas y simétricas. Existen varios subtipos de EIG, entre ellos: convulsiones neonatales familiares benignas (OMIM 601764, 121200, 121201 y 69720), AI (OMIM 600131), ausencias juveniles (OMIM 607631), EMJ (OMIM 606904) y epilepsia gran mal del despertar (OMIM

607628). Los análisis de ligamiento han permitido localizar regiones específicas que confieren susceptibilidad a algunos tipos de epilepsia, como es el caso de las convulsiones neonatales familiares benignas (20q, 8q), la epilepsia mioclónica progresiva o enfermedad de Unverricht-Lundborg (21q), la epilepsia progresiva con retraso mental (8p), la EMJ (6p, 8q), la epilepsia parcial con características auditivas (10q), la epilepsia nocturna del lóbulo frontal (20q) y las AI (8q). En las regiones 8q24, 16p13.3 y 21q22.3 existen genes que previamente se han comunicado como responsables de la etiología de la EIG [1,3-10]. Algunos autores sugieren que las interacciones entre diferentes loci producen un fenotipo heterogéneo como el que se presenta en ocasiones en la EIG [11].

El objetivo de esta investigación es determinar en una familia multigeneracional extendida perteneciente a la comunidad Paisa de Antioquia, una población aislada genéticamente localizada en Colombia [12,13], que segrega para EIG y con un fuerte poder para detectar ligamiento, si existe susceptibilidad para desarrollar EIG en las regiones q22-q24 del cromosoma 8, p13.3 del cromosoma 16 y q22.3 del cromosoma 21.

PACIENTES Y MÉTODOS

Población

Los individuos se seleccionaron durante dos años mediante una estrategia de muestreo secuencial, a partir de los pacientes afectados de epilepsia que consultaron al Instituto Neurológico de Antioquia (INDEA); se identificaron 72 genealogías a partir de sus casos índices. La edad del caso índice estaba comprendida entre 0 y 15 años. Éste debía tener un diagnóstico realizado por un neurólogo de epilepsia idiopática no mioclónica (EIGNM) o de epilepsia idiopática parcial (EIP), según la clasificación de la International League Against Epilepsy (ILAE) [14], además de ser hijo de padres antioqueños.

Los criterios de exclusión para los individuos afectados fueron tener antecedentes obstétricos perinatales patológicos –como trabajo de parto prolongado, presentación anormal, embarazo múltiple, rotura prematura de las membranas, anoxia perinatal, aspiración bronquial de líquido amniótico, uso de incubadora

Recibido: 08.10.03. Recibido en versión revisada: 27.02.04. Aceptado: 10.03.04.

^a Instituto Neurológico de Antioquia. ^b Grupo de Genética de Poblaciones, Mutacarinogénesis y Epidemiología Genética. Instituto de Biología. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ^c National Human Genome Research Institute. National Institutes of Health. Bethesda, MD, EE.UU.

Correspondencia: Dr. Óscar M. Arcos Burgos. Calle 55 # 46-36. Medellín, Colombia. Fax: 5 745 133 016. E-mail: investigacion@neurologico.org.co.

Agradecimientos. A las familias que colaboraron para la realización de la investigación, especialmente a la familia epil.

Esta investigación la cofinanció COLCIENCIAS (proyecto 1115-04-101-97, Ct.268-97). L.G. Palacio es beneficiario de un crédito condonable otorgado por COLCIENCIAS dentro del programa 'Apoyo a la Comunidad Científica Nacional a través de los Programas de Doctorado Nacionales'.

© 2004, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla I. Marcadores genéticos analizados.

	Distancia en cM Cedar 05/08/2003
D8S164	99,8
D8S198	133,1
D8S284	148,7
D8S554	152,3
D8S502	153,1
D8S534	153,2
D8S523	153,2
D16S521	0,000
D16S3024	2,05
D16S423	3,8
D16S3030	4,1
D21S1978	48,1
D21S171	49,6

Tabla II. Clases de susceptibilidad según la edad de inicio de la EIG.

