

catalogarse dentro del fenotipo clínico de «Microcefalia, convulsiones y retraso del desarrollo», aunque el caso 1 desarrolló una neuropatía, por lo que cabe plantearse la posibilidad de incluirlo dentro del fenotipo de «Microcefalia asociada a neurodegeneración y polineuropatía».

Con respecto al paciente con la variante del gen en heterocigosis (caso 4), su epilepsia es una fenocopia, que no puede atribuirse a la presencia de la variante en el gen *PNKP*: c.1253_1269dup;p.Thr424Glyfs*49 en heterocigosis.

Por otra parte, los padres de estos pacientes presentaron la variante del gen en heterocigosis, siendo portadores asintomáticos.

Se han descrito varios cuadros clínicos secundarios a mutaciones en el gen *PNKP*, algunos con epilepsia y otros sin ella.

A día de hoy se desconoce la razón por la que las mismas mutaciones en el gen *PNKP* dan lugar a fenotipos diferentes, este fenómeno se conoce como expresividad variable, siendo probable que intervengan otros factores genéticos, epigenéticos y/o ambientales³.

La presencia en los últimos años de fenotipos intermedios conduce a la idea de que todos ellos sean un espectro continuo de la misma enfermedad. Por este motivo ante genotipos complejos cobraría gran importancia la realización de estudios genéticos.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Bibliografía

1. Jilani A, Ramotar D, Slack C, Ong C, Yang XM, Scherer SW, et al. Molecular cloning of the human gene *PNKP*, encoding a polynucleotide kinase 3'-phosphatase and evidence for its role in repair of DNA strand breaks caused by oxidative damage. *J Biol Chem.* 1999;274:24176–86.
2. Shen J, Gilmore EC, Marshall CA, Haddadin M, Reynolds JJ, Eyaid W, et al. Mutations in *PNKP* cause microcephaly, seizures and defects in DNA repair. *Nat Genet.* 2010;42:245–9.



Nuevo caso con la variante patológica recurrente c.625G>A en el gen *PACS2*: expansión del fenotipo

New case with the recurrent c.635G>A pathogenic variant in the *PACS2* gene: Expanding the phenotype

La variante patológica recurrente c.625G>A (p.Glu209Lys) en el gen *PACS2* ha sido recientemente descrita como causal de encefalopatía epiléptica infantil

3. Dumitrache LC, McKinnon PJ. Polynucleotide kinase-phosphatase (*PNKP*) mutations and neurologic disease. *Mech Ageing Dev.* 2017;161:121–9.

4. Poulton C, Oegema R, Heijzman D, Hoozeboom J, Schot R, Stroink H, et al. Progressive cerebellar atrophy and polynuropathy: Expanding the spectrum of *PNKP* mutations. *Neurogenetics.* 2013;14:43–51.

5. OMM Entry - # 616267 - Ataxia-Oculomotor Apraxia 4; AOA4 [consultado 28 Sep 2020] Disponible en: <https://www.omim.org/entry/616267>.

6. Bras J, Alonso I, Barbot C, Costa MM, Darwent L, Orme T, et al. Mutations in *PNKP* cause recessive ataxia with oculomotor apraxia type 4. *Am J Hum Genet.* 2015;96:474–9.

7. Gatti M, Magri S, Nanetti L, Sarto E, di Bella D, Salsano E, et al. From congenital microcephaly to adult onset cerebellar ataxia: Distinct and overlapping phenotypes in patients with *PNKP* gene mutations. *Am J Med Genet A.* 2019;179:2277–83.

8. Pedroso JL, Rocha CRR, Macedo-Souza LI, de Mario Y, Marques W, Barsotini OGP, et al. Mutation in *PNKP* presenting initially as axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Genet.* 2015;1:e30.

9. Leal A, Bogantes-Ledezma S, Ekcici AB, Uebe S, Thiel CT, Sticht H, et al. The polynucleotide kinase 3'-phosphatase gene (*PNKP*) is involved in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT2B2) previously related to MED25. *Neurogenetics.* 2018;19:215–25.

10. Caputi C, Tolve M, Galosi S, Inghilleri M, Garducci C, Angeloni A, et al. *PNKP* deficiency mimicking a benign hereditary chorea: The misleading presentation of a neurodegenerative disorder. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;64:342–5.

