

Encefalopatía epiléptica de debut neonatal. Mutación del gen KCNQ2

Neonatal epileptic encephalopathy. KCNQ2 gene mutation

Encefalopatía epiléptica neonatal. Mutação do gene KCNQ2

Candela Zurbriggen¹, Constanza Janis¹, Juan Pablo Berazategui²,
Ernesto Goldschmidt³, Lucrecia López⁴, Juan Manuel Ferrer⁵

Resumen

Introducción: el gen KCNQ2 codifica una subunidad formadora de canales de potasio que se encuentran en las neuronas, éstas transmiten señal eléctrica y así las neuronas no permanecen constantemente activas. Mutaciones en el gen pueden desencadenar excesiva excitabilidad neuronal causando CNBF o EEP 7, o ambas. Estas mutaciones constituyen un diagnóstico etiológico emergente y poco conocido de la epilepsia neonatal.

Objetivos: describir un caso clínico con convulsiones en etapa neonatal y con detección temprana del gen KCNQ2.

Caso clínico: se expone el caso de un neonato de 11 días de vida que consulta en guardia por presentar en domicilio episodios tónico clónicos de miembro superior derecho asociados a cianosis peribucal. Se medica con anticonvulsivantes. Se solicitan estudios complementarios, los cuales se encuentran alterados en polisomnográfico con episodios convulsivos y el panel genético para convulsiones neonatales tempranas: alteración para el gen KCNQ2.

Conclusiones: conocer los genes causantes y diagnosticarlos a tiempo podría tener una gran repercusión en el pronóstico y tratamiento.

Palabras clave: Epilepsia Benigna Neonatal
Convulsiones
Canal de Potasio KCNQ2

Summary

Introduction: the KCNQ2 gene encodes a subunit that forms potassium channels, found in neurons. These transmit electrical signals and thus the neurons do not remain constantly active. Mutations in it can trigger excessive neuronal excitability causing CNBF and/or EEP 7. These mutations are an emerging and little-known etiological diagnosis of neonatal epilepsy.

Objectives: a clinical case presenting seizures in the neonatal stage and early detection of the KCNQ2 gene.

Clinical case: we present the case of an 11-day-old neonate who consults due to home tonic-clonic

1. Coordinadora Médica. Unidad de Neonatología. Sanatorio Anchorena. San Martín.

2. Jefe. Unidad de Neonatología. Sanatorio Anchorena. San Martín.

3. Coordinador Médico. Servicio Genética. Sanatorio Anchorena. San Martín.

4. Jefe. Laboratorio. Sanatorio Anchorena. San Martín

5. Coordinador Médico. Servicio Neurología Pediátrica. Sanatorio Anchorena. San Martín.

Sanatorio Anchorena. San Martín.

Financiamiento: ninguno.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 21 setiembre 2023.

Fecha aprobado: 10 junio 2024.

episodes of the right upper limb associated with perioral cyanosis. Anticonvulsants are prescribed. Complementary studies are requested, which show altered polysomnography with seizure episodes and the genetic panel for early neonatal seizures: alteration of the KCNQ2 gene.

Conclusions: knowing the causative genes and diagnosing them in time could have a high impact on the prognosis and treatment.

Key words: Neonatal Benign Epilepsy
Seizures
KCNQ2 Potassium Channel

Resumo

Introdução: o gene KCNQ2 codifica uma subunidade que forma canais de potássio, que são encontrados nos neurônios. Estes transmitem sinais elétricos e, portanto, os neurônios não permanecem constantemente ativos. Mutações nele podem desencadear excitabilidade neuronal excessiva causando CNBF e/ou EEP 7. Essas mutações constituem um diagnóstico etiológico emergente e pouco conhecido de epilepsia neonatal.

Objetivos: descrever um caso clínico com crises convulsivas na fase neonatal e com detecção precoce do gene KCNQ2.

Caso clínico: apresenta-se o caso de um neonato de 11 dias que consulta num plantão por apresentar em domicílio episódios tônico-clônicos do membro superior direito associados a cianose perioral. Ele está medicado com anticonvulsivantes. São solicitados estudos complementares que demonstrem polissonografia alterada com episódios convulsivos e painel genético para crises neonatais precoces: alteração para o gene KCNQ2.

Conclusões: conhecer os genes causadores e diagnosticá-los a tempo pode ter um grande impacto no prognóstico e no tratamento.

Palavras chave: Epilepsia Benigna Neonatal
Convulsões
Canal de potássio KCNQ2

Introducción

¿Qué se sabe?