	Edad de inicio (años)	Probabilidad acumulada
1	0-4	0,006992
2	5-9	0,009310
3	10-14	0,013160
4	15-19	0,017006
5	20-24	0,018730
6	25-29	0,019431

después del nacimiento y nacimiento prematuro-, historia de traumatismo cerebral grave –con pérdida del conocimiento durante más de 2 horas–, casos residentes fuera de Antioquia, probando con padre no antioqueño.

Los criterios clínicos utilizados para el diagnóstico fueron los establecidos por la ILAE y se consideraron las sugerencias hechas por Zara et al [3]. Cada forma específica de EIG detectada en la genealogía se diagnosticó así:

- EIG con gran mal del despertar*: convulsiones tonicoclónicas generalizadas que se presentan en un período muy corto del amanecer y que no van precedidas por sacudidas mioclónicas ni por ausencias.
- Epilepsia de AI*: los pacientes presentan breves crisis de ausencias sin movimientos tónicos o mioclónicos (aproximadamente 10 s de duración), que se inician antes de los 6 años de edad.
- EEG anormal*: un individuo muestra un patrón típico de EIG, pero no tiene síntomas clínicos.

De esta forma, todos los casos afectados de EIG se caracterizaron por no presentar un daño neurológico o cognitivo evidenciable por el examen neurológico o por la TAC, no tener antecedentes de traumatismo grave de cráneo ni de enfermedades del SNC. Las convulsiones generalizadas no provocadas aparecieron entre los 6 meses y los 30 años de edad, el EEG interictal fue normal o mostraba brotes regulares o irregulares generalizados de espigas y ondas o poliespigas y ondas entre 2,5 y 6 Hz. No existía evidencia clínica o EEG de focalización. Se realizó una videomonitorización a todos los pacientes con sospecha de epilepsia idiopática con el fin de caracterizar electroencefalográficamente las crisis.

La definición del estado de afección de epilepsia idiopática para cada caso la realizó un equipo formado por tres neurólogos, un genetista y un epidemiólogo, después de reunir toda la evidencia clínica, electroencefalográfica e y de imagen. Se realizó una tomografía computarizada simple de cráneo con el fin de descartar lesiones estructurales que pudieran ser zonas

epileptógenas. En algunos casos, fue necesario realizar una resonancia magnética cerebral para descartar este tipo de lesiones.

Después de seleccionarse aproximadamente 72 genealogías, con los parámetros de inclusión y exclusión antes vistos, se decidió estudiar para este trabajo a los sujetos pertenecientes a la genealogía Epi1, caracterizada por ser de un gran tamaño, disponer de 18 afectados y seis posibles afectados, y cuyos integrantes estaban dispuestos a colaborar y dieron su consentimiento para participar en la investigación. El proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia y del Instituto Neurológico de Antioquia.

Toma y procesamiento de las muestras

Tras la obtención del consentimiento informado por escrito de cada miembro de la familia Epi1 perteneciente a la comunidad Paisa, ya descrita [12, 13, 15, 16], y con un efecto fundador para algunas mutaciones deletéreas tales como la enfermedad de Alzheimer precoz, CADASIL (en inglés, *cerebral arteriopathy, autosomal dominant, with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), y la enfermedad de Parkinson, se recogió una muestra de 10 cm³ de sangre con anticoagulante (EDTA), para la posterior extracción del ADN. Las muestras con sangre total se rotularon con el nombre del paciente y la fecha y se almacenaron a 4 °C hasta la extracción de ADN. Las muestras se almacenaron y procesaron en el Laboratorio de Epidemiología Genética, en el Instituto de Biología de la Universidad de Antioquia.

A partir del ADN se procedió a tipificar, por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la técnica de tinción con plata en geles de poliacrilamida, a todos los individuos de la genealogía, afectados y no afectados, en total 106 sujetos, 76 de los cuales se genotipificaron para los marcadores microsátelites D8S164, D8S198, D8S284, D8S554, D8S502, D8S534, D8S523 del cromosoma 8, D16S521, D16S3024, D16S423, D16S3030 del cromosoma 16 y D21S1978 y D21S171 del cromosoma 21 (Tabla I). Estos marcadores se ubican entre la región 8q22 -q24, 6p13 y 21q22.3. Se seleccionaron basándose en su proximidad a genes sospechosos de contener la mutación que predispone a la aparición de la EIG.