M. Furonos García^{a,*}, N. V. Ortiz Cabrera^b, V. Soto Insuga^a
y J. J. García Peñas^a

^a Departamento de Neurología, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

^b Departamento de Genética, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mar tafuronosgarcia@gmail.com
(M. Furonos García).

<https://doi.org/10.1016/j.jnrl.2020.11.012>
0213-4853/

© 2020 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/>).

tipo 66 (OMIM 610423) en 15 pacientes con epilepsia de debut neonatal mayoritariamente, dismorfia facial y disgenesia cerebelosa, asociados o no a otras anomalías del desarrollo, como discapacidad intelectual, rasgos del espectro autista, alteraciones hematológicas y/o anomalías menores distales de miembros^{1,2}. Desde su descripción solo se ha reportado otro caso con fenotipo solapante y variante distinta en ese gen³. Por otro lado, en el año 2012⁴ se describen dos casos de discapacidad intelectual sincrónica por mutación recurrente en el gen *PACS1* que comparten características clínicas con los anteriores (hipotonía, epilepsia, dismorfia).



Figura 1 Fenotipo clínico a los 3 años de edad. Rasgos toscos, hipertelorismo leve, cejas arqueadas con discreta sinofridia, raíz nasal plana, nariz corta, narinas antevertidas. Labio superior fino con comisuras bucales descendentes. Leve retrognatia. Leve braquidactilia, polidactilia postaxial intervenida en ambos pies.

El gen *PACS2* se expresa en distintos tejidos y codifica la proteína multifuncional PACS-2, que juega un papel fundamental en la interacción entre la membrana del retículo endoplasmático y la mitocondria. Actúa como un interruptor metabólico que interviene en el tráfico y la señalización entre dichas membranas, así como en la expresión nuclear de genes en respuesta a señales catabólicas o anabólicas^{5,6}. Describimos, por su excepcionalidad, un nuevo caso con la variante recurrente en el gen *PACS2* presente en 15/16 pacientes descritos a nivel mundial.

Se trata de una niña de 3 años sin antecedentes de interés, segunda hija de padres sanos no consanguíneos de origen boliviano. Fue remitida desde Neuropediatría a consulta de Genética Médica a los 16 meses por polidactilia, dismorfia y epilepsia. La gestación fue espontánea y sin incidencias. Parto a término, pesó 4.000 g, no precisó reanimación y el periodo neonatal fue normal. El cribado metabólico y las otoemisiones acústicas resultaron normales. Fue intervenida de polidactilia postaxial de ambos pies sin incidencias. Evolutivamente no ha presentado problemas de alimentación y el desarrollo pondoestatural es normal a los 3 años: peso: 13,9 kg (p63); talla: 89 cm (p36); perímetro cefálico: 47 cm (p10). La dismorfia facial que presenta es solapante con la descrita previamente, como se aprecia en la [figura 1](#).

A los 3 meses debutó con crisis consistente en desviación oculocefálica hacia la derecha, hipertonia generalizada y posición distónica de miembros, iniciándose tratamiento con levetiracetam sin respuesta, presentando empeoramiento tras inicio de ácido valproico. Se realizó TC cerebral urgente, que resultó normal, y precisó ingreso en la unidad de cuidados intensivos por estatus epiléptico. Se inició

perfusión de midazolam, fenitoína y, tras el control de la crisis, se modificó esta última por zonisamida, que mantiene a día de hoy. El EEG de su ingreso mostró actividad bioeléctrica de base con lentificación difusa, sin apreciarse actividad focal ni otras anomalías epileptiformes. A las 24 h los hallazgos electroencefalográficos eran similares pero menos marcados, y al mes el EEG era completamente normal. No obstante, a los 5 meses precisó nuevo ingreso por descompensación epiléptica y presentó crisis posteriormente a los 2 años y a los 30 meses. Permanece sin crisis desde entonces y todos los EEG intercrisis han resultado normales.

Asocia retraso psicomotor, presentando a los 3 años y 6 meses de edad, de acuerdo con la escala V.C. Vaughan modificado, una edad de desarrollo de entre 15-18 meses en las áreas evaluadas. El lenguaje expresivo es lo más afectado y presenta ocasionalmente conductas auto y heteroagresivas. Está en seguimiento por Atención Temprana y está escolarizada en régimen ordinario con apoyos. En la [tabla 1](#) se muestran los hallazgos clínicos de nuestro caso comparados con los publicados.

