

Síndrome de West de inicio temprano en una paciente con mutación gen *SPTAN1*: un fenotipo clínicamente reconocible.

Sebastián Silva^{1*}, Paulina Barra², César Espinoza³, Alexander Peters¹, Marcela Valenzuela⁴, Toshiyuki Itai⁵, Satoko Miyatake^{5,6}, Naomichi Matsumoto⁵

ABSTRACT

Introduction: Epileptic and developmental encephalopathies are a group of severe childhood epilepsies. These include West Syndrome (or infantile spasms), whose etiology comprehends acquired brain lesions, brain malformations, and genetic causes.

Objective: To describe a patient with early-onset West Syndrome and a heterozygous *SPTAN1* gene mutation.

Method: Case report. A female patient with congenital microcephaly, hypotonia and swallowing disorder. At 3 months of age, she started epileptic spasms syndrome with hypsarrhythmia in the EEG treated with ACTH. Her brain MRI at 4 months showed: cerebellar atrophy, thinning of the corpus callosum, and delayed myelination. Other metabolic studies were normal. Epileptic spasms relapsed at 6 months of age, being treated with vigabatrin. The patient evolved with global delay in psychomotor development, focal dystonias and diffuse cerebral atrophy. Her genetic study

confirms a pathogenic heterozygous mutation in the *SPTAN1* gene.

Conclusions: *SPTAN1* encephalopathy, although rare, is clinically recognizable and should be considered in the presence of an early-onset West Syndrome and neuroimaging showing ponto-cerebellar atrophy and hypomyelination.

Key words: West Syndrome, hypomyelination, cerebellar atrophy, *SPTAN1* gene.

RESUMEN

Introducción: Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) son un grupo de epilepsias severas de la infancia. Entre estas se encuentra el Síndrome de West (*infantile spasms* en inglés), cuya etiología incluye lesiones cerebrales adquiridas, malformaciones cerebrales y causas genéticas.

Objetivo: Describir un paciente con Síndrome de West de inicio temprano y mutación heterocigota de gen *SPTAN1*.

1. Servicio de Neurología Infantil, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

2. Interna Medicina Universidad de la Frontera, Temuco, Chile

3. Interno Medicina Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile

4. Servicio de Radiología, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

5. Department of Human Genetics, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan.

6. Clinical Genetics Department, Yokohama City University Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

*Correspondencia a: sebasilvasoto@gmail.com

Recibido: 28-06-2021. Aceptado: 19-07-2021.

Método: Reporte de caso. Paciente femenina con microcefalia congénita, hipotonía y trastorno de deglución. A los 3 meses de vida inicia espasmos epilépticos con hipsarritmia en el EEG, siendo tratada con ACTH. Su resonancia magnética de cerebro a los 4 meses informó: atrofia ponto-cerebelosa, adelgazamiento de cuerpo calloso y retraso en la mielinización. Otros estudios metabólicos fueron normales. Los espasmos epilépticos recidivaron a los 6 meses de edad, siendo tratados con vigabatrina. La paciente evoluciona con retraso global del desarrollo psicomotor, distonías focales y atrofia cerebral difusa. Su estudio genético confirma mutación heterocigota patogénica en gen *SPTANI*.

Conclusiones: La encefalopatía *SPTANI*, si bien rara, es clínicamente reconocible y debe considerarse ante un Síndrome de West de inicio temprano y neuroimagen con atrofia ponto-cerebelosa e hipomielinización.

Palabras claves: Síndrome de West, hipomielinización, atrofia ponto-cerebelosa, gen *SPTANI*.

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) son un grupo de epilepsias severas en que la actividad epileptiforme frecuente impacta negativamente sobre el desarrollo psicomotor del paciente, provocando un enlentecimiento o incluso regresión de los hitos del desarrollo normal, esto sumado al déficit neurológico causado directamente por la causa o etiología subyacente (1,2).

Las crisis epilépticas y características electroencefalográficas (EEG) dependen, entre otros, de la edad de inicio y la etiología, pudiendo variar en el tiempo según la edad del paciente. Dentro de este grupo de epilepsias, se incluyen las de inicio temprano como el Síndrome de Ohtahara y la Encefalopatía Mioclónica Precoz que se presenta desde el período

neonatal hasta los 2-3 meses de vida, seguido del Síndrome de West y el Síndrome de Lennox-Gastaut, entre otros (3,4).