Se sabe que las encefalopatías de este tipo tienen muchos efectos negativos sobre el neurodesarrollo, llevando a deterioro cognitivo severo, y que deberíamos sospecharlas mucho más. Esto llevaría a un tratamiento adecuado y así a un mejor pronóstico de estos pacientes.

¿Qué aporta este artículo?

Aporta el caso de un paciente cuyo interés radica en la presentación típica de la enfermedad descrita en la literatura, pero de sospecha y diagnóstico temprano, lo cual no es habitual. Y así redireccionar el tratamiento, utilizando bloqueadores de canales de sodio que conllevan a un mejor manejo de las convulsiones, y no de fenobarbital y levetiracetam, que son los anticonvulsivantes más utilizados en neonatología.

Las enfermedades relacionadas al gen KCNQ2 son un grupo de enfermedades epilépticas que se inician en el período neonatal, habitualmente dentro de las primeras cuatro semanas de vida de un niño. Dentro de este grupo de distintas patologías, el cuadro clínico puede variar. La más leve es la epilepsia neonatal familiar benigna (ENFB) y la más grave es la encefalopatía epiléptica (EE)⁽¹⁾.

Dado que estas mutaciones son poco conocidas para tener en cuenta a la hora de diagnosticar epilepsias neonatales, presentamos un caso con alteraciones en KCNQ2 y desarrollo de convulsiones en el período neonatal temprano, con el objetivo de visibilizar el beneficio que conlleva el diagnóstico temprano de estos pacientes.

Caso clínico

Se evalúa en la emergencia pediátrica un neonato de 11 días de vida que presenta en el domicilio episodios tónico clónicos de miembro superior derecho asociados a cianosis peribucal, los cuales se pueden observar mediante video filmado por sus padres.

Al ingreso a UCIN se constata tono disminuido, y a los 10 minutos presenta nuevo episodio tónico clónico de miembro superior derecho y miembro inferior izquierdo, asociado a cianosis peribucal, se administra carga de fenobarbital y se decide su internación con diagnóstico inicial de síndrome convulsivo neonatal para estudio. No se encuentran antecedentes perinataológicos de jerarquía. Se inicia tratamiento anticonvulsivante con fenobarbital mantenimiento junto a la incorporación de piridoxina y biotina. Se realiza laboratorio de control a su ingreso, hemograma, medio interno y *screening* de infección dentro de parámetros normales. Se interconsulta a neurología infantil, que

indica plan de estudio que contempla laboratorio inicial de urgencias neurometabólicas (glucosa, amonio, ácido láctico, ácido pirúvico, metabolitos en orina, pesquisa neonatal, aminoácidos en sangre, acilcarnitina total y libre), y mientras se esperan resultados y el paciente continúa con episodios paroxísticos (en esta oportunidad hipotonía y fijación de la mirada en varias oportunidades), se realizan nuevos estudios de neuroimagen, registro electroencefalográfico y panel genético para convulsiones neonatales tempranas. Se escala tratamiento y se suma levetiracetam y posteriormente vigabatrina.

Esquema de tratamiento: vigabatrina 50 mg/kg, fenobarbital 5 mg/kg/día, levetiracetam 50 mg/kg/día y biotina 5 mg/día.

Estudios complementarios realizados

- Laboratorio: hemograma, función renal, medio interno y hepatograma dentro de parámetros normales. Estado ácido base normal: 7,37/37/21/-3,2.

- Laboratorio neurometabólico dentro de parámetros normales: amonio 151 μ /dL, ácido láctico 1,6 mg/dL, glucemia 78 mg/dL, ácido pirúvico normal, metabolitos en orina normal, pesquisa neonatal normal, ami-

noácidos en sangre normal, acilcarnitina total y libre normal.

- Serologías del embarazo actualizadas: negativas.

- Pesquisa neonatal (seis determinaciones): normal.

- Pesquisa para enfermedades neurometabólicas ampliada: normal.

- Hemocultivos: negativos.

- Fondo de ojos: normal.

- Ecografía cerebral: normal.

- Ecocardiograma: normal.

- Resonancia magnética de cerebro con protocolo de epilepsia con espectroscopía: sin hallazgos patológicos de relevancia.

- Tomografía axial computada de cerebro: normal.

