

# Canalopatía de calcio CACNA1E: Nueva encefalopatía epiléptica en un paciente pediátrico

## *CACNA1E calcium channelopathy: New epileptic encephalopathy in a pediatric patient*

Sebastián Posada-Bustos, Eugenia Espinosa-García

### Resumen

**Introducción:** Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, relacionadas con mutaciones en canales de calcio asociados a voltaje son entidades heterogéneas recientemente descritas en población pediátrica.

**Objetivo:** Describir el caso de un paciente pediátrico con una encefalopatía epiléptica y del desarrollo causada por una mutación en el gen CACNA1E que codifica para un canal de calcio.

**Caso clínico:** Paciente preescolar con cuadro de epilepsia refractaria de inicio a los dos meses de vida, asociado a retraso global de desarrollo, trastorno conductual, hipotonía, movimientos hiperquinéticos de tipo distonía, con actividad interictal multifocal y resonancia magnética de cerebro normal, con mutación patogénica en el gen CACNA1E.

**Conclusión:** Las mutaciones en el gen CACNA1E, causan alteración funcional del canal de calcio CaV2.3, originando cuadro clínico de fenotipo descrito, de reciente descripción.

**Palabras clave:** CACNA1E, Canal del calcio, Encefalopatía epiléptica, Epilepsia

### Abstract

**Introduction:** Epileptic and developmental encephalopathies, related to voltage-associated calcium channel mutations, are heterogeneous entities recently described in pediatric population.

**Objective:** To describe the case of pediatric patient with epileptic and developmental encephalopathy caused by a mutation in the CACNA1E gene that codes for a calcium channel.

**Clinical case:** Preschool male patient with refractory epilepsy starting at two months of life, associated with global developmental delay, behavioral disorder, hyperkinetic movements (dystonia) and hypotonia, with multifocal interictal activity and normal brain resonance, with pathogenic mutation in the gene CACNA1E.

**Conclusion:** Mutations in the CACNA1E gene cause functional alteration of the calcium channel CaV2.3, originating a clinical picture of a recently described phenotype.

**Keywords:** CACNA1E, Calcium Channel, Epileptic encephalopathy, Epilepsy

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 31, N° 1, 2022

### Introducción

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, son desórdenes clínica y genéticamente heterogéneos. Se inician en el período de lactancia o escolar, caracterizadas por crisis epilépticas refractarias, actividad epileptiforme frecuente en electroencefalograma (EEG) y regresión o detención del neurodesarrollo.<sup>1</sup> En la última década se han descubierto, múltiples mutaciones gené-

ticas de las epilepsias debidas a alteraciones de los diferentes canales iónicos, dentro de las cuales se encuentran un grupo recientemente descrito como son las canalopatías de calcio. A continuación, se describe un caso de un niño preescolar con una encefalopatía epiléptica y del desarrollo asociada a una mutación en el canal de calcio CaV2.3, con características fenotípicas descritas en la literatura de manera reciente.<sup>2</sup>

### Caso clínico

Escolar masculino de cinco años, producto del primer embarazo controlado, sin enfermedades perinatales, padres no consanguíneos, pretérmino de 36 semanas, con adecuado peso y talla para la edad gestacional, hospitalizado en el periodo neonatal por taquipnea transitoria del recién nacido durante 7 días, manejado con oxígeno a bajo flujo, sin datos de asfixia perinatal. Su cuadro clínico se inicia a los dos meses de vida con crisis epilépticas focales motoras de tipo clónicas alternantes, de difícil control con alteración de la conciencia, asociado a hipotonía generalizada y retraso del desarrollo motor. Los estudios con videotelemetrías reportaron pérdida de los ritmos de fondo para la edad, asociado a actividad interictal multifocal, de predominio frontal y temporal izquierdo. Se realizó estudio de resonancia magnética cerebral (RMC) que fue normal. Presenta control parcial con ácido valproico, oxcarbazepina y levetiracetam con frecuencia de crisis de una cada dos semanas.

