

Mutación *de novo* en *DYNC1H1*, atrofia muscular espinal y problemas atencionales



DYNC1H1 *de novo* mutation, spinal muscular atrophy and attention problems

Sr. Editor:

El gen *DYNC1H1* está localizado en el *locus* 14q32¹. La cadena pesada de dineína citoplasmática es parte de un complejo motor, con múltiples subunidades, esencial en el transporte axonal retrógrado y otras funciones intracelulares².

Las mutaciones del *DYNC1H1* se asocian a un amplio espectro de patologías: discapacidad intelectual, encefalopatía epiléptica, malformaciones corticales, Charcot-Marie-Tooth, paraplejía espástica hereditaria, microcefalia y atrofia muscular espinal con afectación de extremidades inferiores¹⁻⁵.

Presentamos el caso de un varón de 8 años en el que se identifica una variante *missense, de novo*, en el gen *DYNC1H1*, con diagnóstico clínico de atrofia muscular espinal (predominante en extremidades inferiores) y trastorno por déficit de atención/hiperactividad- presentación predominantemente inatenta.

El caso es hijo de padres sanos, jóvenes, no consanguíneos. El motivo de consulta es inatención y un exceso de actividad motora que afecta principalmente el entorno académico y las relaciones con el grupo de pares. Producto de un embarazo y parto sin datos relevantes. Como antecedentes personales destaca hipotonía generalizada, desarrollo psicomotor lento, con marcha liberada a los 30 meses y buen desarrollo del lenguaje; sospecha de ataxia desde los 36 meses; celiaquía y esofagitis eosinofílica. De los antecedentes familiares cabe mencionar la abuela materna con esclerosis lateral amiotrófica. En la exploración física no se observan alteraciones de la pigmentación ni rasgos dismórficos; destaca hipotonía generalizada con marcha con aumento de base de sustentación y debilidad de predominio en extremidades inferiores. Los reflejos miotáticos son hipoactivos con reflejo plantar flexor presente. No disimetría.

A la edad de 3 años se realizó estudio genético con panel dirigido a ataxias, electromiograma y electroneurograma, todos con resultados normales. En la resonancia magnética cerebral y medular se identifica mayor excavación ósea de la fosa craneal anterior parasagital derecha con adaptación de los giros frontales inferiores y olfatorios derechos, así como del fascículo uncinado derecho. Dadas las dificultades escolares, a la edad de 6 años se realiza evaluación neuropsicológica que revela un CIT de 85 en el test WISC-V,