El Síndrome de West es un tipo de epilepsia severa del primer año de vida, caracterizada clásicamente por la tríada: espasmos epilépticos, retraso o regresión en el desarrollo psicomotor y un patrón EEG de hipsarritmia (5). En cuanto a su etiología, corresponde principalmente a daño cerebral adquirido (como encefalopatía hipóxico-isquémica o infecciones a nivel cerebral), malformaciones del desarrollo cerebral o errores innatos del metabolismo, pero también a causas genéticas y otras aún desconocidas o criptogénicas (5). Recientemente, diversos reportes sobre estudios genéticos han indicado que una parte significativa de los casos anteriormente criptogénicos corresponden a trastornos monogénicos (6). Clásicamente, se había considerado que dichas epilepsias monogénicas se caracterizaban por neuroimágenes normales o con hallazgos inespecíficos, pero este concepto ha cambiado con la irrupción de las técnicas de secuenciación de nueva generación, ya sea en paneles genéticos de epilepsia y secuenciación exómica. Dentro de los genes descritos en los últimos años, se encuentra el gen *SPTANI* (7).

Mutaciones en gen *SPTANI* se han asociado al desarrollo de casos de EED. Este gen codifica para la espectrina alfa-II, una de las proteínas implicadas en la formación del citoesqueleto celular y la estabilización de las membranas celulares. La integridad de esta proteína es esencial en el desarrollo normal de las neuronas y la formación de sinapsis inhibitorias, las que pueden verse afectadas en casos de mutaciones heterocigotas en gen *SPTANI*, conduciendo a importantes trastornos neurológicos (3,4). Las manifestaciones clínicas de pacientes con trastornos asociados a gen *SPTANI* son variables, existiendo distintos fenotipos clínicos y neurorradiológicos. Sin embargo, la atrofia de tronco encefálico y cerebeloso e hipomielinización cerebral parecen corresponder a características típicas de este trastorno (7).

Además, se han reportado casos categorizados clínicamente como leves, lo que sugiere que se pueden asociar diferentes variantes o mutaciones de gen *SPTANI* con diferentes manifestaciones clínicas (3,4). En el último tiempo se ha intentado establecer correlaciones entre genotipo y fenotipo, lo que ha sugerido que el sitio y el tipo de mutación pueden desempeñar un papel en el condicionamiento del desarrollo y la gravedad de daño al sistema nervioso. Sin embargo, aún existe un bajo número de pacientes con trastornos relacionados con gen *SPTANI* (3,4).

OBJETIVO

El objetivo de este reporte de caso es describir una paciente con Síndrome de West de inicio precoz cuya etiología genética corresponde a mutación en gen *SPTANI*, haciendo énfasis en lo reconocible de esta entidad cuando el fenotipo clínico se acompaña de alteraciones características en la resonancia magnética de cerebro.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, hija de padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes pre-natales ni familiares de relevancia. Su parto fue normal, de término y sin incidentes. Destaca en su antropometría de nacimiento: peso y talla normales para edad gestacional (39 semanas) y microcefalia congénita, con perímetro craneano de 32 cm (bajo las -2 Desviaciones Estándar). Cursó en su período neonatal con hipotonía, trastorno de deglución e hipoglicemia. Evoluciona luego con retraso del desarrollo psicomotor (DSM) global severo y requerimiento de gastrostomía. A fines de los 3 meses de edad inició espasmos epilépticos repetidos en salvas y detención en hitos del DSM. Se realizó EEG a los 4 meses de edad con trazado compatible con hipsarritmia (Figura 1 a y b). Se confirmó el diagnóstico de Síndrome de West, requiriendo tratamiento con dos curas de ACTH, de 7 dosis cada una, para lograr control total electro-clínico, continuando terapia con ácido

valproico. Su resonancia magnética de cerebro a los 4 meses de edad informó atrofia pontocerebelosa, adelgazamiento de cuerpo caloso y retraso en la mielinización (Figura 2, línea superior). Otros análisis metabólicos realizados no mostraron alteraciones.