Análisis estadístico

La información obtenida de la genotipificación de los 76 individuos de la genealogía se llevó a una base de datos en el programa Cyrillic 2.1. Se utilizó PedCheck para detectar errores potenciales en la genotipificación [17]. Se estimaron los valores de *lod score* para dos puntos para diferentes valores de recombinación mediante FastLink [18] implementado en Linkage [19]. El análisis paramétrico de ligamiento se realizó bajo un modelo de gen mayor con una penetrancia condicionada a la distribución de la edad con base en un análisis de segregación compleja de 196 familias nucleares de la comunidad Paisa, como se describió previamente [20], y cuyos valores o clases de susceptibilidad se describen en la tabla II. Para maximizar el valor de *lod score* se empleó el programa Análisis.

Para el análisis de ligamiento en esta familia se utilizó *lod score* usando los estimadores paramétricos, porque es más potente en la detección de ligamiento a genes mayores y es generalmente muy consistente aunque se desconozcan parcialmente los parámetros de segregación; además, el método de *lod score* produce mejores resultados cuando se cuenta con familias multigeneracionales. Además, un método basado en la maximización de la verosimilitud, nos permitió estimar y modelar la penetrancia reducida y dependiente de la edad que se observa en esta entidad, lo que permitió obtener así la máxima información de los individuos que no han desarrollado la enfermedad, pero que se encuentran todavía en riesgo de desarrollarla.

Los individuos se dividieron en tres categorías según su fenotipo: a) afectados, quienes tenían suficiente evidencia de ser individuos con EIG, los hallazgos electroencefalográficos así lo confirmaron y, además, no presentaban ninguno de los criterios de exclusión antes anotados; b) no afectados, aquellos individuos que nunca habían presentado una crisis y con un EEG normal, y c) posiblemente afectados, cuyo EEG mostró algunos patrones anormales.

RESULTADOS

En esta familia se diagnosticaron 15 personas con EIG con crisis tonicoclónicas generalizadas (CTCG) del despertar que se consideraron afectadas para el análisis. Hubo otras tres afectadas que ya habían fallecido en el momento de realizar la investigación. Se encontraron seis individuos en los que el electroencefalograma y la videomonitorización fue anormal, con puntas

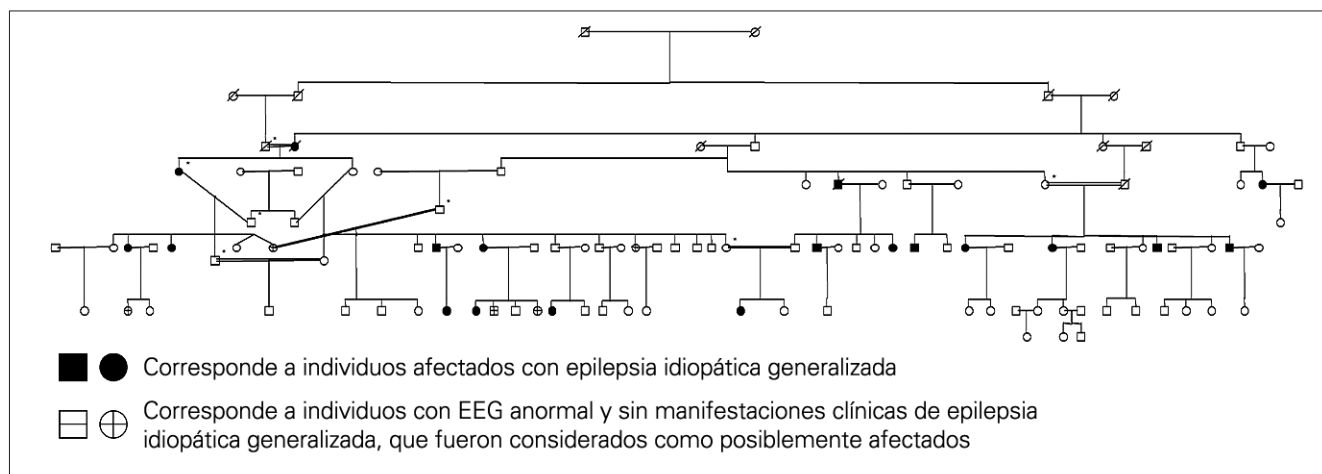


Figura. Genealogía extendida multigeneracional de una familia con múltiples individuos afectados con epilepsia idiopática generalizada perteneciente a la comunidad Paisa, aislado genético de Antioquia, Colombia.