Durante su seguimiento por Neuropediatría se realizaron las siguientes pruebas complementarias: RM cerebral y ecografía abdominal (periodo neonatal), sin hallazgos patológicos; valoración cardiológica y oftalmológica normales (no retinopatía); arrayCGH 60k, estudio metabólico en sangre/orina que incluyó sialotransferrinas y esteroides, aminoácidos, ac. orgánicos, lactato/piruvato, perfil de acilcarnitinas, sulfitest, test SAICAR, normal. Tras valoración clínica por Genética, ante la sospecha de trastorno genético específico, posible ciliopatía por la asociación de retraso psicomotor, polidactilia, braquidactilia y dis-

Tabla 1 Características clínicas de nuestro paciente y los casos publicados

Manifestaciones clínicas	Frecuencia descrita por Olson et al. ¹ , Dentici et al. ² y Terrone et al. ³	Presencia en nuestro paciente
<i>Clínica neurológica</i>		
Crisis	16/16	+
Crisis neonatales	15/16	—
Edad media de debut de la epilepsia	7 días	90 días
Edad media de control de crisis descrito (5/16)	11 meses	30 meses
Retraso psicomotor/discapacidad intelectual	16/16	+
Hipotonía	7/16	—
Retraso del lenguaje	16/16	+
Trastorno del comportamiento	10/16	—
Ataxia	2/16	—
<i>Anomalías del SNC</i>		
Disgenesia cerebelosa (folia)	10/16	—
Otras (megacisterna magna, ventriculomegalia, fusión hipotalámica anormal...)	14/16	—
<i>Alteraciones hematológicas</i>		
	5/16	—
<i>Anomalías distales de miembros</i>		
	8/16	+
Clinodactilia	4/16	—
Braquidactilia	1/16	+
Pliegue palmar único	3/16	—
Polidactilia	0/16	+
<i>Otras anomalías morfológicas mayores y menores</i>		
Cardiopatía (dextrocardia y defectos de tabique auricular/ventricular)	3/16	—
Patología oftalmológica (estrabismo, defectos de refracción y anisocoria)	6/16	—
Anomalías genitales (criptorquidia, ectopia testicular, micropene)	4/16	—
Otras	Nistagmo (3), mancha café con leche (1), aumento de reflejos (2), disfasia (2)	Mancha café con leche
<i>Rasgos particulares</i>		
Sinofridia	6/16	+
Hipertelorismo	8/16	+
Fisuras palpebrales descendidas	9/16	—
Raíz nasal ancha	11/16	+
Narinas antevertidas	NC	+
Macrostomía con comisuras bucales descendidas	10/16	+
Otros	Cejas arqueadas, incisivos prominentes, dientes separados, labio inferior revertido	Cejas arqueadas, pabellones auriculares grandes, retrognatia

morfia, se solicitó estudio de genes asociados mediante NGS, sin encontrar variantes candidatas, y evaluación de la audición (potenciales evocados de tronco cerebral y audiometría), que resultó normal. Se amplió estudio a exoma clínico, identificándose la variante patogénica previamente descrita en *PACS2*. No fue posible el estudio de los progenitores al no estar empadronados en la región.

Se describe un nuevo caso cuya clínica solapa con las formas más leves publicadas al ser el debut de la epilepsia más tardío a lo mayoritariamente descrito y no presentar disgenesia cerebelar. Además se amplía el fenotipo al asociar polidactilia. El empeoramiento clínico tras introducir ácido

valproico podría tener relación con la función de la proteína *PACS-2*, por lo que su uso debería cuestionarse.

Este nuevo caso corrobora la implicación del gen *PACS2* en discapacidad intelectual y encefalopatía epiléptica y muestra la gran utilidad del exoma clínico para diagnosticar fenotipos complejos poco frecuentes, recientemente descritos y que están probablemente infradiagnosticados por su desconocimiento.

La variante coincide con la descrita en 15/16 pacientes publicados, lo que corrobora que se trata de una variante recurrente.

