

5. Kanemura N, Tsurumi H, Hara T, Yamada T, Sawada M, Moriwaki H. Multiple myeloma complicated by bilateral abducens nerve palsy due to a tumor in the clivus [Article in Japanese]. *Rinsho Ketsueki*. 2001;42:218–22.
6. Yokote A, Tsuboi Y, Fukuhara K, Tsugawa J, Inoue H, Aoki M, et al. Primary clivus diffuse large B cell lymphoma presenting with posterior neck pain and bilateral abducens nerve palsy [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012;52:245–50.
7. Turner JL, Sweeney P, Hardy R. Ewing's tumor metastatic to the clivus, simulating meningitis: Case report. *Neurosurgery*. 1980;7:619–20, <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198012000-00017>
8. Kocak Z, Celik Y, Uzal MC, Uygun K, Kaya M, Albayram S. Isolated bilateral sixth nerve palsy secondary to metastatic carcinoma: A case report with a review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;106:51–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2003.07.002>
9. Tsuda H, Ishikawa H, Saito N, Kano T, Tsujino I. Isolated Bilateral Abducens Nerve Palsies Due to Metastasis to the Clivus from Adenocarcinoma in the Lung. *J Neuroophthalmol*. 2005;29:73–6, <http://dx.doi.org/10.1080/01658100590933415>
10. Zager EL, Hedley-White ET. Metastasis within a pituitary adenoma presenting with bilateral abducens palsies: Case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 1987;21:383–6, <http://dx.doi.org/10.1227/00006123-198709000-00018>
11. Lopez R, David NJ, Gargano F, Post JD. Bilateral sixth nerve palsies in a patient with massive pituitary adenoma. *Neurology*. 1981;31:1137–8.
12. Lau KKW, Joshi SM, Ellamushi H, Afshar F. Isolated bilateral oculomotor nerve palsy in pituitary apoplexy: Case report and review. *Br J Neurosurg*. 2007;21:399–402, <http://dx.doi.org/10.1080/02688690701480710>
13. Deleu D, Lagopoulos M, Al Moundhry M, Katchy K. Isolated bilateral abducens nerve palsy in primary sphenoidal sinus non-Hodgkin lymphoma. *Acta Neurol Belg*. 2000;100:103–6.
14. Bomb BS, Bedi HK, Vyas BR, Devpura JC. Isolated bilateral abducens nerve paralysis in nasopharyngeal carcinoma. *J Assoc Physicians India*. 1976;24:717–9.

G. Mayà-Casalprim<sup>a</sup>, E. Serrano<sup>b</sup>, H.K. Oberoi<sup>c</sup> y L. Llull<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Sagrat Cor, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Oncología, Hospital Clínic, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [BLLLULL@clinic.cat](mailto:BLLLULL@clinic.cat) (L. Llull).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.005>  
0213-4853/

© 2019 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/>).

## Mutación *de novo* en *KAT6B*, síndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson y trastorno específico del lenguaje



### De novo *KAT6B* mutation, Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome, and specific language impairment

Sr. Editor:

La acetiltransferasa de histonas *KAT6B* es un componente del complejo proteico de lectores epigenéticos MOZ/MORF. Esta proteína participa tanto en la activación como en la represión transcripcional, habiéndose implicado en el desarrollo cortical cerebral<sup>1,2</sup>. Al igual que otros genes responsables de la regulación cromatínica, su disfunción genera un trastorno de desarrollo multisistémico<sup>1</sup>.

Los trastornos conocidos y relacionados con el gen *KAT6B* incluyen el síndrome genitopatelar (GPS) y el síndrome Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYSS), también llamado variante Say-Barber-Biesecker del síndrome de Ohdo<sup>1,3–8</sup>.

Describimos el caso de un niño en el que se identificó una mutación *de novo* en el gen *KAT6B*, con un fenotipo compatible con un SBBYSS, sin discapacidad intelectual, pero con un trastorno específico del lenguaje, asociado a problemas atencionales severos.