onda lenta de 3-5 Hz y se consideraron como posibles afectados (Figura). De los 106 individuos incluidos en la genealogía, se genotificaron 76, de los que 15 son afectados y seis posiblemente afectados.

En las tablas III y IV se presentan los resultados de *lod score* para un intervalo de valores de recombinación para la familia EPII extendida, después de considerar diferentes modelos de estado de afectación para aquellos individuos posiblemente afectados. En el modelo I, el individuo posiblemente afectado se codificó como con estado de afección desconocido. En el modelo II, el individuo posiblemente afectado se consideró afectado, y bajo el modelo III, el individuo posiblemente afectado se consideró no afectado. En general, los resultados de *lod score* son significativamente negativos con relación a cada modelo considerado. Para el D8S164, el D8S198, el D8S284, el D8S554 y el D8S534, el D16S521, el D16S3024 y el D21S171, los resultados de *lod score* fueron negativos, independientemente del modelo utilizado. En el caso del D8S502, el D8S523, el D16S423, el D16S3030 y el D21S1978, se obtuvieron *lod score* ligeramente positivos, pero que no alcanzaron un límite crítico de 3,0, como se sugiere para tener evidencias de ligamiento; aunque tampoco se puede descartar, ya que no aparecen valores significativos para la exclusión.

No hubo evidencia de ligamiento para ninguno de los marcadores utilizados, independientemente de que se hiciera un análisis de la familia extendida o como familias nucleares, o si se considerara una aproximación multipunto (Tabla V).

Los resultados anteriores revelan que no hay evidencias de ligamiento entre las regiones 8q22-q24, 6p13 y 21q22.3 y el síndrome de EIG que se presenta en esta familia.

El máximo *lod score*, después de considerar la presencia de heterogeneidad (Tabla 3) fue estimado usando *linkage* y no mostró valores significativos para ninguno de los tres modelos utilizados.

DISCUSIÓN

Hay más de 40 millones de personas afectadas de epilepsia en el mundo, y los factores genéticos pueden contribuir a la etiología en más del 40% de los casos, aunque en general son de herencia compleja, probablemente con muchos genes que pueden interactuar para conferir susceptibilidad [11,21]. Poco se sabe acerca de los genes involucrados en la EIG. Se han descrito numerosos *loci*, pero se han identificado pocos genes. Los estudios de asociación no han producido hallazgos definitivos.

Debido a ello, muchas veces el hallazgo de genes asociados a la aparición de algún tipo de síndrome epiléptico en una familia puede ser el resultado de interacciones complejas entre este gen y otros que pueden interactuar con él, o la combinación con otros *loci* puede dar como resultado un fenotipo en particular.

Los síndromes epilépticos son clínica y genéticamente hetero-

Tabla III. Resultados de *lod score* de dos puntos para los marcadores del cromosoma 8 estudiados, con sus diferentes fracciones de recombinación. En el modelo I, los individuos posiblemente afectados se mantuvieron en un grupo separado y se codificaron como desconocidos. En el modelo II, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como afectados. En el modelo III, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como no afectados.