- Polisomnografía con oximetría de pulso: trazado de vigilia y sueño con abundantes espigas y poliespigas, ondas centrales izquierdas con propagación a regiones anteriores que por momentos se organizan en trenes y temporales izquierdas independientes, frecuentes poliespigas ondas fronto-centro-parietales derechas y temporales derechas independientes. Se evidenció una crisis de inicio focal electrográfica. Eficiencia de sueño disminuida. Sin alteraciones respiratorias. Sin movimientos de piernas en rango patológico (Figura 1).

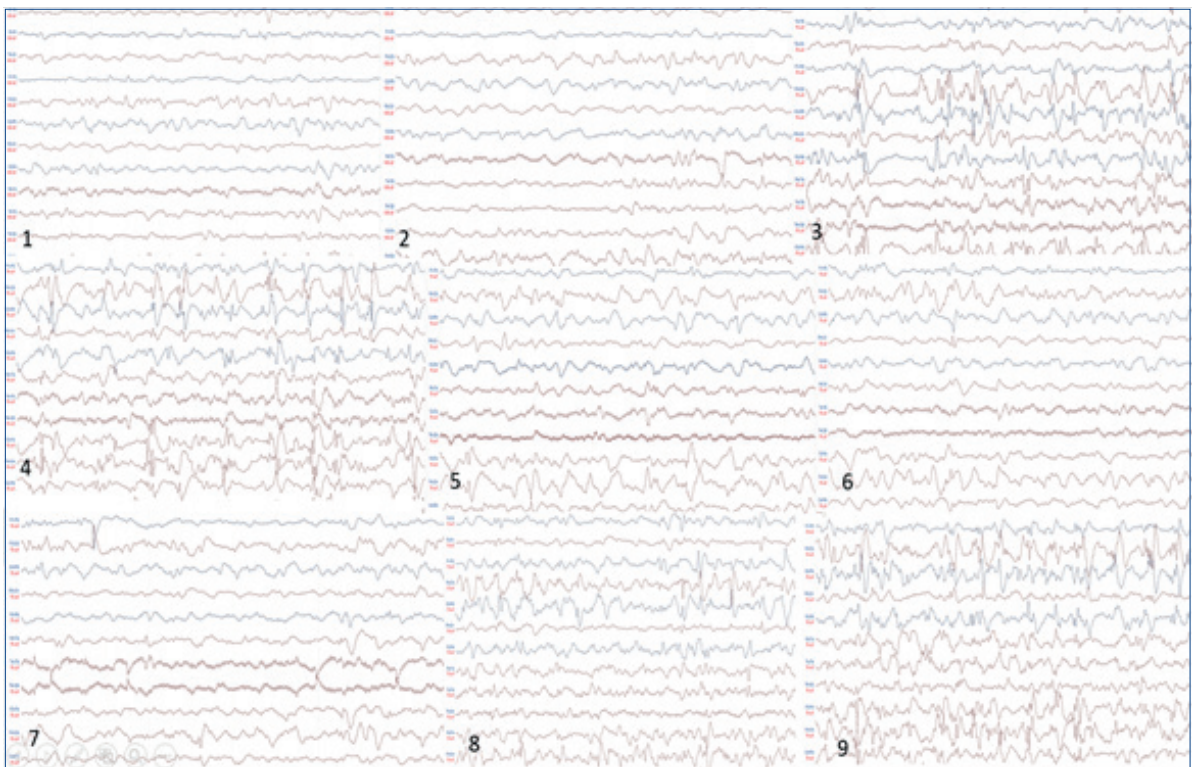


Figura 1. Estudio polisomnográfico.

- Panel genético para convulsiones neonatales tempranas: alteración para el gen KCNQ2.

Discusión

Dentro de estas enfermedades relacionadas con el gen KCNQ2 hay distintas variantes, la más leve del grupo es la ENFB, caracterizada por convulsiones en niños sanos alrededor de los 3 días de vida y que por lo general desaparecen dentro del primer al cuarto mes, la más grave es la EEP. Esta se caracteriza por epilepsia y discapacidad intelectual profunda. El tratamiento de las convulsiones es de difícil manejo, pero, por lo general, desaparecen en meses o años, también pueden volver a aparecer en la infancia. Es una patología autosómica dominante⁽¹⁾.

Las ENBF, asociadas a mutaciones en KCNQ2, son en su mayoría breves y rara vez cursan con estatus epiléptico, no es muy habitual tampoco que desarrollen epilepsia a lo largo de la vida⁽²⁾.

Dicho gen codifica una subunidad formadora de canales de potasio que se encuentran en las neuronas, éstas transmiten señal eléctrica (corriente M) y así las neuronas no permanecen constantemente activas.