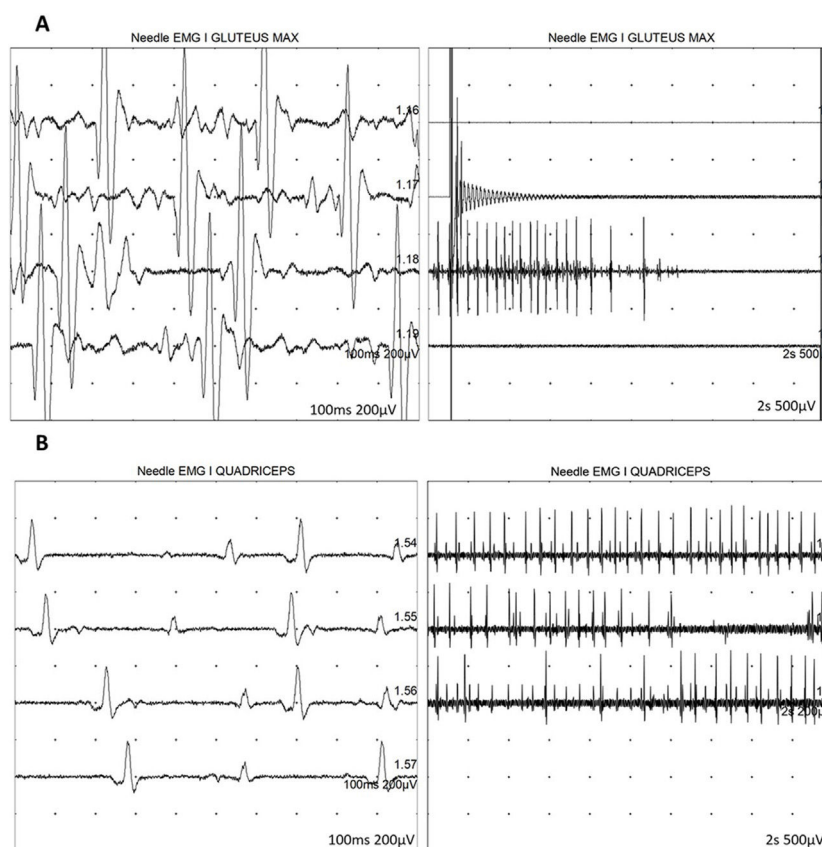


Figura 1 Estudio neurofisiológico con presencia de cambios neurógenos crónicos, de carácter axonal en territorios proximales de extremidades inferiores, grado severo. Se representan EMG de glúteo mayor (A) y cuádriceps (B) izquierdos, mostrando una duración aumentada de los potenciales de unidad motora, así como un reclutamiento reducido, expresión de la pérdida de unidades motoras.

destacando a la baja, la puntuación 5 en dígitos; en tareas de ejecución continuada se registran puntuaciones en errores por omisión y variabilidad atencional elevadas (> pc95-99), y en la batería de evaluación del movimiento para niños (MABC2), destreza en pc 1. Los registros clínicos cumplimentados por padres y profesores, coherentes con la evaluación señalada, son acordes a la presencia de marcados problemas atencionales.

A los 7 años y medio, edad a la que consulta en nuestro servicio, se amplía la evaluación genética con secuenciación exómica masiva en trío que revela mutación en el gen *DYNC1H1* (c.751C>T; p.Arg251Cys) y se repite estudio neurofisiológico que describe la presencia de cambios neurógenos crónicos, de carácter axonal, estables, en territorios proximales (musculatura glútea/crural) de extremidades inferiores, grado severo (fig. 1). Además, se realiza