Marcador	Estado de afección	Fracción de recombinación (θ)						
		0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4
D8S164	I	-6,60	-6,30	-5,00	-3,80	-2,00	-0,90	-0,30
	II	-10,30	-9,10	-6,50	-4,70	-2,40	-1,10	-0,40
	III	-7,10	-6,50	-4,90	-3,60	-1,90	-0,90	-0,30
D8S198	I	-4,08	-3,87	-3,15	-2,44	-1,45	-0,79	-0,33
	II	-3,16	-2,95	-2,27	-1,63	-0,81	-0,34	-0,09
	III	-3,34	-3,14	-2,47	-1,85	-1,04	-0,53	-0,21
D8S284	I	-3,38	-3,20	-2,71	-2,23	-1,31	-0,61	-0,19
	II	-6,82	-5,20	-3,50	-2,41	-1,13	-0,43	-0,08
	III	-4,06	-3,83	-3,03	-2,19	-1,09	-0,46	-0,12
D8S554	I	-2,80	-2,50	-1,60	-0,90	-0,10	0,00	0,00
	II	-10,00	-8,50	-5,80	-4,00	-1,90	-0,90	-0,30
	III	-3,80	-3,50	-2,40	-1,50	-0,50	-0,20	-0,10
D8S502	I	-0,57	-0,40	0,05	0,33	0,46	0,31	0,10
	II	-3,23	-2,19	-0,85	-0,16	0,37	0,40	0,19
	III	-1,39	-0,87	-0,10	0,26	0,44	0,33	0,12
D8S534	I	-3,60	-3,40	-2,70	-1,80	-0,70	-0,20	-0,10
	II	-6,00	-4,80	-2,80	-1,50	-0,30	0,10	0,10
	III	-3,50	-3,30	-2,50	-1,60	-0,50	-0,10	0,00
D8S523	I	-0,83	-0,54	0,14	0,52	0,72	0,58	0,28
	II	-0,78	-0,49	0,21	0,59	0,79	0,65	0,32
	III	-0,81	-0,52	0,16	0,53	0,72	0,58	0,28

Tabla IV. Resultados de *lod score* de dos puntos para los marcadores de los cromosomas 16 y 21 estudiados, con sus diferentes fracciones de recombinación. En el modelo I los individuos posiblemente afectados se mantuvieron en un grupo separado y codificaron como desconocidos. En el modelo II, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como afectados. En el modelo III, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como no afectados.

Marcador	Estado de afección	Fracción de recombinación (θ)						
		0,0	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4
D16S521	I	-5,38	-4,40	-2,61	-1,45	-0,19	-0,27	0,23
	II	-8,34	-7,19	-4,38	-2,57	-0,69	0,10	0,26
	III	-5,55	-4,64	-2,74	-1,45	-0,15	0,30	0,26
D16S3024	I	-6,50	-6,20	-4,90	-3,60	-1,80	-0,80	-0,30
	II	-8,80	-7,00	-4,90	-3,50	-1,80	-0,80	-0,20
	III	-7,00	-6,60	-5,00	-3,50	-1,70	-0,80	-0,20
D16S423	I	-1,60	-1,40	-0,70	-0,10	0,60	0,60	0,30
	II	-4,30	-3,70	-2,20	-1,00	0,10	0,50	0,30
	III	-1,40	-1,20	-0,40	0,20	0,70	0,70	0,30
D16S3030	I	-2,62	-2,36	-1,56	-0,90	-0,15	0,14	0,15
	II	-4,75	-3,37	-1,87	-0,95	-0,04	0,27	0,25
	III	-2,47	-2,17	-1,34	-0,71	-0,03	0,21	0,19
D21S1978	I	0,26	0,25	0,21	0,16	0,09	0,05	0,03
	II	-1,61	-1,41	-1,02	-0,78	-0,50	0,30	0,14
	III	0,33	0,32	0,28	0,22	0,12	0,04	0,00
D21S171	I	$-\alpha$	$-a$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$
	II	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$
	III	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$	$-\alpha$

généos; quizá un fenotipo esté ocasionado por mutaciones en diferentes genes o que mutaciones en un mismo gen ocasionen diferentes fenotipos. Algunos síndromes son clínicamente idénticos, pero etiológicamente pueden estar causados por factores muy diferentes. En el caso de las epilepsias idiopáticas, los mecanismos que regulan la excitabilidad neuronal son muy complejos y sobre ellos pueden influir *loci* en diferentes sitios del genoma.