Hacia los tres años presenta adicionalmente crisis focales cognitivas, con persistencia del retraso global del desarrollo psicomotor por compromiso en todas las áreas; seis meses más tarde, se evidencian movimientos hiperquinéticos de las extremidades, tipo distonía, sin correlato eléctrico. Los estudios de videotelemedría, continúan mostrando actividad multifocal interictal frecuente, asociados a las crisis epilépticas persistentes a pesar de manejo farmacológico. Se realiza nueva RMC con resultados normales, exámenes de ácidos orgánicos y aminoácidos normales, cariotipo normal y estudio para lipofuscinosis ceroides neuronal 1 y 2 negativos. Durante ese periodo el paciente presenta múltiples infecciones de vías urinarias, con hallazgo de vejiga neurogénica, realizándose estudios que descartan disrafismo oculto medular.

Hacia los 4 años, se decide inicio de dieta cetogénica, por persistencia de crisis epilépticas focales motoras alternas y cognitivas de frecuencia diaria, se solicita PET cerebral con evidencia de hipometabolismo difuso a nivel cortical en ambos hemisferios cerebrales, sin clara definición de área hipometabólica en relación con foco epileptogénico, configurándose cuadro clínico de encefalopatía epiléptica y del desarrollo. Se ajusta manejo anticonvulsivante con retiro de oxcarbazepina e inicio de lacosamida, además de dieta cetogénica con lo que logra mejor control de crisis 1-2 por mes y se solicita secuenciación exómica. Al examen físico perímetro cefálico en 1.9 desviaciones estándar para la edad y sexo, sin dismorfismo; a los cinco años logra marcha, persistiendo con compromiso de lenguaje expresivo, comprensivo y trastorno de comportamiento dado por irritabilidad, pobre tolerancia a la frustración, auto y heteroagresividad, requiriendo manejo farmacológico con risperidona por psiquiatría infantil. Hacia los 5 años,

se obtiene reporte de exoma clínico reportando mutación missense patogénica de tipo homocigota de novo, en el gen CACNA1E c.2104G>A;p.(Ala702Thr), que codifica para canales de calcio, asociado a la encefalopatía epiléptica del desarrollo de inicio temprano 69 reportada en la literatura y explica el cuadro clínico del paciente. Actualmente con control de crisis epilépticas, sin crisis desde hace 6 meses, con dieta cetogénica, lacosamida y en suspensión de levetiracetam.

### Discusión

Los canales de calcio asociados a voltaje son fundamentales en la liberación de neurotransmisores y secreción hormonal encontrándose distribuidos en todos los sistemas de los seres humanos, son complejos multiméricos transmembrana, con una subunidad alfa 1 principal, que define el tipo de canal, se han descrito 10 tipos de subunidades alfa-1 diferentes, cada una con funcionamiento y capacidad de expresión en los tejidos diferente; estas subunidades se componen de 4 dominios homólogos (DI-DIV) con 6 dominios transmembrana con presencia de subunidades auxiliares  $\beta$ ,  $\alpha 2\delta$  y  $\gamma^{2,3}$

En la literatura se han descrito varias mutaciones en los genes que codifican para las subunidades alfa 1 de los canales de calcio asociados a voltaje, causando enfermedades cardíacas y neurológicas, incluyendo el gen CACNA1A relacionado con migraña hemipléjica familiar, ataxia episódica y epilepsia, CACNA1C relacionado con el síndrome de Timothy, CACNA1D relacionado con aldosteronismo primario y trastornos del neurodesarrollo, y CACNA1G relacionado con ataxia espinocerebelar.<sup>4-6</sup> Ver tabla 1.