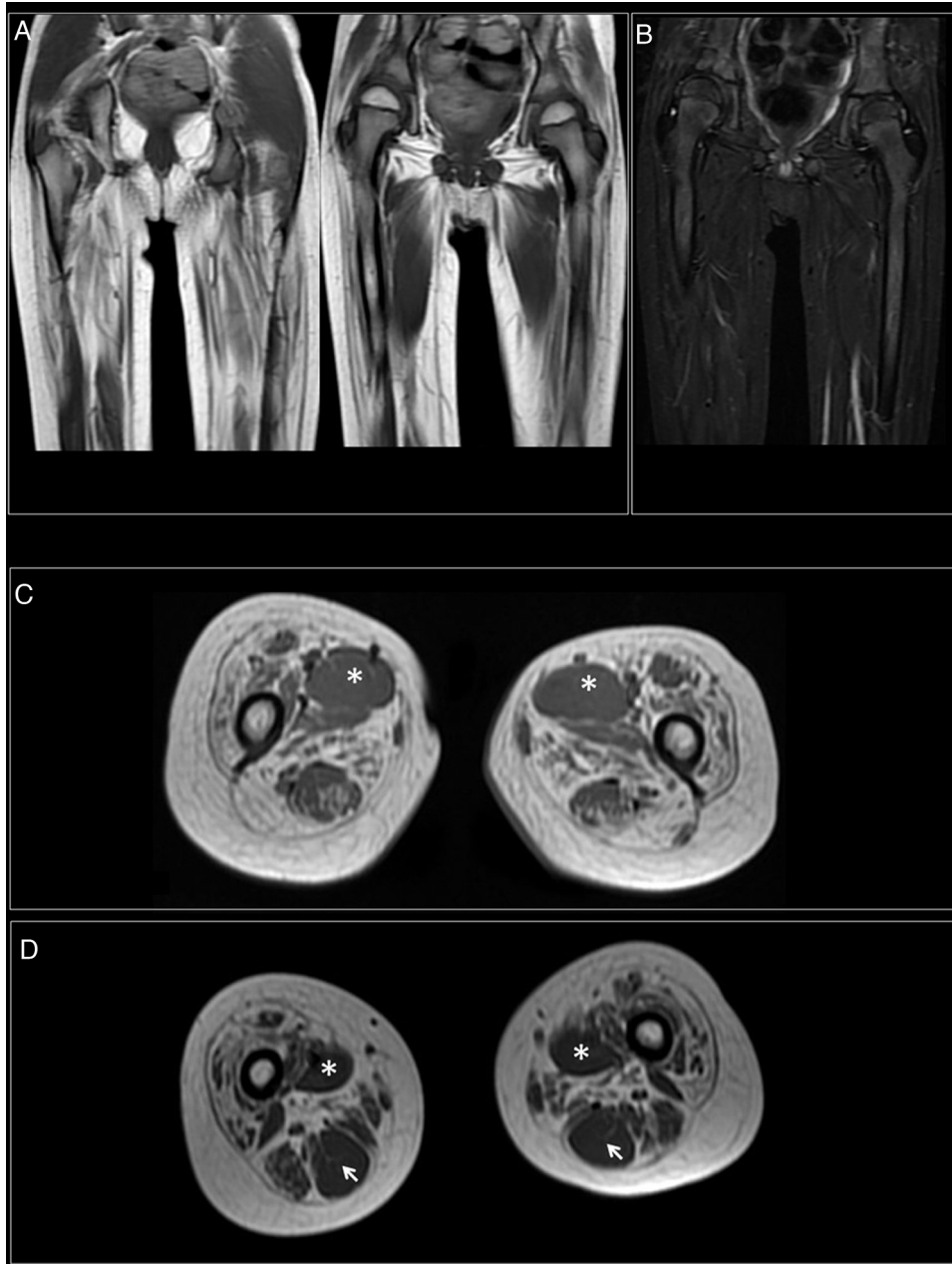


Figura 2 RM muscular. A) Reemplazamiento graso completo de la musculatura proximal de ambas extremidades inferiores, con afectación simétrica y bilateral en las secuencias potenciadas en T1 en plano coronal. B) No se identifican signos de denervación aguda en las secuencias potenciadas en T2. C) Reemplazamiento graso simétrico afectando especialmente al compartimento anterior (cuádriceps) y medial (adductor mayor). Preservación del aductor largo (*). D) Reemplazamiento graso parcial de los músculos isquiotibiales del compartimento posterior, a excepción del semitendinoso (flecha).

resonancia muscular de extremidades inferiores, donde se observa reemplazo graso completo de la musculatura proximal de ambas extremidades inferiores, con afectación simétrica y bilateral en las secuencias potenciadas en T1 en plano coronal, mientras que no se identifican signos de denervación aguda en las secuencias potenciadas en T2 (fig. 2).

El fenotipo clínico del caso descrito es similar a los previamente reportados en la literatura⁶. La atrofia muscular espinal es un grupo de enfermedades musculares hereditarias que causan degeneración y debilidad muscular progresiva secundaria a la pérdida de neuronas motoras espinales o bulbares. La mayoría de los casos se describen asociados a mutaciones en el gen *SMN1*⁷. Recientemente se han descrito casos asociados a genes como *UBA1*, *DYNC1H1*, *BICD2*^{4,8,9}. En relación con el gen comprometido en el caso que presentamos, Chan et al. reportan en 2018 4 pacientes no familiares con mutación en heterocigosis *missense* en el gen *DYNC1H1*, c.751C>T, con correlación fenotipo-genotipo que coincide con nuestro paciente: debilidad muscular con predominio en extremidades inferiores, problemas de aprendizaje en 2 de los casos, discapacidad intelectual en los otros 2, anomalías leves en la resonancia cerebral y datos de atrofia muscular espinal en la resonancia muscular de extremidades inferiores; señalan igualmente que la resonancia muscular (prueba no invasiva) es más específica que la biopsia muscular en el diagnóstico de esta patología⁶. En 2012 Tsurusaki et al. describieron 2 pacientes con clínica de atrofia muscular espinal con una mutación diferente en el gen *DYNC1H1* (c.917A>G)⁴. La presencia de problemas cognitivos asociados también ha sido descrita, aunque destacamos el caso de Fiorillo et al., que describieron la asociación con problemas atencionales como en nuestro caso¹⁰. En un primer momento, se asoció la presencia de mutaciones en los primeros dominios de este gen con la afectación de la segunda motoneurona, y la presencia de mutaciones en el extremo N-terminal con problemas cognitivos o malformativo-cerebrales^{4,11,12}; sin embargo, estudios más recientes y el análisis detallado de bases internacionales han desconfigurado esta relación genotipo-fenotipo¹³. El estudio de Chan et al. demuestra, en el apartado cognitivo, como una idéntica mutación en el dominio de cola del *DYNC1H1* puede asociarse a discapacidad intelectual o problemas de aprendizaje indistintamente. En la misma línea, mutaciones en los dominios de cola o motores se han asociado a malformaciones corticales cerebrales. La variabilidad fenotípica, por tanto, puede estar influida por el dominio afectado, pero condicionada por otros factores genéticos o quizás ambientales.

