



CARTAS AL EDITOR

¿Un nuevo caso de síndrome de Pitt-Hopkins *like* 2?



A new case of Pitt-Hopkins-like syndrome 2?

Sr. Editor:

Las neuroxinas son una pequeña familia de proteínas de adhesión que participan en la sinapsis mediante la unión al ligando post-sináptico neuroliginas formando complejos trans-sinápticos dependientes de calcio en el sistema nervioso central^{1–3}. En el genoma humano se identifican 3 genes para la transcripción de neuroxinas (NRXN1, NRXN2 y NRXN3). El gen NRXN1 que se encuentra en la región 2p16.3, ocupa una longitud de 1,1 Mb e incluye aproximadamente 24 exones⁴.

Presentamos el caso de un niño en la etapa de la primera infancia, de género masculino, procedente del suroccidente de Colombia. El paciente es producto de la primera gesta entre padres no consanguíneos, con antecedente de atención del parto a término. Durante la valoración inicial del recién nacido se evidencio criptorquidia derecha y se auscultó soplo cardíaco, por lo cual se le realizó ecocardiograma evidenciando estenosis pulmonar periférica, insuficiencia tricuspídea e hipertrofia ventricular izquierda.

El paciente es remitido a los 4 años de edad a la consulta de genética pediátrica, donde al examen físico se encuentra paciente con dolicocefalia, frente prominente, pelo y piel tosca y seca, escasas de pelo bitemporal, nariz bulbosa, clinodactilia bilateral en miembros superiores, comportamiento autista (incluyendo auto-agresión) y déficit cognitivo.

Inicialmente al paciente se le realizaron varios estudios que incluían cariotipo bandeado G (46, XY sin anomalías numéricas o estructurales), escanografía y resonancia magnética que evidencian asimetría del sistema ventricular posterior con dilatación ventricular derecha, cambios anatómicos en el piso ventricular y megacisterna magna, sin otras alteraciones.

Se le realizaron estudios de tamizaje metabólico, hibridación genómica comparativa Array y panel molecular para rasopatías, con resultados negativos. La valoración neuropsicológica informó de la presencia de autismo en la infancia severo con una puntuación del espectro autista de 94 (mínimo 24/máximo 96). Se solicitó panel molecular para autismo, que incluyó 101 genes entre ellos: NRXN1, evidenciando 2 mutaciones en heterocigosis. La primera consistente en un cambio de una citosina por una timina

en la posición 1405 (c.1405C>T) que produce, presumiblemente, el cambio de una prolina por una serina en la posición 469 (p. Pro469Ser) [rs7850316]; y la segunda el cambio de una adenina por una guanina en la posición 4053 (c.4053A>G), en donde el cambio es de alanina por Alanina en la posición 1351 (p. Ala1351Ala) [rs7997075]. Los padres fueron valorados para ambas mutaciones encontrando que el padre es portador heterocigoto de la variante c.1405C>T (p.Pro469Ser) [rs7850316] y la madre es portadora heterocigota de la variante c.4053A>G (p.Ala1351Ala) [rs7997075].

Actualmente en la literatura se identifican 3 casos de pacientes con mutaciones bialélicas del gen NRXN1 y fenotipo similar, a los cuales se les denominó síndrome de Pitt-Hopkins *like* 2^{5,6}. Se considera que este paciente podría ser el cuarto caso de síndrome de Pitt-Hopkins *like* 2, pero el primero en presentar una mutación heterocigota del gen NRXN1, no asociado a deleciones en la región 2p16.3.

La variante c.1405C>T (rs78540316), es calificada en la base de datos Clinical Variant (ClinVar) como un cambio de significado clínico incierto. Al realizar análisis *in silico* de esta variante, los resultados son contradictorios, ya que el *software* SIFT predice que probablemente se trate de un cambio tolerado, mientras el *software* PolyPhen-2 predice que probablemente se trate de un cambio patológico. Sin embargo, un análisis comparativo entre el fenotipo del caso actual, con los casos descritos por Zweier et al., 2009 y Harris et al., 2011 (tabla 1), muestran una congruencia importante entre los signos y síntomas; excepto por la asimetría del sistema ventricular posterior con dilatación ventricular derecha, los cambios anatómicos en el piso ventricular, y megacisterna magna^{5–7}. Estos hallazgos podrían ser nueva adición al espectro fenotípico del síndrome Pitt-Hopkins *like* 2, y probablemente se deban a las mutaciones particulares que presenta el paciente reportado.