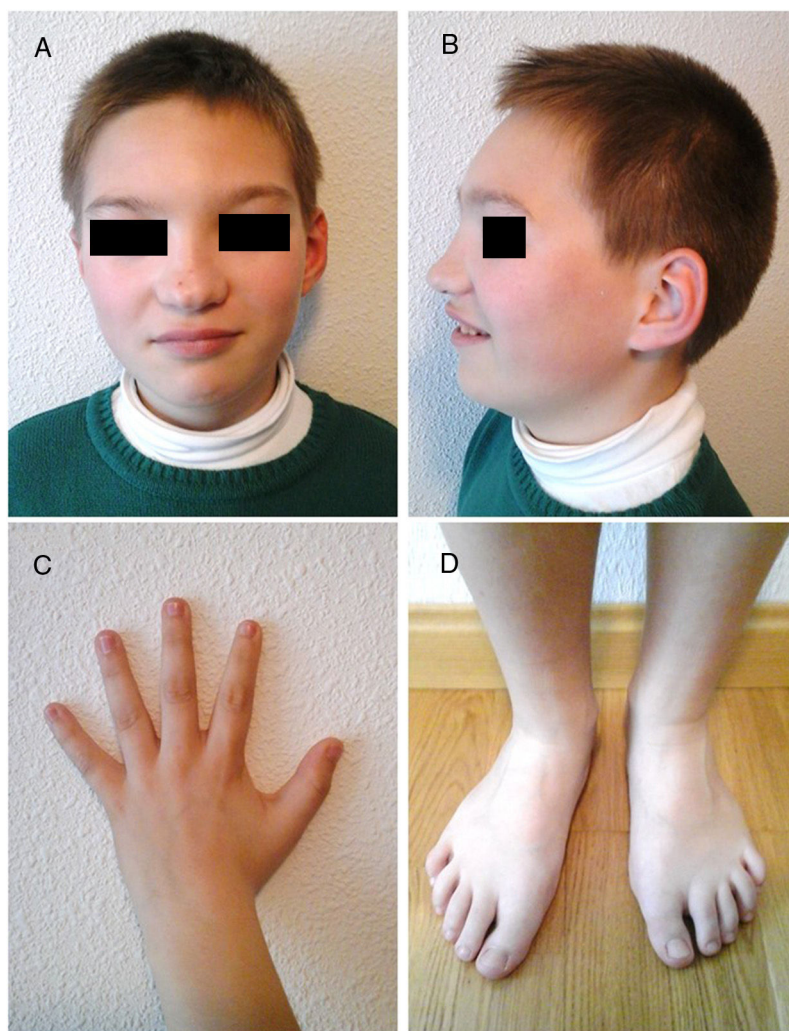
Se trata de un varón de 8,5 años, hijo único de padres sanos, españoles. Acude a la consulta por problemas en el aprendizaje escolar, dificultades lingüísticas y atencionales marcadas; no mostraba intereses restringidos ni esteroti-

pias, y su interés social era marcado. Su vocabulario era pobre y en su discurso destacaban importantes defectos sintácticos. La historia familiar no aportó datos relevantes. Nacido de un embarazo y parto normales, con peso de 2.970 g (pc 10) y talla de 49 cm (pc 25) al nacimiento. En su historia personal destaca la cirugía por hipospadias y criptorquidia. En el desarrollo cognitivo resaltaba la presencia de un retraso severo del lenguaje, diciendo escasas palabras con 3 años. El desarrollo motor se situaba en la media, habiendo empezado a caminar con 14 meses. A la edad de 6 años, se realizó una primera evaluación neuropsicológica que reveló en el WPPSI-III un coeficiente intelectual (CI) verbal de 58 (pc 0,3) —subtest «comprensión» con puntuación típica de 1— y manipulativo de 93 (pc 33); no se pudo calcular el CI total por la diferencia entre escalas.

En la exploración física no se objetivó focalidad neurológica, si bien presentaba marcados problemas del lenguaje (pobre vocabulario y comprensión). Tenía un peso de 38 kg y una talla de 140 cm (pc 97). Asociaba ciertos rasgos dismórficos: blefarofimosis, ptosis palpebral, hipertelorismo, nariz bulbosa, leve retrognatia, limitación para la separación de dedos en ambas manos, leve limitación para la extensión completa de rodilla y dedos largos en ambos pies (figs. 1A-D).

Los estudios genéticos por *arrays* y la secuenciación de los genes *PTEN* y *NSD1* arrojaron resultados normales. La resonancia magnética cerebral fue normal.