El estudio del gen *PACS2* debe incluirse en los paneles diseñados para el estudio de las encefalopatías epilépticas,

disgenesia cerebelar y ante la sospecha de ciliopatías y/o alteraciones en el gen *PACS1*.

Financiación

No hay financiación.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Agradecimientos

Damos las gracias a la familia por su colaboración para que esta publicación sea posible.

Bibliografía

1. Olson HE, Jean-Marçais vN, Yang E, Heron D, Tatton-Brown K, Van der Zwaag PA, et al. A recurrent de novo PACS2 heterozygous missense variant causes neonatal-onset developmental epileptic encephalopathy, facial dysmorphism, and cerebellar dysgenesis. *Am J Hum Genet.* 2018;102:995–1007, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.03.005> [published correction in *Am J Hum Genet.* 2018;103:631].
2. Dentici ML, Barresi S, Niceta M, Ciolfi vA., Trivisano M, Bartuli A, et al. Expanding the clinical spectrum associated with PACS2 mutations. *Clin Genet.* 2019;95:525–31, <http://dx.doi.org/10.1111/cge.13516>.
3. Terrone G, Marchese F, Vari MS, Severino M, Madia F, Amadori E, et al. A further contribution to the delineation of epileptic

- phenotype in PACS2-related syndrome. *Seizure.* 2020;79:53–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.001>.
4. Schuurs-Hoeijmakers JH, Oh EC, Vissers LE, Swinkels MEM, Gilissen C, Willemsen MA, et al. Recurrent de novo mutations in PACS1 cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;91:1122–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.10.013>.
 5. Simmen T, Aslan JE, Blagoveshchenskaya AD, Thomas L, Wan L, Xiang Y, et al. PACS-2 controls endoplasmic reticulum-mitochondria communication and Bid-mediated apoptosis. *EMBO J.* 2005;24:717–29, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.emboj.7600559> [published correction in *EMBO J.* 2005;24:1301].
 6. Liu Y, Zhu X. Endoplasmic reticulum-mitochondria tethering in neurodegenerative diseases. *Transl Neurodegener.* 2017;6:21, <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-017-0092-6>.

M.J. Sánchez-Soler^{a,*}, A.T. Serrano-Antón^a,
V. López-González^{a,b}
y E. Guillén-Navarro^{a,b}

^a *Genética Médica, Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia, España*

^b *CIBERER. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mj.sanchezsoler@gmail.com
(M.J. Sánchez-Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.11.009>
0213-4853/

© 2020 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/>).

Meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* y virus varicela-zoster en paciente con lupus eritematoso sistémico

Meningoencephalitis caused by *Cryptococcus neoformans* and varicella zoster in a patient with systemic lupus erythematosus

Sr. Editor

Los procesos infecciosos son una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Esto es debido tanto a la disfunción inmunológica que existe por la propia enfermedad como al tratamiento inmunosupresor¹. La mayoría de estas infecciones son de origen bacteriano², no obstante, no son infrecuentes las infecciones de origen viral por parvovirus o virus de la familia herpes, incluido varicela zoster (VVZ)³,



y a su vez han sido descritas series de casos de infecciones sistémicas por hongos como *Cryptococcus neoformans*⁴.

La mayoría de las meningoencefalitis por *Cryptococcus neoformans* ocurren en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida con CD4 inferiores a 100 por μL ⁵, pero también ocurre en pacientes seronegativos, sobre todo en aquellos inmunocomprometidos por otras causas, incluido pacientes con LES^{6,7}. Los casos de afectación del sistema nervioso central por VVZ en forma de meningoencefalitis en pacientes con LES son escasos en la literatura⁸.

Nuestro objetivo es describir el primer caso en la literatura de coinfección por *Cryptococcus neoformans* y VVZ en el sistema nervioso central en una paciente con LES en tratamiento con micofenolato de mofetilo (MMF) y corticoesteroides.

Se trata de una mujer de 18 años que padece LES con afectación hematológica (anemia hemolítica autoinmune, en tratamiento con prednisona desde el año previo en dosis descendente) y pulmonar (bronquiectasias e infecciones de repetición tratadas con antibioterapia y azitromicina profiláctica cíclica), así como anticuerpos antifosfolípidos positivos, en tratamiento con prednisona 5 mg/24 horas, MMF 1 g/12 horas e hidroxiclороquina.