**Tabla 1.** Subunidades de canales de calcio asociados a patologías. Modificada de Carvill GL.<sup>5</sup>

Tipo	Subunidad	Gen	Enfermedad
Tipo L	Cav 1.1	CACNA1S	Parálisis periódica hipocalémica.
	Cav 1.2	CACNA1C	Síndrome de Timothy
	Cav 1.3	CACNA1D	Autismo, déficit cognitivo, epilepsia
	Cav.1.4	CACNA1F	Ceguera nocturna congénita estacionaria
Tipo P/Q	Cav 2.1	CACNA1A	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo, ataxia episódica, migraña hemipléjica
Tipo N	Cav2.2	CACNA1B	Distonía (discutido)
Tipo R	Cav 2.3	CACNA1E	Encefalopatía epiléptica y del desarrollo 69
Tipo T	Cav 3.1	CACNA1G	Atrofia cerebelar con epilepsia, epilepsia generalizada genética.
	Cav 3.2	CACNA1H	Epilepsia (discutido)
	Cav 3.3	CACNA1I	Esquizofrenia (discutido)

El gen CACNA1E se encuentra en el cromosoma 1q25.3 y codifica para la subunidad alfa 1E, que controla los canales CaV2.3 expresándose en sistema nervioso central (SNC) y controlando las corrientes de calcio tipo R, cuya función es la transmisión sináptica rápida.<sup>7,8</sup> El gen CACNA1E se había identificado como candidato para los trastornos del neurodesarrollo en un metanálisis de secuenciación exómica secuenciación de datos de 6753 individuos.<sup>9</sup> En 2018 se publica el estudio de Heilbig y colaboradores,<sup>10</sup> demostrando que mutaciones en este gen causan la encefalopatía epiléptica y del desarrollo 69, publicando una serie de 30 pacientes con variantes patogénicas missense de tipo ganancia de función.<sup>10</sup> El caso descrito muestra una mutación de tipo missense que inicialmente se había reportado como de significado incierto y actualmente se reconoce como patogénica según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica.

Los pacientes descritos en esa serie de 2018, presentan de manera característica epilepsia refractaria iniciando antes del primer año de vida, asociado a retraso global del desarrollo movimientos hiperquinéticos e hipotonía generalizada, concordando con la presentación clínica del paciente presentado, iniciándose con crisis epilépticas a los 2 meses de vida con rango entre 1 día a 47 meses descrito en la serie, siendo en la mayoría refractarias a los fármacos anticonvulsivantes, acompañándose de retardo global del desarrollo, y en su evolución se describen presencia de movimientos anormales tipo distonía, no relacionados con actividad ictal en el registro electroencefalográfico, tal como se presenta en nuestro paciente. Dentro de los tipos de crisis reportadas en la serie, las más comunes fueron espasmos epilépticos y crisis focales motoras, estas últimas presentes en el presente caso. Al examen físico, se reportaba macrocefalia, sin dismorfismo, al igual que en el paciente mencionado y en cuanto a imágenes no se encuentran alteraciones estructurales o anomalías focales en RMC o PET cerebral como en el presente informe. De manera llamativa en el 44% de la serie habían presentado mejoría significativa con el manejo con topiramato, sin embargo, el 87% siguen siendo refractarios al manejo; el paciente descrito logro control con lacosamida, levetiracetam y dieta cetogénica.<sup>10</sup>

El estudio muestra las variantes identificadas y su comprobación de alteración patológica por estudios funcionales, además de correlación con fenotipo, por ejemplo la mutación c.1054G>A (p.Gly352Arg) como la más asociada a distonía y la mutación c.4274C>A (p.Thr1425Asn) y c.4288G>A (p.Gly1430Arg) relacionada con un fenotipo más leve. En el caso del paciente, la mutación encontrada se describe en esta serie de casos en un paciente de año y medio con encefalopatía epiléptica refractaria con síndrome de West, el presente caso tiene un fenotipo sin espasmos lo que muestra variabilidad fenotípica.<sup>10</sup> Es

importante destacar la asociación en este caso con trastorno del comportamiento al cuadro clínico pudiendo estar en relación con la expresión de estos canales a nivel del sistema nervioso central (SNC) y vejiga neurogénica sin causa clara, pudiendo estar en relación con la expresión de los canales en el musculo liso de la vejiga.<sup>2</sup>

Las encefalopatías epilépticas causadas por canalopatías son heterogéneas, dentro de las más conocidas se encuentran las de sodio, sin embargo, comparten aspectos similares como el inicio de las crisis de manera temprana refractarias al manejo con fármacos anticonvulsivantes, retraso del desarrollo y anomalías en el tono.<sup>11</sup> En contraste con las variantes de novo sin sentido con ganancia de función el papel de la haploinsuficiencia CACNA1E es menos claro con relación al fenotipo y su respuesta a medicamentos.<sup>12</sup>