Luego de los 6 meses de edad, reinició espasmos epilépticos en salvas, con un nuevo trazado EEG compatible con hipsarritmia modificada. Dada la no disponibilidad de ACTH en ese momento, se inició tratamiento con vigabatrina, logrando control total de espasmos clínicos y de la hipsarritmia. En su evolución clínica posterior se agregan crisis epilépticas focales motoras tipo clónicas en ambas extremidades superiores, agregándose tratamiento con topiramato y levetiracetam con buena respuesta. Se agregan además episodios de distonías focales que inician en una extremidad superior y comprometen luego cuello y rostro, requiriendo hospitalización posterior al año de vida y tratamiento con risperidona, baclofeno y clonazepam con parcial respuesta.

Se realizó como estudio genético la secuenciación de exoma completo en la paciente y ambos padres. Este análisis identificó una mutación heterocigota *de novo* (no detectada en padres) en gen *SPTANI*: c.6908_6916 dup; p.Asp2303_Leu2305dup. Esta mutación, consistente con una pequeña duplicación de 9 pares de bases, ya ha sido reportada como patogénica en un paciente (8). El curso clínico posterior de la paciente ha sido progresivo, con aumento de signos extrapiramidales como rigidez y distonías focales de difícil manejo farmacológico. Controles posteriores con tomografía computarizada de cerebro muestran signos de atrofia cerebral difusa y aumento de la atrofia cerebelosa inicial (Figura 2, línea inferior). Se suma también patología pulmonar obstructiva crónica con infecciones respiratorias recurrentes. En su última evaluación a los 3 años y 5 meses mantiene parcial conexión con medio, ausencia de lenguaje verbal y sostén cefálico, y una microcefalia severa (perímetro cefálico de 42 cm).