Mutaciones en el gen pueden desencadenar excesiva excitabilidad neuronal causando CNBF o EEP 7, o ambas⁽³⁾.

Gracias a la evolución de los estudios genéticos y a la medicina de precisión, el diagnóstico de estas patologías epilépticas de causa genética es posible y es beneficioso para el paciente el tratamiento temprano, dado que puede evitar el efecto que tiene sobre el neurodesarrollo⁽⁴⁾.

La encefalopatía KCNQ2 se presenta en la etapa neonatal temprana con convulsiones intratables, generalmente convulsiones tónicas con patrón electroencefalográfico de supresión en ráfaga y retraso grave en el desarrollo⁽⁵⁻⁸⁾. Las convulsiones intratables y el mal pronóstico justifican la necesidad urgente de un tratamiento eficaz.

Recientes estudios clínicos observaron la eficacia de bloqueadores de los canales de sodio (BCS) en algunos pacientes con encefalopatía KCNQ2 al reducir la hiperexcitabilidad causada por pérdida funcional del canal de potasio^(9,10).

Los pacientes con encefalopatía con alteración del gen KCNQ2 mostraron eficacia a los BCS en el con-

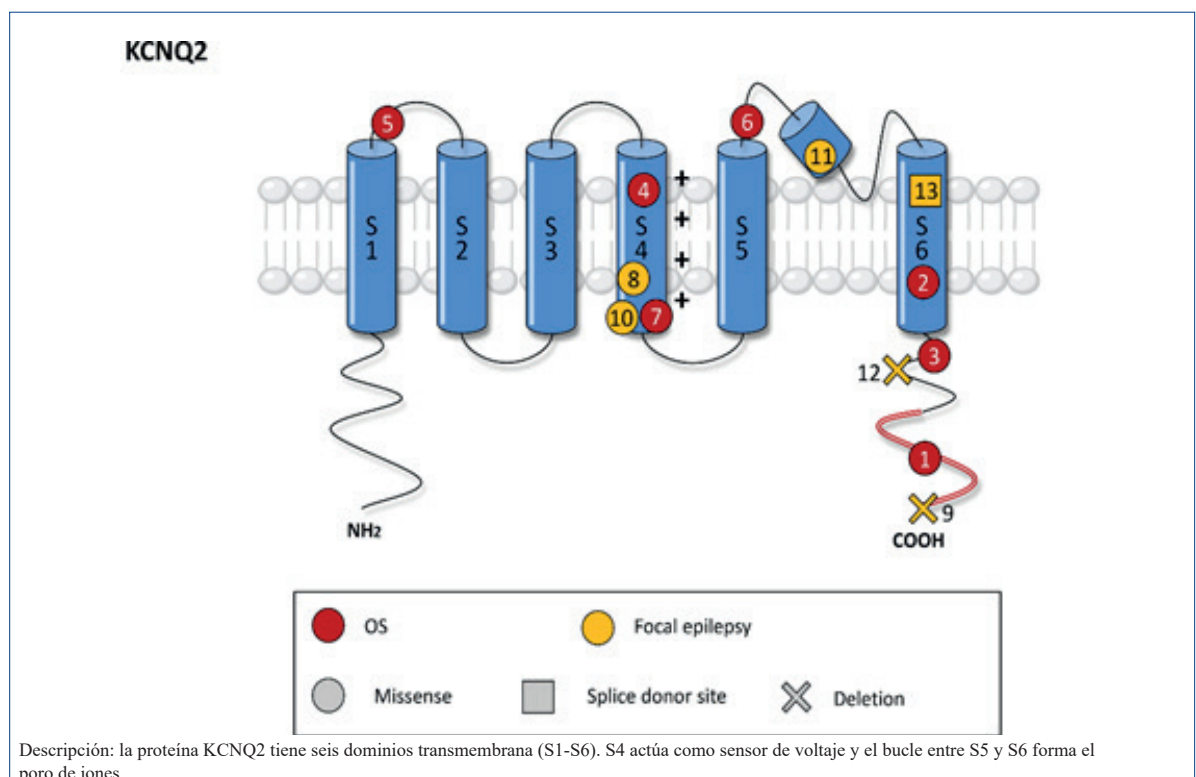


Figura 2. Ubicaciones de 13 variantes de KCNQ2.

trol de las convulsiones. Sugerimos el inicio de tratamiento temprano con BCS en las convulsiones neonatales cuando se sospecha encefalopatía por KCNQ2, en lugar de fenobarbital o levetiracetam, que son los anticonvulsivantes más utilizados en convulsiones neonatales⁽¹¹⁾ (Figura 2).