Es importante mencionar, que los casos previamente descritos de Pitt-Hopkins *like* 2, presentan una mutación tipo delección en homocigosis que afecta el gen NRXN1^{5–7}, lo cual hace suponer una herencia de tipo autosómica recesiva; sin embargo el caso actual presenta una mutación heterocigota de tipo de sustitución de nucleótido, también evidenciada en el padre del menor, por lo que se considera que en este caso en particular, la mutación (c.1405C>T) tienen un comportamiento del tipo autosómico dominante con penetrancia incompleta, o es causado por un efecto aditivo entre las mutaciones c.1405C>T y c.4053A>G, haciendo de nuestro paciente un heterocigoto compuesto para NRXN, lo que justificaría el fenotipo sano de los padres.

Se considera que la importante congruencia en el fenotipo de los pacientes previamente reportados y el caso

Tabla 1 Comparación fenotipo pacientes reportados en la literatura con del síndrome Pitt-Hopkins *like 2* y el caso actual

Características	Zweier et al.	Harrison et al.	Harrison et al., hermana del paciente	Nuestro paciente
Edad	18 años	16 años	11 años	7 años
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino
Padres	Sanos	Sanos	Sanos	Sanos
Altura	P 50-75	P < 0,4	P 25	P 90,3
Peso	P 50-75	P < 0,4	P 25	P 34,5
PC	P 25	P 0,4-9	P 9	P 60,8
Retardo mental	Severo	Severo	Severo	Severo
Edad inicio de la marcha	2 años	5 años	Ninguno	2 años
Habla	Ninguna	20-25 palabras	Ninguno	Ninguno (mutismo total o funcional con verbalizaciones no lingüísticas)
Edad de inicio de convulsiones	Ninguna	A los 6 meses	A los 4 meses	Ninguna
Resultados MRI	Normal	Normal	Normal	Asimetría del sistema ventricular posterior con dilatación ventricular derecha, cambios anatómicos en el piso ventricular, megacisterna magna y lóbulos cerebelosos
Hiperventilación	Sí	Sí	Contención de la respiración	Sí
Estereotipias	Sí	Sí	Sí	Sí
Comportamiento autista	Sí	No refieren	No refieren	Sí
Regresión en el desarrollo	Normal en los primeros años	Normal en los primeros meses (hasta el inicio de las convulsiones)	Desarrollo lento pero sin regresión	Normal en el primer año
Estreñimiento	Sí	Sí	Sí	Sí
Ciclos de sueño-vigilia anormales	Sí	Sí	Sí	No
Otros	—	Autoagresión	—	Autoagresión
	—	Estenosis pulmonar	Estenosis pulmonar	Hipertrofia ventricular izquierda. Estenosis pulmonar e insuficiencia tricuspídea
	—	Hipotonía	Hipotonía	Hipotonía
Estrabismo	—	—	—	Estrabismo
Comportamiento hiper-motor	—	—	—	Comportamiento hiper-motor
	—	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico	Reflujo gastroesofágico
	—	—	—	Estreñimiento
	—	Pubertad temprana (9 años)	Pubertad temprana (6 años)	—
	—	Escoliosis	Escoliosis	—
Boca ancha y lengua protruida	—	—	—	Lengua protruida
Sialorrea	—	—	—	Sialorrea
Disminución de los reflejos tendinosos profundos:	—	—	—	Disminución de los reflejos tendinosos profundos:
MS: disminuidos	—	—	—	MS: disminuidos
MI: normales	—	—	—	MI: disminuidos
	—	Bruxismo	—	—

actual, en asociación a la presencia de una mutación en el gen NRXN1, hace pensar que el paciente presenta la misma enfermedad, dando soporte a la noción de que mutaciones en el gen NRXN1 son causales de un fenotipo consistente en autismo y déficit cognitivo similar al síndrome de Pitt-Hopkins.