Los resultados de *lod score* en los marcadores D8S502, D8S523, D16S423, D16S3030 y D21S1978 ligeramente positivos no alcanzan el valor crítico de 3,0, como se sugiere para tener evidencias de ligamiento, pero tampoco permiten descartar estas regiones, ya que no presentan valores significativos para la exclusión; por tanto, no se puede establecer que sean genes localizados en las regiones estudiadas los responsables de la agregación familiar de la EIG en esta familia, como lo han sugerido estudios anteriores en otras familias [4-11]. Se ha de afinar en la búsqueda en otras regiones de estos cromosomas y en otros cromosomas, con el fin de determinar el *locus* que confiere susceptibilidad a la EIG en esta familia.

Esta familia podría ser muy útil para la definición de haplotipos o mutaciones que confieran susceptibilidad para desarrollar EIG, debido a la alta frecuencia de la enfermedad en este pedigrí, y se deben realizar análisis de efectos epistáticos en otras regiones del genoma.

Tabla V. Resultados de *lod score* después de maximización que asume heterogeneidad genética. En el modelo I los individuos posiblemente afectados se mantuvieron en un grupo separado y codificaron como desconocidos. En el modelo II, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como afectados. En el modelo III, los individuos posiblemente afectados se clasificaron como no afectados.

Marcador	Estado de afección	cM	Z(t)	N - Z(t)	P - Z(t)	MP - Z(t)
D8S164	I	0	0,000	0,000	0,003	-0,548
	II		0,000	0,000	-0,015	-0,798
	III		0,000	0,000	-0,002	-0,556
D8S198	I	0,0101	0,000	0,000	-0,047	-0,589
	II		0,028	0,000	0,028	-0,061
	III		0,000	0,000	-0,029	-0,397
D8S284	I	0,03575	0,000	0,000	0,001	-0,276
	II		0,048	0,000	0,048	-0,122
	III		0,012	0,000	0,012	-0,177
D8S554	I	0,06139	0,191	0,224	0,191	0,190
	II		0,000	0,000	-0,045	-0,597
	III		0,023	0,055	0,023	0,023
D8S502	I	0,06642	0,341	0,256	0,341	0,341
	II		0,737	0,226	0,737	0,734
	III		0,406	0,302	0,406	0,406
D8S534	I	0,07144	0,000	0,085	-0,027	-0,119
	II		0,213	0,223	0,213	0,213
	III		0,000	0,206	-0,020	-0,037
D8S523	I	0,07144	0,701	0,134	-0,027	-0,119
	II		0,607	0,000	0,213	0,213
	III		0,671	0,071	-0,020	-0,037
D16S521	I	0,00000	0,277	0,523	0,277	0,257
	II		0,147	0,000	0,147	-0,085
	III		0,211	0,266	0,211	0,168
D16S3024	I	0,00726	0,000	0,000	-0,005	-0,442
	II		0,000	0,000	-0,008	-0,438
	III		0,000	0,000	-0,009	-0,465
D16S423	I	0,01008	1,090	0,623	1,090	1,090
	II		0,477	0,012	0,477	0,474
	III		1,045	0,339	1,045	1,045
D16S3030	I	0,01008	0,177	0,420	1,090	1,090
	II		0,223	0,000	0,477	0,474
	III		0,207	0,242	1,045	1,045
D21S1978	I	0,00000	0,110	0,785	0,110	0,110
	II		0,000	0,612	-0,022	-0,262
	III		0,349	0,785	0,349	0,349
D21S171	I	0,01010	0,446	0,501	0,450	0,449
	II		0,219	0,641	0,221	0,214
	III		0,000	0,819	0,349	0,349

