

cerebral, y es detectada de forma incidental durante la realización de un estudio de imagen o tras un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico.

No existe un cuadro clínico definido, se ha relacionado con cefaleas recurrentes, visión borrosa, pérdida de audición, síndrome de Horner, epilepsia, hemiplejía o hemorragia intracraneal por la rotura de un aneurisma cerebral, enfermedad cerebrovascular, deterioro cognitivo, etc.⁵.

La ausencia de la ACI se acompaña del desarrollo de circulación colateral a partir del polígono de Willis, de ramas transcraneales procedentes de la carótida externa o de vasos embrionarios persistentes.

Lie estableció en 1968 una clasificación de la circulación colateral en 6 patrones (del tipo A al tipo F)⁶.

Tipo A: ausencia de ACI unilateral. La arteria cerebral anterior (ACA) del lado afectado se nutre a través de la arteria comunicante anterior (ACoA) y la arteria cerebral media (ACM) desde la arteria comunicante posterior (ACoP).

El tipo fetal, el más frecuente, en el que la ACA del hemisferio afectado recibe aporte sanguíneo de la ACI contralateral a través de la arteria ACoA, mientras que la ACM se nutre desde la arteria basilar a través de la ACoP.

Conclusiones

En este caso describimos la curiosa asociación de 2 raras anomalías congénitas la ausencia de bifurcación carotídea y agenesia carotídea interna y otras variantes normales vasculares en una misma paciente (arco bovino y dolico-megabasilar) destacando la peculiaridad y la predilección por el lado derecho.

Si bien en este caso la paciente está asintomática, y no existe relación con el deterioro cognitivo que presenta, en otros pacientes resulta de importancia su reconocimiento debido a la asociación con aneurismas cerebrales, en la enfermedad tromboembólica y de cara al planteamiento de cirugía carotídea contralateral⁷.

Bibliografía

1. Rosen IW, Mills DF, Nadel HI, Kaiserman DD. Angiographic demonstration of congenital absence of both internal carotid arteries: Case report. *J Neurosurg.* 1975;42:478–82.
2. Teal JS, Naheedy MH, Hasso AN. Total agenesis of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1980;1:435–42.
3. Graham CBIII, Wippold FJIII, Capps GW. Magnetic resonance imaging in ICA agenesis with computed tomography and angiographic correlation: case reports. *Angiology.* 1999;50:847–53.
4. Given CA 2nd, Huang-Hellinger F, Baker MD, Chepuri NB, Morris PP. Congenital absence of the internal carotid artery: Case reports and review of the collateral circulation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1953–9.
5. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR. Internal carotid artery agenesis: Diagnosis, clinical spectrum, associated conditions and its importance in the era of stroke interventions. *Neurol Res.* 2010;32:1027–32.
6. Kaya O, Yilmaz C, Gulek B, Soker G, Cikman G, Inan I, et al. An important clue in the sonographic diagnosis of internal carotid artery agenesis: Ipsilateral common carotid artery hypoplasia. *Case Rep Radiol.* 2014;2014:516456, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/516456>.
7. Li S, Hooda K, Gupta N, Kumar Y. Internal carotid artery agenesis: A case report and review of literature. *Neuroradiol J.* 2017;30:186–91, <http://dx.doi.org/10.1177/1971400917692162>.

E. Cancho García^{a,*} y R. Mora Monago^b

^a *Facultativo Especialista de Área de Neurología, Centro de Especialidades Don Benito, Don Benito, Badajoz, España*

^b *Facultativo Especialista de Área de Radiología, Hospital Universitario, Badajoz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dresthercg@hotmail.com
(E. Cancho García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.11.007>
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/>).

Características de la epilepsia secundaria a alteraciones en el gen *PNKP*



Characteristics of epilepsy secondary to mutations of *PNKP* gene

Sr. Editor:

Las alteraciones en el gen *PNKP* dan lugar a trastornos del neurodesarrollo con grados variables de epilepsia, retraso psicomotor, atrofia cerebelosa y neuropatía periférica¹. En la literatura se describen varios cuadros clínicos:

1. Microcefalia, convulsiones y retraso del desarrollo (MIM #613402). Descrita por primera vez por Shen et al. en 2010, de herencia autosómica recesiva. Los pacientes tienen microcefalia congénita, epilepsia precoz con evolución rápida a encefalopatía epiléptica del desarrollo y discapacidad intelectual^{1–4}.
2. Ataxia con apraxia oculomotriz tipo 4 (MIM #616267). Descrito en 2015 por Bras et al. Caracterizado por ataxia y apraxia oculomotora, secundarias a la destrucción cerebelosa. En muchas ocasiones asocian polineuropatía axonal sensitivo-motora. No presentan microcefalia, ni epilepsia^{3,5,6}.
3. En los últimos años se han publicado pacientes con fenotipos intermedios^{3,4,7–10}: Microcefalia asociada a