La evaluación neuropsicológica mostró un CI de 108 y 102 en las escalas de Toni-2 y Leiter-R, respectivamente; la evaluación del lenguaje mostró una edad psicolingüística ≤ 6 años (ITPA, Peabody y BLOC-R). En tareas de ejecución continuada se objetivaron problemas atencionales severos (omisiones y variabilidad del HitRT > pc95).



**Figura 1** A y B) Rasgos faciales. Blefarofimosis, ptosis, hipertelorismo, nariz bulbosa y leve retrognatia. C) Dorso de mano. Limitación de la abducción del pulgar. D) Dorso de pies. Dedos largos en ambos pies.

A los 10 años, se amplió el estudio con análisis trío del exoma completo identificándose una mutación *de novo*, *non-sense*, en el exón 16 del gen *KAT6B* (hg19; chr 10: 76781739; NM\_012330.3; c.3122C>A, p.Ser1041\*). Esta mutación, confirmada posteriormente por Sanger, no ha sido previamente descrita en las bases de datos ni en la bibliografía médica.

Tras este hallazgo, se realizó evaluación tiroidea y cardiológica, que no revelaron hallazgos significativos.

El fenotipo clínico del caso descrito es similar a los previamente reportados en la literatura. El SBBYSS es un síndrome infrecuente, caracterizado básicamente por blefarofimosis y discapacidad intelectual<sup>3-8</sup>. Hasta la fecha, todos los casos asociaban graves problemas cognitivos. La asociación con otros rasgos o malformaciones es también frecuente: facies hipomímica, nariz bulbosa, alteraciones ligamentosas o esqueléticas o dedos largos<sup>3</sup>.

Las mutaciones en el gen *KAT6B* se han vinculado a los síndromes GPS y SBBYSS. Probablemente ambos sean un continuo sindrómico, atendiendo a la ubicación de la mutación; mutaciones ubicadas en los últimos exones tienden a mostrar un perfil clínico más próximo al SBBYSS<sup>5,9</sup>.

El caso reportado es importante, al tratarse de un caso sin discapacidad intelectual, y mostrar una mutación no previamente descrita. Sugiere igualmente la presencia de mutaciones en genes previamente vinculados a la discapacidad intelectual y autismo, en otros trastornos del neurodesarrollo<sup>10</sup>. El clínico debería valorar la conveniencia de estudios genéticos complejos en pacientes con graves trastornos del lenguaje<sup>10</sup>.

## Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

## Bibliografía

1. Clayton-Smith J, O'Sullivan J, Daly S, Bhaskar S, Day R, Anderson B, et al. Whole-exome-sequencing identifies mutations in histone acetyltransferase gene *KAT6B* in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *Am J Hum Genet.* 2011;89:675–81.

2. Merson TD, Dixon MP, Collin C, Rietze RL, Bartlett PF, Thomas T, et al. The transcriptional coactivator Querkopf controls adult neurogenesis. *J Neurosci.* 2006;26:11359–70.
3. Kim YR, Park JB, Lee YJ, Hong MJ, Kim HT, Kim HJ. Identifying the KAT6B Mutation via Diagnostic Exome Sequencing to Diagnose Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson Syndrome in Three Generations of a Family. *Ann Rehabil Med.* 2017;41:505–10.
4. Brea-Fernandez A, Dacruz D, Eiris J, Barros F, Carracedo A. Novel truncating variants expand the phenotypic spectrum of KAT6B-related disorders. *Am J Med Genet A.* 2019;179:290–4.
5. Gannon T, Perveen R, Schlecht H, Ramsden S, Anderson B, Kerr B, et al. Further delineation of the KAT6B molecular and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1165–70.
6. Szakszon K, Salpietro C, Kakar N, Knecht AC, Olah E, Dallapiccola B, et al. De novo mutations of the gene encoding the histone acetyltransferase KAT6B in two patients with Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:884–8.
7. Campeau PM, Lee BH. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editores. *KAT6B-Related Disorders.* GeneReviews®; 2012.
8. Campeau PM, Lu JT, Dawson BC, Fokkema IF, Robertson SP, Gibbs RA, et al. The KAT6B-related disorders genitopatellar syndrome and Ohdo/SBBYS syndrome have distinct clinical features reflecting distinct molecular mechanisms. *Hum Mutat.* 2012;33:1520–5.
9. Yilmaz R, Beleza-Meireles A, Price S, Oliveira R, Kubisch C, Clayton-Smith J, et al. A recurrent synonymous KAT6B mutation

causes Say-Barber-Biesecker/Young-Simpson syndrome by inducing aberrant splicing. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:3006–10.

