

## Encefalopatía epiléptica infantil precoz por mutación en *ITPA*

Marta Alcón-Grases<sup>a</sup>, Nora Ferrer-Aliaga<sup>a</sup>, Belén Salinas-Salvador<sup>a</sup>, Raquel Pérez-Delgado<sup>b</sup>, Esperanza Castejón-Ponce<sup>c</sup>, M. Concepción García-Jiménez<sup>b</sup>, Silvia Izquierdo-Álvarez<sup>d</sup>, Javier López-Pisón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Unidad de Neuropediatría y Metabolismo. <sup>c</sup>Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil. <sup>d</sup>Servicio de Genética. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España.

Correspondencia: Dra. Raquel Pérez Delgado. Unidad de Neuropediatría y Metabolismo. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. E-50009 Zaragoza.

E-mail: rapedel78@hotmail.com

Aceptado tras revisión externa: 02.06.20.

Cómo citar este artículo: Alcón-Grases M, Ferrer-Aliaga N, Salinas-Salvador B, Pérez-Delgado R, Castejón-Ponce E, García-Jiménez MC, et al. Encefalopatía epiléptica infantil precoz por mutación en *ITPA*. Rev Neurol 2020; 71: 197-8. doi: 10.33588/rn.7105.2020239.

© 2020 Revista de Neurología

Las encefalopatías epilépticas infantiles precoces (EEIP) son trastornos fenotípica y genotípicamente heterogéneos, caracterizados por epilepsia refractaria de inicio precoz y graves trastornos del neurodesarrollo. A menudo carecen de anomalías estructurales o metabólicas que las justifiquen y se correlacionan con alteraciones genéticas, no siempre identificables [1,2].

La EEIP de tipo 35 es un trastorno neurodegenerativo de muy mal pronóstico debido a la presencia de variantes patógenas en homocigosis en el gen *ITPA* (#MIM: 147520), localizada en el cromosoma 20p13. Se caracteriza por la aparición de epilepsia refractaria los primeros meses de vida, asociada a alteración del neurodesarrollo y, en ocasiones, defectos cardíacos y cataratas [3,4].

Se presenta un caso de EEIP de tipo 35, de evolución fatal a los 8 meses de vida.

Lactante de 2 meses, primer hijo de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares de epilepsia. Nacido a término mediante cesárea urgente por desprendimiento de placenta. Apgar 7/9. Peso: 3.440 g. Cribado neonatal normal. Ingresado previamente en dos ocasiones: por pérdida ponderal y deshidratación, y luego por hipotonía y escasa reactividad.

Ingresa en nuestro centro por episodios desde las 2 semanas de vida con aumento progresivo de frecuencia e intensidad, consistentes en movimientos clónicos palpebrales de predominio en el ojo izquierdo con apertura ocular y sin fijación de la mirada. En ocasiones, asocian hipertonía generalizada o movimientos tonicoclónicos de las extremidades superiores e hipertonía mandibular. Dichos episodios duran entre 30 segundos y dos minutos, seguidos de estado poscrítico y con múltiples repeticiones, y llega a presentar 50 crisis diarias. En períodos intercríticos presenta tendencia persistente a la somnolencia y escaso interés por la ingesta.

En la exploración destaca un fenotipo peculiar con raíz nasal ancha, ptosis palpebral izquierda, tendencia a estrabismo divergente del ojo izquierdo, plagiocefalia llamativa y fontanela puntiforme. Tiene mal contacto social, con escasa fijación visual y seguimiento intermitente y lento. Presenta caderas abducidas y actitud en libro abierto, llamativa hipoactividad e hipotonía generalizada, con preservación de los reflejos osteotendinosos y de Moro.