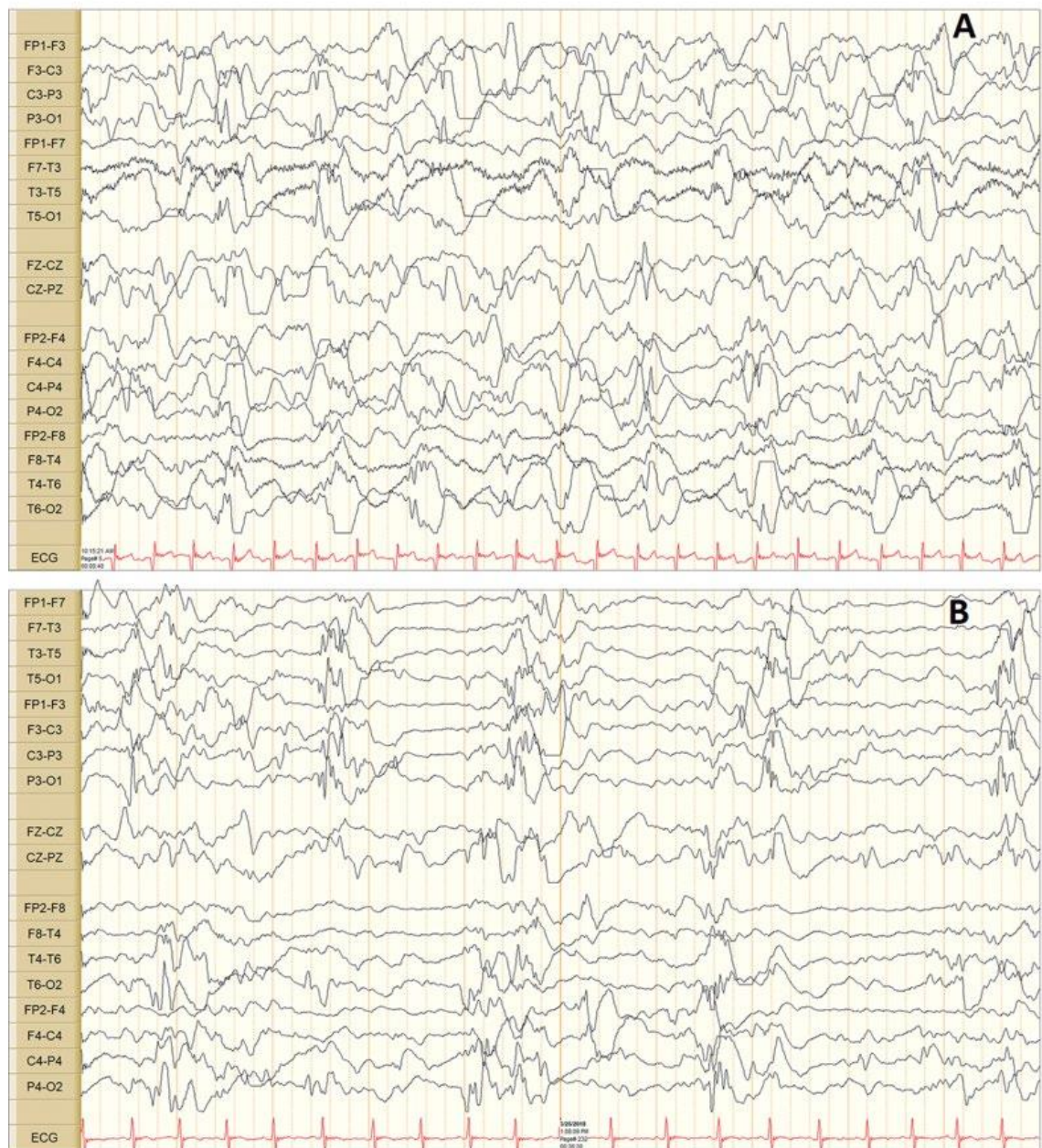


Figura 1. EEG a los 4 meses de edad donde se observa trazado compatible con hipsarritmia, de presentación continua y típica en vigilia (A), y mostrando relativas atenuaciones de voltaje y carácter pseudoperiódico en sueño (B). (Filtro de alta: 70 Hz, filtro de baja: 1 Hz, Velocidad: 10 segundos por página, Sensibilidad: 7 uV/mm)

DISCUSIÓN

Hemos descrito el caso de una paciente con EED tipo Síndrome de West de etiología genética por mutación heterocigota de gen *SPTANI*.

Este caso presenta algunas particularidades. En primer lugar, destaca el inicio precoz del Síndrome de West (a los 3 meses de vida), algo que ya ha sido reportado por distintos autores en pacientes con mutaciones en gen *SPTANI*