10. Fernandez-Jaen A, Cigudosa JC, Martin Fernandez-Mayoralas D, Suela J, Fernandez-Perrone AL, Calleja-Perez B, et al. Genética aplicada a la práctica clínica en trastornos del neurodesarrollo. *Rev Neurol.* 2014;58(Suppl 1):S65–70.

D.M. Fernández-Mayoralas<sup>a</sup>, B. Calleja-Pérez<sup>b</sup>,  
S. Álvarez<sup>c</sup>  
y A. Fernández-Jaén<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup> *Departamento de Neuropediatría, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España*

<sup>b</sup> *Atención Primaria, Centro de Salud Doctor Cirajas, Madrid, España*

<sup>c</sup> *Genómica y Medicina, NIMGenetics, Madrid, España*

<sup>d</sup> *Facultad de Medicina, Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [afjerjaen@telefonica.net](mailto:afjerjaen@telefonica.net)  
(A. Fernández-Jaén).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.006>  
0213-4853/

© 2019 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/>).

## Estatus epiléptico no convulsivo secundario a encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato



## Non-convulsive status epilepticus secondary to valproate-induced hyperammonaemic encephalopathy

Sr. Editor:

La encefalopatía hiperamonémica inducida por valproato (EHV) es una entidad poco frecuente que se caracteriza clínicamente por un cuadro agudo o subagudo que puede presentar alteración del nivel de consciencia, confusión, signos y síntomas neurológicos focales, y progresar asociando crisis epilépticas, ataxia, estupor y coma<sup>1</sup>. En la mayoría de los pacientes los niveles de amonio están elevados sin signos de fallo hepático, y también pueden observarse alteraciones en el electroencefalograma (EEG), habitualmente un enlentecimiento delta generalizado<sup>1</sup>. A pesar de que las crisis epilépticas son uno de los síntomas reconocidos en esta entidad, solo se han comunicado 2 casos de estatus epiléptico inducido por valproato (VPA)<sup>2,3</sup>. A continuación describimos el caso de una paciente que sufrió un estatus epiléptico no convulsivo (EENC) secundario a una EHV.

Mujer de 57 años, con antecedentes de enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía intersticial, en tratamiento con hemodiálisis desde 2007, con trasplante renal en 2009 y

rechazo crónico del injerto, en tratamiento con prednisona 5 mg/24 h. Seis meses antes del ingreso presenta un primer episodio de crisis tónico-clónica generalizada (CTCG) tras una sesión de diálisis, valorada en urgencias con un estudio analítico general y una tomografía axial computarizada (TAC) cerebral que no mostraron alteraciones significativas, sospechándose como origen un posible desequilibrio metabólico en el contexto de la diálisis. Ante un segundo episodio un mes después, dado que de nuevo no se observaron alteraciones metabólicas significativas, y al observarse en el EEG descargas epileptiformes temporales derechas, se inicia tratamiento con VPA a dosis de 500 mg/12 h y se remite a consulta externa de neurología para completar estudio y seguimiento. Ante la recurrencia posterior de las crisis, es atendida de nuevo en urgencias y se añade al tratamiento levetiracetam (LEV) 500 mg/12 h. Aproximadamente un mes antes de su ingreso desarrolla un cuadro de agitación, heteroagresividad e ideas autolíticas, motivo por el cual ingresa en planta de psiquiatría, añadiéndose al tratamiento olanzapina y lorazepam, y disminuyéndose la dosis de LEV. Tras una semana de ingreso se observa fluctuación del nivel de alerta y CTCG de repetición sin recuperación completa del nivel de consciencia, por lo que ingresa en la UCI. En la exploración en ese momento se observa un índice de Glasgow 3, pupilas medias isocóricas y normorreactivas y episodios fluctuantes de movimientos clónicos irregulares de extremidades multifocales, por lo que se procede a intubación orotraqueal y se inicia tratamiento antiepiléptico intravenoso con VPA y LEV, yugulando la actividad motora; en este momento se suspende el tratamiento psiquiátrico. Se realiza un EEG en el que se observa un trazado compatible con EENC (fig. 1),