A través del presente caso, subrayamos la importancia de las técnicas de secuenciación genómica masiva; estas pruebas tienen más rentabilidad clínica que los paneles o los estudios por *arrays*, recomendación de primera línea en las guías actuales, y que utilizando las mencionadas pruebas en trío (probando y sus progenitores) la sensibilidad aumenta¹⁴. Es importante tener en cuenta que la combinación de ambas técnicas puede significar una herramienta potencial para individuos con trastornos del neurodesarrollo no diagnosticados¹⁵. Cabe recalcar también la importancia de la interpretación correcta de la evaluación genética. Se sabe que la rentabilidad diagnóstica y su utilidad aumenta cuando es interpretada en el contexto

hospitalario por personal con acceso al paciente y las evaluaciones complementarias¹⁶.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses en relación con este trabajo.

Bibliografía

1. Lin Z, Liu Z, Li X, Li F, Hu Y, Chen B, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel de novo mutation in *DYNC1H1* in epileptic encephalopathies. *Sci Rep.* 2017;7:258.
2. Vissers LE, de Ligt J, Gilissen C, Janssen I, Stehouwer M, de Vries P, et al. A de novo paradigm for mental retardation. *Nat Genet.* 2010;42:1109–12.
3. De Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW, Kleefstra T, Yntema HG, Kroes T, et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med.* 2012;367:1921–9.
4. Tsurusaki Y, Saitoh S, Tomizawa K, Sudo A, Asahina N, Shiraishi H, et al. A *DYNC1H1* mutation causes a dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance. *Neurogenetics.* 2012;13:327–32.
5. Poirier K, Lebrun N, Broix L, Tian G, Saillour Y, Boscheron C, et al. Mutations in *TUBG1*, *DYNC1H1*, *KIF5C* and *KIF2A* cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet.* 2013;45:639–47.
6. Chan SHS, van Alfen N, Thuestad IJ, Ip J, Chan AO, Mak C, et al. A recurrent de novo *DYNC1H1* tail domain mutation causes spinal muscular atrophy with lower extremity predominance, learning difficulties and mild brain abnormality. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:750–6.
7. He J, Zhang QJ, Lin QF, Chen YF, Lin XZ, Lin MT, et al. Molecular analysis of *SMN1*, *SMN2*, *NAIP*, *GTF2H2*, and *H4F5* genes in 157 Chinese patients with spinal muscular atrophy. *Gene.* 2013;518:325–9.
8. Balak CD, Hunter JM, Ahearn ME, Wiley D, D'Urso G, Baumbach-Reardon L. Functional characterizations of rare *UBA1* variants in X-linked Spinal Muscular Atrophy. *F1000Res.* 2017;6:1636.
9. Oates EC, Rossor AM, Hafezparast M, Gonzalez M, Speziani F, MacArthur DG, et al. Mutations in *BICD2* cause dominant congenital spinal muscular atrophy and hereditary spastic paraplegia. *Am J Hum Genet.* 2013;92:965–73.
10. Fiorillo C, Moro F, Yi J, Weil S, Brisca G, Astrea G, et al. Novel dynein *DYNC1H1* neck and motor domain mutations link distal spinal muscular atrophy and abnormal cortical development. *Hum Mutat.* 2014;35:298–302.
11. Hoang HT, Schlager MA, Carter AP, Bullock SL. *DYNC1H1* mutations associated with neurological diseases compromise processivity of dynein-dynactin-cargo adaptor complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:E606–1597.
12. Peeters K, Bervoets S, Chamova T, Litvinenko I, de Vriendt E, Bichev S, et al. Novel mutations in the *DYNC1H1* tail domain refine the genetic and clinical spectrum of dyneinopathies. *Hum Mutat.* 2015;36:287–91.
13. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phe-

notype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84:524–33.

14. Clark MM, Stark Z, Farnaes L, Tan TY, White SM, Dimmock D, et al. Meta-analysis of the diagnostic and clinical utility of genome and exome sequencing and chromosomal microarray in children with suspected genetic diseases. *NPJ Genom Med.* 2018;3:16.
15. Gao C, Wang X, Mei S, Li D, Duan J, Zhang P, et al. Diagnostic Yields of Trio-WES Accompanied by CNVseq for Rare Neurodevelopmental Disorders. *Front Genet.* 2019;10:485.
16. Xue Y, Ankala A, Wilcox WR, Hegde MR. Solving the molecular diagnostic testing conundrum for Mendelian disorders in the era of next-generation sequencing: single-gene, gene panel, or exome/genome sequencing. *Genet Med.* 2015;17:444–51.