El electroencefalograma muestra una actividad de fondo enlentecida y pobremente diferenciada y, coincidente con crisis, ondas agudas en las regiones temporales izquierdas seguidas de punta-onda en dicha localización. El electro-neurograma es normal. Los estudios de laboratorio muestran bioquímica, función hepática y hemograma sin alteraciones relevantes. La homocisteína, la ceruloplasmina, el cobre, los ácidos grasos de cadena larga y muy larga, el test CDT, los aminoácidos en el plasma y los ácidos orgánicos, y el test de sulfitos en la orina son normales. La actividad de la biotinidasa está conservada. El estudio cardiológico es normal. Las ecografías abdominal y transfontanelar son normales. En la resonancia magnética cerebral se aprecia alteración de señal de la vía piramidal bilateral y atrofia encefálica incipiente. Se solicita estudio genético con *array-CGH* que resulta negativo y, ante el contexto clínico del paciente, se realiza un exoma triós (ExoNIM<sup>®</sup>, NIM-Genetics, Madrid). Este último incluye el análisis de más de 20.000 genes y 400.000 exones y permite detectar más del 85% de las alteraciones responsables de enfermedades genéticas (OMIM) y de las regiones de *splicing* flanqueantes (5-20 pb). Se detecta una variante probablemente patogénica, *nonsense*, en homocigosis en el gen *ITPA*, exón 7 (c.452G>A; p.Trp151\*), altamente conservada, con frecuencia poblacional del 0,005%, asociada a EEIP de tipo 35 (MIM#616647); ambos padres son portadores

en heterocigosis. A pesar de no existir consanguinidad, ambos proceden de una misma área geográfica, con un número no muy elevado de habitantes. Además, se halla una variante de significado clínico incierto en el gen *EARS2*, *missense*, en heterocigosis, heredada del padre; (c.610G>A; p.Gly204Ser, exón 4), que se asocia a deficiencia combinada de fosforilación oxidativa de tipo 12, de herencia autosómica recesiva. La ausencia de una segunda variante en dicho gen, junto con la clínica del paciente, no apoyaría la causalidad del cuadro clínico.

Durante la evolución de la enfermedad, las crisis sucedieron a diario y llegaron a observarse hasta un centenar de episodios en un día durante un ingreso por ajuste terapéutico, la mayoría menores de un minuto. Semiológicamente, aunque siempre predominaron las clonías palpebrales, aparecieron otras crisis con hiperextensión del cuello y mirada fija o convergencia ocular, hipertonía generalizada y, en alguna ocasión, alteración respiratoria. Se intentaron múltiples tratamientos antiepilépticos (levetiracetam, oxcarbacepina, fenobarbital, lamotrigina, ácido valproico, clonacepam y perampampanel), con escalada de dosis y terapias combinadas, así como dieta cetogénica, sin lograr respuesta con ninguno. Desde los 5 meses de vida, fue precisa alimentación mediante sonda nasogástrica por disfagia.

Finalmente, a la edad de 8 meses, acudió a urgencias por arreactividad tras varios vómitos y falleció con diagnóstico de sospecha de broncoaspiración en el contexto de una infección respiratoria con empeoramiento de la epilepsia.

El gen *ITPA* codifica una proteína implicada en el metabolismo de las purinas, encargada de la hidrólisis del trifosfato de inosina y otros nucleótidos en forma de trifosfato. La acumulación de dichos elementos produce interferencias en procesos enzimáticos dependientes de ATP y GTP, facilita su integración formando cadenas defectuosas de ADN y ARN, y genera toxicidad neuronal, que deriva en apoptosis [3,5-7]. Previamente se habían descrito otras mutaciones en el gen *ITPA* que originaban una disminución en la actividad de ITPasa, produciendo alteraciones en el metabolismo de fármacos inmunosupresores análogos de las purinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) o algunos antivirales (ribavirina) [6,7].

La EEIP de tipo 35 se caracteriza por la aparición de epilepsia refractaria en los primeros meses de vida, asociada a una alteración del desa-

rollo y, en algunos casos, defectos cardíacos y cataratas. La neuroimagen muestra un patrón característico con afectación en la mielinización de la sustancia blanca. En el inicio puede ser normal o con señales de hiperintensidad en la vía piramidal. Posteriormente, se aprecia falta de mielinización de algunas estructuras (brazo posterior de la cápsula interna, tractos del troncoencéfalo, de la corteza visual y motora) y atrofia cerebral progresiva [3,4].

En una serie de siete casos descrita por Kevelam et al [4], todos presentaron epilepsia poco tiempo después del nacimiento con un mínimo desarrollo psicomotor tras la aparición de las crisis, hipotonía, dificultad para la ingesta y microcefalia progresiva. Tres de los pacientes asociaban cataratas y otros tres presentaban defectos cardíacos, en forma de miocardiopatía dilatada o alteraciones electrocardiográficas. Todos tuvieron estudios metabólicos normales y confirmación genética mediante secuenciación de nueva generación (NGS) y exomas. Las mutaciones descritas eran en homocigosis y heredadas de sus progenitores. Se hallaron variantes *nonsense* en dos pacientes, que coinciden con la detectada en nuestro caso (c.452G>A; p.Trp151\*). Se trata de una variante de pérdida de función que genera codón de parada prematuro. Este cambio podría dar lugar a la degradación del ARN a través de la ruta *nonsense mediated decay*, mecanismo de vigilancia celular del ARN mensajero que evita la expresión de proteínas truncadas o erróneas, o generar una proteína truncada con un efecto dominante negativo. Se ha registrado previamente en la base de datos Clinvar (*variation ID*: 218089) con conflicto de interpretación clínica entre variante de significado incierto y variante patógena, y en la

base de datos HGMD (*accession*: CM1510346) asociada a encefalopatía epiléptica de inicio temprano.