Conclusiones

Conocer los genes causantes de las distintas formas de epilepsia ampliará el conocimiento acerca de las vías moleculares involucradas en el origen de dichas patologías y además podría tener una gran repercusión en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las crisis⁽¹¹⁻¹³⁾.

La medicina de precisión es muy importante para diagnosticar y tratar a cada paciente como único, de manera individual, es por esto que hacemos hincapié en estudios moleculares, como en el caso citado, y así poder brindar una atención médica más precisa y efectiva.

Referencias bibliográficas

- Asociación KCNQ2 España. ¿Qué son las enfermedades relacionadas al gen KCNQ2? Disponible en: <https://kcnq2espana.com/2018/03/17/que-son-las-enfermedades-relacionadas-al-gen-kcnq2/>. [Consulta: 12 diciembre 2022].
- Singh N, Westenskow P, Charlier C, Pappas C, Leslie J, Dillon J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain* 2003; 126(Pt 12):2726-37. doi: 10.1093/brain/awg286.
- Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch T, Steinlein O. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(21):12272-7. doi: 10.1073/pnas.211431298.
- García M, López J, Pérez R. Mutaciones en el gen KCNQ2 y epilepsia neonatal. *Med Clín* 2021; 157(12):589-90. doi: 10.1016/j.medcli.2021.01.019.
- Numis A, Angriman M, Sullivan J, Lewis A, Striano P, Nabout R, et al. KCNQ2 encephalopathy: delineation of the electroclinical phenotype and treatment response. *Neurology* 2014; 82(4):368-70. doi: 10.1212/WNL.000000000000060.
- Weckhuysen S, Ivanovic V, Hendrickx R, Van Coster R, Hjalgrim H, Møller R, et al. Extending the KCNQ2 encephalopathy spectrum: clinical and neuroimaging findings in 17 patients. *Neurology* 2013; 81(19):1697-703. doi: 10.1212/01.wnl.0000435296.72400.a1.
- Kato M, Yamagata T, Kubota M, Arai H, Yamashita S, Nakagawa T, et al. Clinical spectrum of early onset epileptic encephalopathies caused by KCNQ2 mutation. *Epilepsia* 2013; 54(7):1282-7. doi: 10.1111/epi.12200.
- Millichap J, Park K, Tsuchida T, Ben B, Carmant L, Flaminio R, et al. KCNQ2 encephalopathy: features, mutational hot spots, and ezogabine treatment of 11 patients. *Neurol Genet* 2016; 2(5):e96. doi: 10.1212/NXG.000000000000096.
- Schubert S, Hofstetter P, Fischer D, Schloesser R, Ramantani G, Kieslich M. Sodium channel blockers in KCNQ2-encephalopathy: Lacosamide as a new treatment option. *Seizure* 2017; 51:171-3. doi: 10.1016/j.seizure.2017.08.005.
- Pisano T, Numis A, Heavin S, Weckhuysen S, Angriman M, Suls A, et al. Early and effective treatment of KCNQ2 encephalopathy. *Epilepsia* 2015; 56(5):685-91. doi: 10.1111/epi.12984.
- Kim H, Yang D, Kim S, Won D, Kim H, Lee J, et al. Clinical characteristics of KCNQ2 encephalopathy. *Brain Dev* 2021; 43(2):244-50. doi: 10.1016/j.braindev.2020.08.015.
- Lopes I, Oliveira P. Aspectos genéticos de las epilepsias: una visión actualizada. *Rev Med Clin Condes* 2013; 24(6):909-14. doi: 10.1016/s0716-8640(13)70244-x.
- Berg A, Mahida S, Poduri A. KCNQ2-DEE: developmental or epileptic encephalopathy? *Ann Clin Transl Neurol* 2021; 8(3):666-76. doi: 10.1002/acn3.51316.

Correspondencia: Juan Pablo Berazategui.

Correo electrónico: juan.berazategui@sasm.com.ar

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Candela Zurbriggen, ORCID 0000-0002-6447-4542.

Constanza Janis, ORCID 0000-0002-5772-8401.

Juan Pablo Berazategui, ORCID 0000-0003-2853-3274.

Ernesto Goldschmidt, ORCID 0000-0002-1841-1743.

Lucrecia López, ORCID 0009-0003-7660-5524.

Juan Manuel Ferrer, ORCID 0009-0007-3426-9728.