

Epilepsia neonatal refractaria secundaria a una variable patogénica de Novo no descrita en el gen ATP1A3



¹ Alvarez - Montante, Mónica Adriana; ²García – Ramírez, Jorge Luis, ³Vázquez - Montante, José de Jesus; ⁴Reyes-Vaca, Guillermo, ⁵Bravo – Oro, Antonio.

¹ Residente de primer año de Neurología Pediátrica. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. San Luis Potosí, SLP.

² Medico Neurólogo Pediatra, adjunto al departamento de Neurología Pediátrica. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. San Luis Potosí, SLP.

³ Médico Genetista, adjunto al servicio de Pediatría. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. San Luis Potosí, SLP.

⁴ Médico Radiólogo, adjunto al servicio de Radiología e Imagen Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. San Luis Potosí, SLP.

⁴ Médico Neurólogo Pediatra, adjunto al servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Central Dr. I. Morones Prieto. SLP

Antecedentes

Las variables patogénicas de Novo del gen *ATP1A3* están asociadas con diversos fenotipos neurológicos¹. Este gen codifica la isoforma α_3 de la bomba Na^+/K^+ ATPasa ubicada predominantemente en interneuronas gabaérgicas³. Se ha asociado con Hemiplejía alternante de la infancia, Distonía–parkinsonismo de inicio rápido y Síndrome de CAPOS (ataxia cerebelosa, arreflexia, pies cavos, atrofia óptica e hipoacusia neurosensorial)⁴. Otras asociaciones corresponden con un número cada vez más grande de presentaciones atípicas como retraso en el neurodesarrollo, alteraciones oculomotoras, parálisis, distonía, ataxia, encefalopatía, crisis convulsivas de inicio temprano resistentes a tratamiento y frecuentemente estado epiléptico refractario¹.

Objetivos

Presentación de un caso portador de la variable patogénica de Novo no descrita en el gen *ATP1A3*.

Material y Métodos

Se describen aspectos clínicos y moleculares, mediante análisis de la secuenciación del exón de la paciente y sus padres.

Femenina de 4 meses, padres no consanguíneos, de término, con crisis convulsivas neonatales (multifocales tónicas-mioclónicas y autonómicas) dentro de las primeras 24 horas de vida, de difícil control y estado epiléptico refractario. Exploración con nistagmo horizontal persistente, hipoactiva, no succión ni deglución e hipotonía global. Tamiz metabólico ampliado negativo, resonancia magnética con trastorno de la migración neuroblástica.

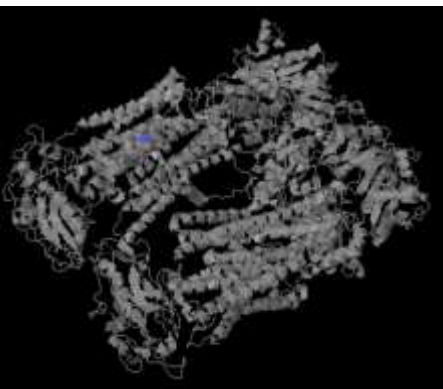
Resultados

Panel multigénico con variante c.2759A>C (p.Gln920pro), en el gen *ATP1A3*, posición 2759, se encontró la variante en estado heterocigoto (significado incierto). Extensión familiar con padres no portadores, concluyéndose que la variante es patogénica de Novo. En el alineamiento de secuencia *Insilico* este dominio se encuentra ampliamente conservado, predictor potencialmente patogénico.

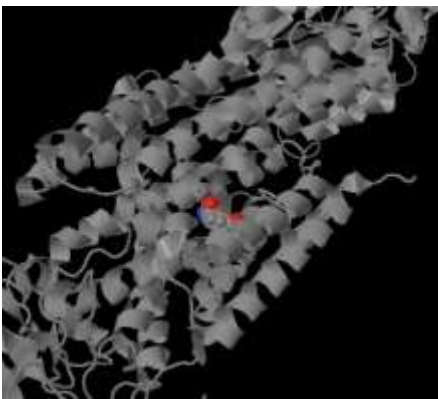
Patient name:	Ha Jaqueline Moreno Hernandez	Sample type:	Buccal Swab	Report date:	12/29/2021
DOB:	11/14/2021	Sample collection date:	12/03/2021	Invitae #:	RQ3079144
Sex assigned at birth:	Female	Sample accession date:	12/09/2021	Clinical team:	Jose de Jesus Vazquez
Gender:	Woman	MRN:			

Variant(s) of Uncertain Significance identified.

GENE	VARIANT	ZYGOSITY	VARIANT CLASSIFICATION
ADAR	c.500C>T (p.Thr167Ile)	heterozygous	Uncertain Significance
ATP1A3	c.2759A>C (p.Gln920Pro)	heterozygous	Uncertain Significance



Visualización 3D



Zoom de la mutación.

Conclusiones

La descripción de esta variable patogénica de Novo expande el espectro de manifestaciones relacionadas a este gen. Se abre la necesidad de realizar diagnósticos moleculares tempranos, abrir nuevas líneas de investigación y una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad, claridad sobre el tratamiento, pronóstico y asesoramiento genético a las familias.

BIBLIOGRAFÍA.

1 Benrhouma H, Klaa H, Rouissi A, Chaabouni M, Kraoua I, Youssef-Turki I, et al. Early life epilepsy and episodic apnea revealing an ATP1A3 mutation: Report of a pediatric case and literature review. *Neuropediatrics* [Internet]. 2018;49(05):339–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0038-166702>

2 Salles PA, Mata IF, Brünger T, Lal D, Fernandez HH. ATP1A3-related disorders: An ever-expanding clinical spectrum. *Front Neurol* [Internet]. 2021;12:637890. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2021.63789>

3 Uchitel J, Helseth A, Prange L, McLean M, Ghusayni R, Sachdev M, et al. The epileptology of alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* [Internet]. 2019;93(13):e1248–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000008159>

4 Ishihara N, Inagaki H, Miyake M, Kawamura Y, Yoshikawa T, Kurahashi H. A case of early onset life-threatening epilepsy associated with a novel ATP1A3 gene variant. *Brain Dev* [Internet]. 2019;41(3):285–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.braindev.2018.10.008>