Tabla 1 Características de los casos

	Mutación PNKP	Epilepsia	RM craneal	EEG inicial	Microcefalia congénita	PCI	Discapacidad intelectual	Otros	Diagnóstico
Caso 1	PNKP: c.1253_1269dup; p.Thr424Glyfs*49 Homocigosis	Comienzo: 3 meses CI: CGTC CE: CGTC Controlada a los 4 años con VPA y TPM	Atrofia cerebral y cerebelosa	Inicial: multifocal Evolutivo: EE, normalidad	Sí	Tetraparesia espástica grave	Discapacidad intelectual grave	Polineuropatía sensitivo motora mixta	MCCRD o MANP
Caso 2	PNKP: c.1253_1269dup; p.Thr424Glyfs*49 Homocigosis	Comienzo: 8 meses CI: CGT CE: CGT, CF con movimientos clónicos de ESD Control a los 12 meses con VPA y LEV	Atrofia cerebral	Inicial: multifocal Evolutivo: normal	Sí	Diplejía espástica leve	Discapacidad intelectual grave		MCCRD
Caso 3	PNKP: c.1253_1269dup; p.Thr424Glyfs*49 Homocigosis	Comienzo: 3 meses CI: CGT CE: CGT y CF con clonías en hemicuerpo derecho Control a los 2 años con VPA, LEV y TPM	Atrofia cerebral. Adel- gazamiento del cuerpo calloso	Inicial: multifocal Evolutivo: multifocal, normal	Sí	Tetraparesia espástico distónica grave	Discapacidad intelectual grave		MCCRD
Caso 4	PNKP: c.1253_1269dup; p.Thr424Glyfs*49 Heterocigosis	Comienzo: 2 años CI y CE: desconocidas Control con VPA	Normal	Inicial: focal Evolutivo: normal	No	No	Capacidad intelectual normal	TDAH	Epilepsia no relacionada a PNKP

CE: crisis evolutiva; CGT: crisis generalizada tónica; CI: crisis inicial; CGTC: crisis generalizada tónico-clónica; CF: crisis focal; EE: encefalopatía epiléptica; EEG: electroencefalograma; ESD: extremidad superior derecha; LEV: levetiracetam; MANP: microcefalia asociada a neurodegeneración y polineuropatía; MCCRD: microcefalia con convulsiones y retraso en el desarrollo; PCI: parálisis cerebral infantil; RM: resonancia magnética; TPM: topiramato; VPA: ácido valproico.

neurodegeneración y polineuropatía. Fenotipo a medio camino entre los anteriores. Descrito por Poulton et al. en 2013, secundario a la variante homocigota tipo *frameshift* p.Thr424Glyfs*48, en 2 hermanos con microcefalia congénita, epilepsia, ataxia y degeneración cerebelosa progresiva^{2,4,7}.

Síndrome de Charcot-Marie-Tooth *like*. Caracterizado por pies cavos, polineuropatía sensitivo-motora y ataxia progresiva. No desarrollan apraxia oculomotora, epilepsia o discapacidad cognitiva^{8,9}.

Se presentan los casos de 4 pacientes de una misma familia consanguínea con la variante patogénica en el gen *PNKP* NM_007254.3:c.1253_1269dup;p.Thr424Glyfs*49, detectada mediante exoma clínico. Se trata de una variante ya descrita previamente en la literatura como patogénica (tabla 1) (fig. 1).

Caso 1. Paciente mujer de 16 años. Comienza con epilepsia a los 3 meses y tuvo un estatus convulsivo. La epilepsia se controló a los 4 años. Presentó microcefalia congénita, tetraparesia espástica y discapacidad intelectual. En la resonancia magnética (RM) craneal se visualiza atrofia cerebelosa y engrosamiento difuso del díploe. Clínicamente presenta atrofia de pantorrillas, arreflexia rotuliana y aquílea. En el electromiograma se objetiva neuropatía sensitivo-motora mixta de predominio axonal.

Caso 2. Paciente mujer de 2 años. La epilepsia comenzó a los 8 meses, y presentó un estatus convulsivo al año. Presentó microcefalia congénita, parálisis cerebral infantil y discapacidad intelectual grave. En la RM craneal se visualiza atrofia cerebral difusa.

Caso 3. Paciente varón de 7 años. La epilepsia comenzó a los 3 meses, tuvo varios estatus. La epilepsia se controló a los 2 años. Presentó microcefalia, parálisis cerebral infantil y discapacidad intelectual grave. En la RM craneal se visualiza atrofia cerebral difusa y adelgazamiento del cuerpo caloso.

En los casos 1, 2 y 3 se detectó la variante en el gen *PNKP*: c.1253_1269dup;p.Thr424Glyfs*49 en homocigosis.

Caso 4. Paciente varón de 8 años. Comenzó a los 2 años con crisis frontales. No presentó microcefalia, ni discapacidad intelectual, ni parálisis cerebral. Neuroimagen normal. Únicamente destacó la presencia concomitante de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, con capacidad intelectual normal.