Los medicamentos lamotrigina y topiramato actúan sobre los canales de calcio CaV2.3 y reducen las corrientes tipo R, pudiendo explicar su impacto en el control de las crisis epilépticas de los pacientes de la serie descrita, y pudiéndose plantear como manejo de los pacientes con esta canalopatía.<sup>13,14</sup>

Es muy interesante el descubrimiento de genes y su relación con la epilepsia, permitiendo la descripción de nuevas encefalopatías epilépticas, así como el entendimiento de la correlación fenotipo-genotipo, buscando brindar finalmente un tratamiento dirigido a cada paciente, en busca de la medicina de precisión.

### Conclusión

Las mutaciones en el gen CACNA1E que codifican para el canal de calcio CaV2.3, dan origen a una encefalopatía epiléptica y del desarrollo recientemente descrita, caracterizada por crisis epilépticas refractarias de inicio temprano, retraso global del desarrollo, movimientos hiperquinéticos, hipotonía y macrocefalia, el conocimiento de las mutaciones y su fisiopatología permite guiar el tratamiento y son la puerta para realizar medicina de precisión para manejo de estas patologías.

### Referencias

1. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):304-16. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00250-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00250-1)
2. Zamponi GW, Striessnig J, Koschak A, et al. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev.* 2015;67(4):821-70. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009654>
3. Catterall WA, Lenaeus MJ, Gamal El-Din TM. Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels. *Annu Rev Phar-*

- macol Toxicol. 2020;60:133-54. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021757>
4. Simms BA, Zamponi GW. Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*. 2014;2;82(1):24-45. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.03.016>
  5. Carvill GL. Calcium Channel Dysfunction in Epilepsy: Gain of CACNA1E. *Epilepsy Curr*. 2019;19(3):199-201. <https://doi.org/10.1177/1535759719845324>
  6. Rajakulendran S, Hanna MG. The Role of Calcium Channels in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 4;6(1):a022723. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022723>
  7. Wormuth C, Lundt A, Henseler C, et al. Review: Cav2.3 R-type Voltage-Gated Ca<sup>2+</sup> Channels - Functional Implications in Convulsive and Non-convulsive Seizure Activity. *Open Neurol J*. 2016;10:99-126. <https://doi.org/10.2174/1874205X01610010099>
  8. Schneider T, Neumaier F, Hescheler J, Alpdogan S. Cav2.3 R-type calcium channels: from its discovery to pathogenic de novo CACNA1E variants: a historical perspective. *Pflugers Arch*. 2020;472(7):811-6. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02395-0>
  9. Heyne HO, Singh T, Stamberger H, et al. De novo variants in neurodevelopmental disorders with epilepsy. *Nat Genet*. 2018; 50(7):1048-1053. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0143-7>
  10. Helbig KL, Lauerer RJ, Bahr JC, et al. De Novo Pathogenic Variants in CACNA1E Cause Developmental and Epileptic Encephalopathy with Contractures, Macrocephaly, and Dyskinesias. *Am J Hum Genet*. 2018; 1;103(5):666-78. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.09.006>
  11. Oyrer, J., Maljevic, S., Scheffer, I. et al. Ion Channels in Genetic Epilepsy: From Genes and Mechanisms to Disease-Targeted Therapies. *Pharmacol Rev*, 2018; 70(1), 142-73. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
  12. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-91. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014456>
  13. Kuzmiski JB, Barr W, Zamponi GW, MacVicar BA. Topiramate inhibits the initiation of plateau potentials in CA1 neurons by depressing R-type calcium channels. *Epilepsia*. 2005;46(4):481-9. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.35304.x>
  14. Hainsworth AH, McNaughton NC, Pereverzev A, Schneider T, Randall AD. Actions of sipatrigine, 202W92 and lamotrigine on R-type and T-type Ca<sup>2+</sup> channel currents. *Eur J Pharmacol*. 2003; 25;467(1-3):77-80. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01625-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01625-X)