Los siete pacientes expuestos mostraban hiperintensidad en el brazo posterior de la cápsula interna en secuencia en T<sub>2</sub> desde los primeros meses de vida, y algunos presentaban restricción de la difusión en esa misma localización. Con el avance de la enfermedad, muchos desarrollaron alteraciones en otros niveles de la vía piramidal, como la radiación óptica o cerebelosa. Seis fallecieron entre los 10 meses y los 2 años y medio, cuatro de ellos debido a infecciones respiratorias [4].

Recientemente se ha publicado otro caso de EEIP por mutación en *ITPA* [8], una paciente con diagnóstico genético confirmado con una mutación *missense* no descrita con anterioridad (c.451T>G; p.Trp151Gly). Explica un cuadro de hipotonía y alteración del neurodesarrollo prácticamente desde el nacimiento, con espasticidad, movimientos involuntarios y reflejos exaltados. A diferencia de los casos descritos previamente, habla de crisis epilépticas escasas, inicialmente coincidentes con procesos febriles y con buena respuesta al tratamiento. En la neuroimagen también se aprecia hiperintensidad en T<sub>2</sub> en el brazo posterior de la cápsula interna, hipoplasia de cuerpo calloso y atrofia cerebral incipiente. Asociaba miocardiopatía dilatada y cataratas. Fallecimiento precoz a los 13 meses por etiología no especificada [8].

Nuestro paciente manifestó clínica, neuroimagen y genética compatibles con la patología. No presentó alteraciones cardíacas ni oftalmológicas. La evolución, el pronóstico y el fallecimiento precoz también coinciden con los casos descritos en la bibliografía.

Los avances en las técnicas de diagnóstico genético, NGS, han permitido una gran mejoría en el reconocimiento y el manejo de enfermedades raras, como las EEIP. La identificación de variantes causales cierra el proceso diagnóstico de cuadros tremendamente dramáticos, ayuda a establecer una relación genotipo-fenotipo y permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético a los progenitores y familiares de primer grado, así como opciones reproductivas de cara a una futura descendencia.

#### Bibliografía

- García-Peñas JJ, Jiménez-Legido M. Encefalopatías epilépticas del lactante: lo prioritario es el estudio genético. *Rev Neurol* 2017; 64 (Supl 3): S65-9.
- Deprez L, Jansen A, De Jonghe, P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009; 72: 273-81.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). MIM no. #616647. Baltimore: Johns Hopkins University. URL: <https://omim.org/>. [01.05.2020.]
- Kevelam SH, Bierau J, Salvarinova R, Agrawal S, Honzik T, Visser D, et al. Recessive *ITPA* mutations cause an early infantile encephalopathy. *Ann Neurol* 2015; 78: 649-58.
- Lin S, McLennan AG, Ying K, Wang Z, Gu S, Jin H, et al. Cloning, expression, and characterization of a human inosine triphosphate pyrophosphatase encoded by the *ITPA* gene. *J Biol Chem* 2001; 276: 18695-701.
- Houndonoungbo Y, Pugh B, VanWormer K, April C, Burgis N. Structural dynamics of inosine triphosphate pyrophosphatase (*ITPA*) protein and two clinically relevant mutants: molecular dynamics simulations. *J Biomol Struct Dyn* 2020; Mar 4. [Epub ahead of print].
- Gall AD, Gall A, Moore AC, Aune MK, Heid S, Mori A, et al. Analysis of human *ITPase* nucleobase specificity by site-directed mutagenesis. *Biochimie* 2013; 95: 1711-21.
- Kaur P, Neethukrishna K, Kumble A, Girisha KM, Shukla A. Identification of a novel homozygous variant confirms *ITPA* as a developmental and epileptic encephalopathy gene. *Am J Med Genet Part A* 2019; 179: 857-61.