Se detectó la variante en el gen *PNKP*: c.1253_1269dup;p.Thr424Glyfs*49 en heterocigosis, por lo que se interpreta como portador asintomático. Consideramos que su epilepsia es una fenocopia. Esto quiere decir que comparte características fenotípicas con los pacientes que presentan la mutación en homocigosis, pero estas no pueden atribuirse a su genética.

El estudio de los progenitores de los 4 pacientes demostró que todos eran portadores de dicha variante en heterocigosis.

Discusión

Los pacientes portadores de la mutación del gen *PNKP* en homocigosis (casos 1, 2 y 3), presentaron epilepsia precoz, encefalopatía epiléptica del desarrollo, microcefalia congénita, parálisis cerebral infantil y atrofia cerebral. Podrían

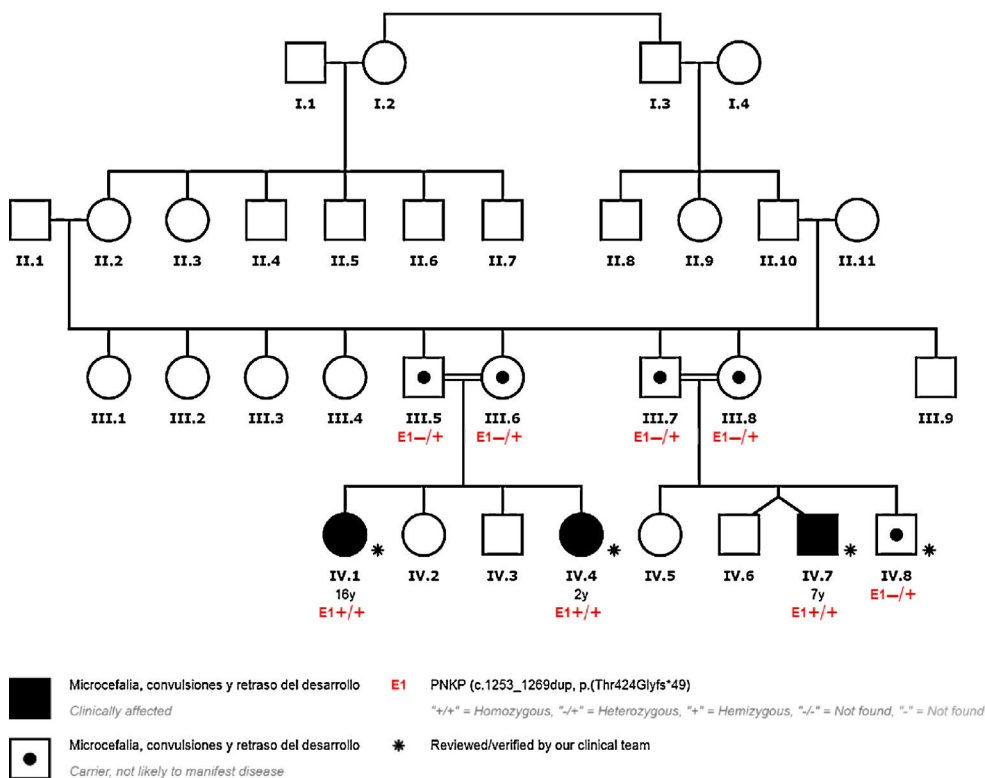


Figura 1 Árbol genealógico.

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 presentan 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

- 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.
- 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.

- Dumitrache LC, McKinnon PJ. Polynucleotide kinase-phosphatase (*PNKP*) mutations and neurologic disease. *Mech Ageing Dev*. 2017;161:121–9.
- Poulton C, Oegema R, Heijtsman D, Hoozeboom J, Schot R, Stroink H, et al. Progressive cerebellar atrophy and polyneuropathy: Expanding the spectrum of *PNKP* mutations. *Neurogenetics*. 2013;14:43–51.
- OMIM Entry - # 616267 - Ataxia-Oculomotor Apraxia 4; AOA4 [consultado 28 Sep 2020] Disponible en: <https://www.omim.org/entry/616267>.
- 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.
- 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.
- Pedroso JL, Rocha CRR, Macedo-Souza LI, de Mario V, Marques W, Barsottini OGP, et al. Mutation in *PNKP* presenting initially as axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Neurol Genet*. 2015;1:e30.
- Leal A, Bogantes-Ledezma S, Ekici 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.
- Caputi C, Tolve M, Galosi S, Inghilleri M, Carducci 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. Furones García^{a,*}, N.V. Ortiz Cabrera^b, V. Soto Insluga^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: martafuronesgarcia@gmail.com (M. Furones García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.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/>).

Nuevo caso con la variante patogénica 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 patogénica recurrente c.625G>A (p.Glu209Lys) en el gen *PACS2* ha sido recientemente descrita como causal de encefalopatía epiléptica infantil



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).