

## Introducción

Las mutaciones en el gen de tipo kinasa 5 dependiente de ciclina (CDKL5) causan una encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo 2.<sup>1</sup> La CDKL5 es una proteína que contiene un dominio conservado de serina treonina kinasa en su terminal NH2 y en su otro terminal una región COOH largo. El terminal-C es el que se encarga de regular la localización celular, actividad catalítica y estabilidad de la proteína.<sup>2</sup> Esta proteína se expresa principalmente en el cerebro, testículos y timo, en donde se mueve entre una localización en el núcleo y el citoplasma; variando su ubicación cerebral durante el crecimiento humano. Su distribución celular parece estar modulada por su la cola del terminal C, la cual es responsable del transporte nuclear activo.<sup>3</sup>

## Objetivo

Describir el primer caso detectado en Fundación Valle del Lili, Cali – Colombia de encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo II por mutación C.119C>T (P.ALA40VAL) del gen CDKL5.

## Resumen del caso

Paciente femenina de 16 años con diagnóstico de parálisis cerebral, retardo psicomotor profundo y encefalopatía epiléptica “Síndrome de Lennox – Gastaut”. Desde los 8 días de nacida inició con episodios convulsivos que fueron aumentado en número y duración, hasta que al cumplir un mes presentaba 10 eventos convulsivos al día. Estos eventos le generaron un regresión del desarrollo (pérdida del sostén cefálico) e hipotonía generalizada. No hay antecedentes perinatales de importancia y el parto se dio sin complicaciones.

Se inició tratamiento por neurología pediátrica sin lograr adecuado control de las convulsiones; recibió manejo con múltiples anticonvulsivantes sin respuesta alguna. Posterior a esto se inició dieta cetogénica, sin mejoría.

## Referencias

1. Castren M, Gaily E, Tengstrom C, Lahdetie J, Archer H, Ala-Mello S. Epilepsy caused by CDKL5 mutations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:65-69.
2. Russo S, Marchi M, Cogliati F, et al. Novel mutations in the CDKL5 gene, predicted effects and associated phenotypes. *Neurogenetics.* 2009;10:241-250.
3. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet.* 2004;75:1079-1093.
4. White R, Ho G, Schmidt S, et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) mutation screening in Rett syndrome and related disorders. *Twin Res Hum Genet.* 2010;13(2):168-178.
5. Das DK, Mehta B, Menon SR, Raha S, Udani V. Novel mutations in cyclin-dependent kinase-Like 5 (CDKL5) gene in indian cases of rett syndrome. *NeuroMolecular Med.* 2013;15:218-225.
6. Bahi-Buisson N, Bienvu T. CDKL5-related disorders: From clinical description to molecular genetics. *Mol Syndromol.* 2012;2:137-152.

Los estudios realizados para aclarar la causa de la encefalopatía epiléptica fueron normales. A resaltar RMC (1999) : Prominencia de surcos frontales, sugestivos de atrofia cortical y EEG (2015): Trazado anormal, lenificación difusa de predominio froto temporal izquierda y descargas de puntas en esta misma área.

**Test molecular (2016) secuenciación del gen CDKL5 que reporta una mutación heterocigota C.119C>T (P.ALA40VAL).**



Figura 1. A y B, nótese la sindactilia cutánea entre el segundo y tercer artejo, adicionalmente hipoplasia de uña del quinto artejo así como clinodactilia del mismo. C y D, se evidencia dedos cónicos, digitalismo del pulgar, en l radiografía se observan falanges distales en forma de ficha de parques.

## Discusión

La encefalopatía epiléptica infantil temprana tipo 2 se caracteriza por la presencia de convulsiones tempranas muy severas que comparten un fenotipo entre el síndrome de Rett y los espasmos infantiles ligados al X<sup>1</sup>. El síndrome inicia con una historia prenatal normal, al nacer los pacientes presentan irritabilidad y pobre succión. Posteriormente entre el nacimiento y los 5 meses aparecen las convulsiones refractarias al manejo anticonvulsivante<sup>4</sup>. Asociado a esto presentan un freno o regresión en el neurodesarrollo y retardo mental profundo.<sup>135</sup>

La mayoría de las mutaciones CDKL5 se han identificado en el sexo femenino<sup>1</sup>. La frecuencia de estas mutaciones se ha estimado en un 9% en mujeres con convulsiones de aparición temprana<sup>1</sup>. La severidad del fenotipo tiene una correlación importante con la localización de la mutación<sup>1</sup>.

Los hallazgos descritos en la literatura corresponden con aquellos observados en la paciente del caso anteriormente presentado. El cuadro inició en el período neonatal con convulsiones severas, prolongadas y de muy difícil manejo, asociado presentó regresión en los hitos del desarrollo alcanzados y retardo mental profundo. En la búsqueda etiológica se descartaron causas comunes de síndromes convulsivos secundarios a enfermedades metabólicas y anomalías cerebrales. Por la alta sospecha de una causa genética asociada se realizaron estudios moleculares encontrándose una mutación en el gen CDKL5 con mutación heterocigota C.119C>T (P.ALA40VAL), siendo esta es una mutación reportada en la literatura como patogénica entre las más de 70 que existen en la proteína CDKL5. Este caso evidencia la importancia de realizar un diagnóstico molecular en los pacientes con encefalopatías epilépticas, ya que confirma la causa de la enfermedad y permite establecer un pronóstico, teniendo en cuenta que esta mutación se ha asociado a un mal pronóstico neurológico.