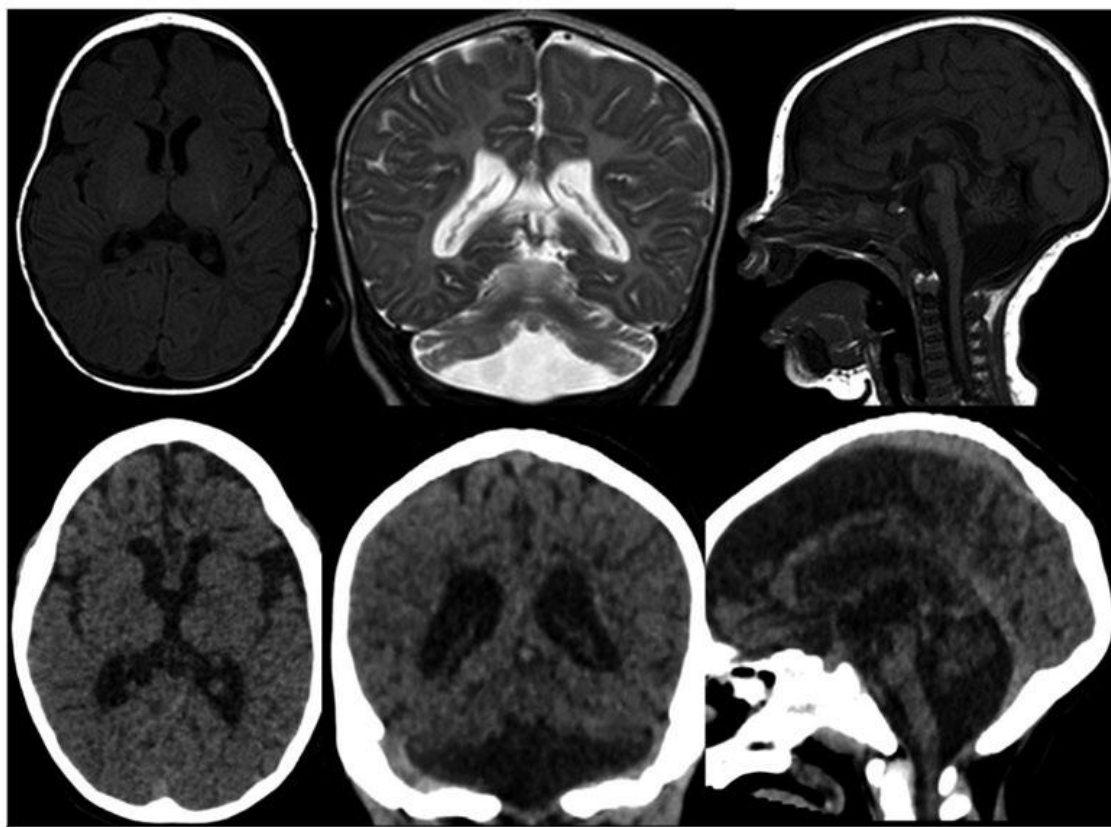


Figura 2. Neuro-imágenes evolutivas. Línea superior: resonancia magnética de 1,5 Tesla a los 4 meses de edad (planos axial T1, coronal T2 y sagital T1) que muestra retraso de la mielinización, atrofia ponto-cerebelosa y adelgazamiento cuerpo calloso. Línea inferior: tomografía computarizada a los 2 años de edad (planos axial, coronal y sagital) que muestra progresión de atrofia infra y supratentorial, de predominio supratentorial, y ventriculomegalia pasiva.

(3,4,8). En segundo lugar, destaca un trazado EEG compatible con hipsarritmia con características típicas en vigilia (Figura 1a) pero que en sueño muestra relativas atenuaciones de voltaje dando al trazado un carácter pseudoperiódico. Esto último bien puede ser una característica también típica del trazado de hipsarritmia en sueño (9) o bien puede reflejar el inicio temprano en edad de la EED en esta paciente, asemejando al trazado EEG visto en el Síndrome de Ohtahara, algo que también discuten *Nonoda et al.* (8) en su reporte de caso con la misma mutación en gen *SPTAN1* que nuestra paciente. Destaca también el difícil control del Síndrome de West en nuestro caso, requiriendo dos curas de ACTH para su control inicial y recidivando luego a los 6 meses de edad.

Otro aspecto interesante en este caso son las alteraciones descritas en la resonancia magnética de cerebro. Precocemente, a los 4 meses de edad, era evidente un retraso importante en la mielinización, un hallazgo importante ya descrito en otros casos de Síndrome de West sin una etiología claramente identificada (10). Por otra parte, la atrofia ponto-cerebelosa podría sugerir, entre otras, una patología mitocondrial (11) o bien considerar el diagnóstico diferencial con el grupo de hipoplasias ponto-cerebelosas (12). Considerando en conjunto estas alteraciones en las neuro-imágenes, sumado a una atrofia supratentorial objetivada con tomografías computarizadas de cerebro posteriores y un Síndrome de West de inicio precoz, es posible la sospecha entre las opciones diagnósti-

cas de una alteración en gen *SPTAN1*. Esto tiene implicancias en orientar el estudio genético a solicitar y también para definir el pronóstico en estos casos, que es de carácter reservado. Syrbe *et al* (7) reportan 4 pacientes fallecidos tempranamente entre los 3 y 5 años de edad entre aquellos de su serie con EED de inicio precoz por mutación en gen *SPTAN1*.

El gen *SPTAN1* codifica para la proteína espectrina alfa-II, componente del citoesqueleto celular (7). El citoesqueleto permite a las distintas células adquirir una forma determinada, que va en directa relación con su función celular. Esto es particularmente cierto en las neuronas si consideramos una estructura que incluye dendritas, soma y axón. Existen otras condiciones, a modo de ejemplo, donde una alteración en componentes del citoesqueleto celular se traduce en una condición neurológica progresiva y degenerativa, como la ataxia espinocerebelosa 5 (SCA5), causada por mutaciones patogénicas en gen *SPTBN2*, que codifica la espectrina beta-III neuronal (13).