cM: distancia en el mapa del primer marcador en cM de Haldane; Z(t): *lod score* máximo; N - Z(t): *lod score* máximo cuando las genealogías extendidas se parten en familias nucleares; P - Z(t): *lod score* máximo para poli *locus*; MP - Z(t): *lod score* máximo para poli *locus* multipunto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaster NM, Uyama E, Uchino M, Ikeda T, Flanigan KM, Kondo I, et al. Genetic localization of the familial adult myoclonic epilepsy (FAME) gene to chromosome 8q24. *Neurology* 1999; 53: 1180-3.
2. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Serratos JM, Castroviejo IP, Gee MN, Weissbecker K, et al. Mapping and positional cloning of common idiopathic generalized epilepsies: juvenile myoclonus epilepsy and childhood absence epilepsy. *Adv Neurol* 1999; 79: 351-74.
3. Zara F, Gennaro E, Stabile M, Carbone I, Malacarne M, Majello L, et al. Mapping of a locus for a familial autosomal recessive idiopathic myoclonic epilepsy of infancy to chromosome 16p13. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1552-7.
4. Fong GC, Shah PU, Gee MN, Serratos JM, Castroviejo IP, Khan S, et al. Childhood absence epilepsy with tonic-clonic seizures and electroencephalogram 3-4 Hz spike and multispikes-slow wave complexes: linkage to chromosome 8q24. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1117-29.
5. Mikami M, Yasuda T, Terao A, Nakamura M, Ueno S, Tanabe H, et al. Localization of a gene for benign adult familial myoclonic epilepsy to chromosome 8q23.3-q24. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 745-51.
6. Sander T, Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio C, et al. Exploration of a putative susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8p12. *Epilepsia* 2003; 44: 32-9.
7. Sugimoto Y, Morita R, Amano K, Fong CY, Shah PU, Castroviejo IP, et al. Childhood absence epilepsy in 8q24: refinement of candidate region and construction of physical map. *Genomics* 2000; 68: 264-72.
8. Zara F, Bianchi A, Avanzini G, Di Donato S, Castellotti B, Patel PI, et al. Mapping of genes predisposing to idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1201-7.
9. Lehesjoki AE, Koskineemi M, Norio R, Tirrito S, Sistonen P, Lander E, et al. Localization of the EPMT1 gene for progressive myoclonus epilepsy on chromosome 21: linkage disequilibrium allows high resolution mapping. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1229-34.
10. Sander T, Hildmann T, Kretz R, Furst R, Sailer U, Bauer G, et al. Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism. *Am J Med Genet* 1997; 25: 416-21.
11. Durner M, Keddache MA, Tomasini L, Shinnar S, Resor SR, Cohen J, et al. Genome scan of idiopathic generalized epilepsy: evidence for major susceptibility gene and modifying genes influencing the seizure type. *Ann Neurol* 2001; 49: 328-35.
12. Arcos-Burgos OM, Castellanos X, Lópera F, Pineda D, Palacio D, García M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): feasibility of linkage analysis in a genetic isolate using extended and multi-generational pedigrees. *Clin Genet* 2002; 61: 335-43.
13. Arcos-Burgos OM, Muenke M. Genetics of population isolates. *Clin Genet* 2002; 61: 233-47.
14. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
15. Jiménez I, Mora MO, López G, Jiménez M, Zuluaga L, Isaza R, et al. Idiopathic epilepsy with generalized tonic clonic seizures in Antioquia, Colombia: is the joint Amerindian and Negroid racial admixture the cause of its high prevalence? *Biol Res* 1996; 29: 297-304.
16. Bravo ML, Valenzuela CY, Arcos-Burgos OM. Polymorphisms and phyletic relationships of the Paisa community from Antioquia, Colombia. *Gene Geogr* 1996; 10: 11-7.
17. O'Connell JR, Weeks DE. PedCheck: a program for identifying genotype incompatibilities in linkage analysis. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 259-66.
18. Cottingham Jr RW, Idury RM, Schaffer AA. Faster sequential genetic linkage computation. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 252-63.
19. Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J. Strategies for multilocus analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 3443-6.
20. Jiménez I, Mora O, Jiménez M, Zuluaga L, Isaza R, Sánchez JL, et al. Complex segregation analysis of non-myoclonic idiopathic generalized epilepsy in families ascertained from probands affected with idiopathic epilepsy with tonic-clonic seizures in Antioquia, Colombia. *Hum Genet* 1996; 98: 214-8.
21. Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1329-34.