A.L. Fernández Perrone^a, P. Moreno Fernández^b,
S. Álvarez^c y A. Fernández-Jaén^{a,d,*}

^a *Departamento de Neuropediatría, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

^b *Laboratorio de Electromiografía, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

^c *Genómica y Medicina, NIMGenetics, Madrid, España*

^d *Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aferjaen@telefonica.net
(A. Fernández-Jaén).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.08.001>
0213-4853/

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Anticuerpos antineuronales: anti-recoverina en síndromes neurrológicos sin retinopatía. Infección por SARS-CoV2 como desencadenante



Antineuronal antibodies: Anti-recoverin in neurological syndromes without retinopathy. SARS-CoV2 infection as a trigger

Sr. Editor:

Las enfermedades del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) relacionadas con la presencia de anticuerpos dirigidos contra epítomos neuronales se describen cada vez con más frecuencia. Inicialmente, se identificaron antígenos intracelulares contra los que se dirigían los autoanticuerpos, incluyéndose después proteínas de la sinapsis y de la superficie celular. Pueden aparecer en asociación con un tumor, por una respuesta indirecta a una neoplasia mediada por el sistema inmune^{1,2}, así como en el contexto de infecciones del SNC².

Presentamos tres casos con diferente afectación neurológica, que mostraron positividad al anticuerpo anti-recoverina.

El primero es el de un varón de 77 años que ingresa por un cuadro progresivo de un mes de evolución de diplopía, debilidad en ambos miembros inferiores y síndrome constitucional. Asocia episodios de desorientación y alteración del ritmo vigilia-sueño. En la exploración destaca paresia de IV par craneal izquierdo, paresia proximal del miembro inferior izquierdo, fasciculaciones en cuádriceps e hiperreflexia.

Se realiza RM cerebral sin alteraciones. La radiografía de tórax muestra una masa sólida en lóbulo superior derecho. Se diagnostica de carcinoma broncogénico de estirpe escamosa mediante BAG. El PET descarta enfermedad metastásica. Es valorado por oftalmología sin datos de retinopatía.

Progresó clínicamente con mayor debilidad, oftalmoparesia compleja e hipofonía. Se realiza estudio de LCR sin alteraciones. Se solicita estudio de anticuerpos antineuronales siendo positivos los anti-recoverina, los antiKi67 y los anti-GAD65. El estudio neurofisiológico muestra datos compatibles con una polirradiculopatía vs. plexopatía lumbosacra izquierda. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas y esteroides, sin efectividad.

El segundo caso clínico presentado es el de un varón de 45 años que ingresa por neumonía bilateral secundaria a infección por SARS-CoV-2 y tromboembolismo pulmonar, precisando soporte ventilatorio en UCI. Desde su ingreso presenta alteración en el nivel de alerta, alternando agitación psicomotriz con bajo nivel de conciencia. Se realiza RM craneal con contraste y un primer análisis de LCR sin alteraciones. El EEG muestra una actividad desincronizada y globalmente lentificada sin asimetrías interhemisféricas. Se realiza ciclo de inmunoglobulinas cinco días, sin mejoría. Diez días después, ante la imposibilidad de extubar por agitación, se administra metilprednisolona a dosis de 500 mg/día durante cinco días. Se realiza una nueva punción lumbar con leve hiperproteinorraquia 61 mg/dL, células 31/ μ L (neutrófilos 68%, linfocitos 29%) y hematías 16.900/ μ L. Unos días después de finalizar los corticoides, presenta mejoría progresiva, se suspenden sedantes y es trasladado a planta. Se solicitan anticuerpos antineuronales, siendo positivos los anti-recoverina y antititina en sangre. Al alta presenta un estado mental normal con normalización del EEG. Se realiza PET-TC sin imágenes sugerentes de malignidad, estudio oftalmológico sin datos de retinopatía y se repiten anticuerpos que resultan negativos.

El último de nuestros casos es el de un varón de 82 años intervenido recientemente de tumor vesical que ingresa por estatus focal clónico hemisférico derecho a tónico-clónico generalizado. Se administra tratamiento anticomicial y, tras 48 horas, ceden las crisis, persistiendo fluctuación en el nivel de conciencia. Se realiza estudio de LCR que resulta normal. La RM cerebral muestra alteraciones de señal postcríticas a nivel cortical hemisférico izquierdo.

Se solicitan onconeuronales, resultando positivos los anti-recoverina en sangre. A pesar del tratamiento far-