Un último aspecto a mencionar en este caso, es la aparición de distonías focales en la evolución de esta paciente, algo descrito en otros casos con mutaciones en gen *SPTAN1*. Inicialmente estas fueron interpretadas como probables crisis epilépticas tónicas focales sin respuesta favorable a fármacos anti-epilépticos. El aumento en su frecuencia de presentación requirió su hospitalización para estudio con video-EEG prolongado, logrando el registro de los episodios y confirmando su origen no epiléptico. El tratamiento con fármacos para distonías ha logrado sólo un control parcial de estas.

CONCLUSIONES

Nuestro caso corrobora lo ya descrito en la literatura internacional sobre pacientes con EED por mutaciones heterocigotas en gen *SPTAN1*. Creemos que, si bien esta entidad es infrecuente, es posible sospecharla clínicamente en un

paciente con Síndrome de West de inicio temprano e hipomielinización y atrofia ponto-cerebelosa en la neuroimagen, con posterior atrofia cerebral.

REFERENCIAS

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L et al. *ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology*. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
2. Scheffer IE, Liao J. *Deciphering the concepts behind “Epileptic encephalopathy” and “Developmental and epileptic encephalopathy”*. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:11-14.
3. Tohyama J, Nakashima M, Nabatame S, Gaik-Siew C, Miyata R, Rener-Primec Z et al. *SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes*. *J Hum Genet*. 2015;60(4):167-173.
4. Rapaccini V, Esposito S, Strinati F, Allegretti M, Manfroi E, Miconi F et al. *A Child with a c.6923_6928dup (p.Arg2308_Met2309dup) SPTAN1 Mutation Associated with a Severe Early Infantile Epileptic Encephalopathy*. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1976.
5. Garcia V, Meneses S, David P. *Actualización del Síndrome de West*. *Rev chil epilepsia*. 2014;14(3):34-41.
6. Esmaeeli Nieh S, Sherr E. *Epileptic Encephalopathies: New Genes and New Pathways*. *Neurotherapeutics*. 2014;11(4):796-806
7. Syrbe S, Harms F, Parrini E, Montomoli M, Mütze U, Helbig K, et al. *Delimiting SPTAN1 associated phenotypes: from isolated epilepsy to encephalopathy with progressive brain atrophy*. *Brain*. 2017;140(9):2322-2336.
8. Nonoda Y, Saito Y, Nagai S, Sasaki M, Iwasaki T, Matsumoto N, et al. *Progressive diffuse brain atrophy in West syndrome with marked hypomyelination due to SPTAN1*

- gene mutation. *Brain Dev.* 2013;35(3):280-283.
9. Fusco L, Chiron C, Trivisano M, Vigeveno F, Chugani HT. *Infantile spasms*. En: Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta A, Tassinari CA, Thomas P, Wolf P. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (5ta ed). John Libbey Eurotext Ltd, Montrouge, Francia, 2012. P. 99–113.
 10. Tohyama J, Akasaka N, Osaka H, Maegaki Y, Kato M, Saito N, et al. *Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter*. *Brain Dev.* 2008;30(5):349-55.
 11. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. *Cerebellar atrophy is common among mitochondrial disorders*. *Metab Brain Dis.* 2018 Aug;33(4):987-988.
 12. Bindu PS, Nagappa M, Chiplunkar S, Govindaraj P, Mathuranath PS, Sinha S, Taly AB. *Clinical Reasoning: West syndrome, pontocerebellar hypoplasia, and hypomyelination in a 6-month-old boy*. *Neurology.* 2018;23;91(17):e1652-e1656.
 13. Ikeda Y, Dick KA, Weatherspoon MR, Gincel D, Armbrust KR, Dalton JC, et al. *Spectrin mutations cause spinocerebellar ataxia type 5*. *Nat Genet.* 2006;38(2):184-90.