ANÁLISIS DE LIGAMIENTO EN UNA FAMILIA MULTIGENERACIONAL EXTENDIDA QUE SEGREGA PARA EPILEPSIA IDIOPÁTICA

Resumen. Introducción. Los análisis de ligamiento permiten identificar loci que confieren susceptibilidad a diversas enfermedades de las que se presume una etiología genética, mediante la determinación de la cosegregación de alelos de marcadores específicos dentro de las familias. Objetivo. Determinar si existe susceptibilidad para desarrollar epilepsia idiopática generalizada (EIG) en las regiones 8q22.1-q24.23, 16p13.3 y 21q22.3 en una familia multigeneracional extendida perteneciente a la comunidad Paisa de Antioquia, una población aislada genéticamente localizada en Colombia que segrega para EIG y con una gran potencialidad para detectar ligamiento. Pacientes y métodos. Se selecciona una familia con múltiples individuos afectados de epilepsia idiopática que consultaron al Instituto Neurológico de Antioquia. El individuo afectado debía tener un diagnóstico realizado por un neurólogo de epilepsia idiopática no mioclónica o de epilepsia idiopática parcial. Se realizó una videomonitorización a todos los pacientes con sospecha de epilepsia idiopática, con el fin de caracterizar electroencefalográficamente las crisis. Resultados. De los 106 individuos en esta familia incluidos en la genealogía, se genotipificaron 76, de los que 15 estaban afectados de crisis tonicoclónicas generalizadas y seis se consideraron posiblemente afectados. Los resultados de lod score son significativamente negativos para todos los marcadores con relación a cada modelo considerado. Conclusiones. Se descarta que los genes localizados en las regiones 8q22.1-q24.23, 16p13.3 y 21q22.3 sean los responsables de la agregación familiar de la EIG en esta familia, como lo han sugerido estudios anteriores en otras familias. [REV NEUROL 2004; 38: 916-20]

Palabras clave. Antioquia. Colombia. Cromosoma 8. Cromosoma 16. Cromosoma 21. Epilepsia. Epilepsia idiopática generalizada. Genética. Ligamiento. Microsatélites.

ANÁLISE DE LIGAÇÃO NUMA FAMÍLIA MULTIGENERACIONAL EXTENDIDA SEGREGANDO EPILEPSIA IDIOPÁTICA

Resumo. Introdução. As análises de ligação permitem identificar loci que conferem susceptibilidade a diversas doenças em que se presume uma etiologia genética através da determinação da cosegregação de alelos de marcadores específicos dentro das famílias. Objectivo. Determinar se existe susceptibilidade para desenvolver epilepsia idiopática generalizada (EIG) nas regiões 8q22.1-q24.23, 16p13.3 e 21q22.3 numa família multigeneracional estendida pertencente à comunidade Paisa de Antioquia, um isolado genético localizado na Colômbia segregando para a EIG e com um forte poder para detectar a ligação. Doentes e métodos. Selecciona-se uma família com múltiplos indivíduos com epilepsia idiopática que consultaram o Instituto Neurológico de Antioquia. O indivíduo afectado devia ter um diagnóstico realizado por neurologista de epilepsia neuropática não mioclónica ou de epilepsia idiopática parcial. Realizou-se videomonitorização a todos os doentes com suspeita de epilepsia idiopática, a fim de caracterizar electroencefalograficamente as crises. Resultados. Dos 106 indivíduos nesta família incluídos na genealogia, genotipificaram-se 76, 15 dos quais afectados por crises tonicoclónicas generalizadas e seis consideraram-se possivelmente afectados. Os resultados de lod score são significativamente negativos para todos os marcadores relativamente a cada modelo considerado. Conclusões. Descarta-se que os genes localizados nas regiões 8q22.1-q24.23, 16p13.3 e 21q22.3 sejam os responsáveis da agregação familiar da EIG nesta família, como o sugeriram estudos anteriores em outras famílias. [REV NEUROL 2004; 38: 916-20]

Palavras chave. Antioquia. Colômbia. Cromossoma 8. Cromossoma 16. Cromossoma 21. Epilepsia. Epilepsia idiopática generalizada. Genética. Ligação. Microsatélites.