Bibliografía

1. Ushkaryov YA, Petrenko AG, Geppert M, Südhof TC. Neurexins: Synaptic cell surface proteins related to the alpha-latrotoxin receptor and laminin. *Science*. 1992;257:50–6.
2. Südhof TC. Neuroligins and neurexins link synaptic function to cognitive disease. *Nature*. 2008;455:903–11.
3. Baudouin S, Scheiffele P. Snapshot: Neuroligin-neurexin complexes. *Cell*. 2010;141:908.
4. Rowen L, Young J, Birditt B, Kaur A, Madan A, Philipps DL, et al. Analysis of the human neurexin genes: Alternative splicing and the generation of protein diversity. *Genomics*. 2002;79:587–97.
5. Harrison V, Connell L, Hayesmoore J, McParland J, Pike MG, Blair E. Compound heterozygous deletion of NRXN1 causing severe developmental delay with early onset epilepsy in two sisters. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:2826–31.
6. Zweier C, de Jong EK, Zweier M, Orrico A, Ousager LB, Collins AL, et al. CNTNAP2 and NRXN1 are mutated in autosomal-recessive Pitt-Hopkins-like mental retardation and determine the level of a common synaptic protein in Drosophila. *Am J Hum Genet*. 2009;85:655–66.
7. Autism Genome Project Consortium. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet*. 2007;39:319–28.

F. Ruiz-Botero^{a,*}, E. Gómez-Pineda^a y H. Pachajoa^{a,b}

^a Centro de Investigación en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^b Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: feliperuizb@hotmail.com, fruiz@icesi.edu.co (F. Ruiz-Botero).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.01.018>
0213-4853/

© 2017 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/>).

Ictus isquémico como evento predecesor de brote de púrpura trombótica trombocitopénica[☆]



Ischaemic stroke as the predecessor event of an episode of thrombotic thrombocytopenic purpura

Sr. Editor:

La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) es una enfermedad hematológica poco frecuente que se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica. Las complicaciones neurológicas son relativamente frecuentes durante el desarrollo de la enfermedad y se presentan cuando las manifestaciones hematológicas clínicas y analíticas ya están presentes¹. Presentamos el caso clínico de una paciente afecta de PTT en la que las complicaciones neurológicas (ictus isquémicos de repetición) precedieron a la presentación de un nuevo brote de actividad de la PTT.

Se trata de una mujer de 36 años con antecedente de PTT diagnosticada en 1998 por cuadro de hematomas múltiples en el contexto de anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. A raíz de un cuadro de disartria y debilidad de extremidades derechas de inicio agudo ingresó en neurología con la sospecha de ictus isquémico agudo. La neuroimagen evidenció una zona de hipoperfusión focal

parietal izquierda con falta de repleción en segmento M2 distal de la arteria cerebral media izquierda (ACMI). La RM de control mostró múltiples lesiones isquémicas agudas puntiformes a nivel ténoro-parietal izquierdo (fig. 1). En el estudio etiológico la analítica sanguínea no mostró alteraciones (tabla 1), no se objetivaron trastornos paroxísticos del ritmo cardíaco (Holter y telemetría normales) y un ecocardiograma transesofágico descartó la presencia de fuentes cardioembólicas. Se orientó como ictus isquémico de causa indeterminada y se recomendó al alta tratamiento antiagregante (AAS). Quince días tras el primer ingreso presentó cuadro de diestesias en cara y mano derecha. En este caso la neuroimagen (TC y RM) no mostró alteraciones agudas. El estudio analítico únicamente evidenció la presencia de esquistocitos aislados (que en bajo número pueden ser normales en individuos sanos sin indicar enfermedad), sin otros hallazgos patológicos (tabla 1). Siete días tras el segundo evento inició un cuadro de astenia con aparición de hematomas en extremidades inferiores. Un nuevo estudio analítico objetivó la aparición de trombocitopenia y anemia hemolítica. En este momento la actividad de la metaloproteasa de la matriz (MMP) ADAMTS-13 era del 0% (actividad normal entre el 6-100%) y el título de anticuerpos IgG anti-ADAMTS-13 de 80 UI/ml (tabla 1). Con el diagnóstico de brote de PTT se inició tratamiento con recambio plasmático, corticoterapia y rituximab, con mejoría progresiva tanto clínica como analítica.

La PTT es una enfermedad hematológica poco frecuente en la que las manifestaciones neurológicas ocurren durante el desarrollo de la enfermedad (incluyendo ictus y accidentes isquémicos transitorios)¹. Presentamos un caso en el que los eventos isquémicos cerebrales precedieron a los cambios hematológicos típicos de la PTT activa, situación altamente infrecuente²⁻⁶. Las complicaciones trombóticas

[☆] El trabajo ha sido enviado como póster a la LXVIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología y al V Concurso del Ictus de la Sociedad Española de Neurología.