

## CARTA CIENTÍFICA

### Hipoplasia pontocerebelosa tipo I familiar con mutación en *EXOSC3*<sup>◇</sup>

#### Familial *EXOSC3*-related pontocerebellar hypoplasia

Sra. Editora:

Las hipoplasias pontocerebelosas (HPC) son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos raros con herencia autosómica recesiva, caracterizados por hipoplasia de cerebelo y protuberancia, asociada a microcefalia progresiva<sup>1</sup>. Actualmente se conocen 10 subtipos (HPC1-10) cuya incidencia individual es desconocida, y en las que la correlación genotipo-fenotipo es todavía objeto de estudio. La HPC1, la más prevalente, presenta la peculiaridad de asociar una degeneración de las neuronas del asta anterior de la médula, dando lugar a una clínica superponible a una atrofia muscular espinal tipo I, y que incluye hipotonía grave y dificultades importantes para la alimentación<sup>2,3</sup>. En este trabajo presentamos el caso de 2 hermanos de progenitores sanos no consanguíneos, de origen rumano, afectados por HPC tipo 1B asociada a mutación en el gen *EXOSC3*. No constataban antecedentes familiares de interés.

#### Caso 1

Mujer. Embarazo poco controlado, con ecografías prenatales normales. Parto eutócico a término con Apgar 7/8. Preciso reanimación con oxígeno a presión positiva en paritorio. A la exploración física destacaba una hipotonía generalizada grave con reflejos osteotendinosos muy disminuidos, respiración superficial, artrogriposis con contracturas en manos y codos, *genu recurvatum* en la extremidad inferior derecha y fractura epifisio-metáfisaria en el tercio distal del fémur. Fenotipo facial no dismórfico, salvo los rasgos derivados de su hipotonía. Antropometría neonatal: P 2.330 g (p 5-10), L 44,5 cm (p < 3), PC 32,5 cm (p 10-25). Necesitó ventilación

mecánica por insuficiencia respiratoria progresiva, así como nutrición enteral por sonda nasogástrica, dada la succión y deglución ineficaz. Ante la sospecha clínica de hipotonía de origen periférico se solicitó un EMG, que mostró un claro patrón neuropático. Cariotipo 46, XX. Se realizó el estudio del gen *SMN1* que fue negativo y se descartó la atrofia muscular espinal tipo I. El hallazgo inesperado de una hipoplasia del puente, del vermis y de los hemisferios cerebelosos en la RM cerebral, junto a una ventriculomegalia, no a tensión, orientó al diagnóstico de HPC tipo 1, confirmada posteriormente con el estudio molecular, que identificó una mutación tipo cambio de sentido (*missense*) en homocigosis en el exón 1 del gen *EXOSC3* (c.92G>C). La paciente falleció a los 4 meses de vida por complicaciones derivadas de una neumonía por aspiración.

#### Caso 2

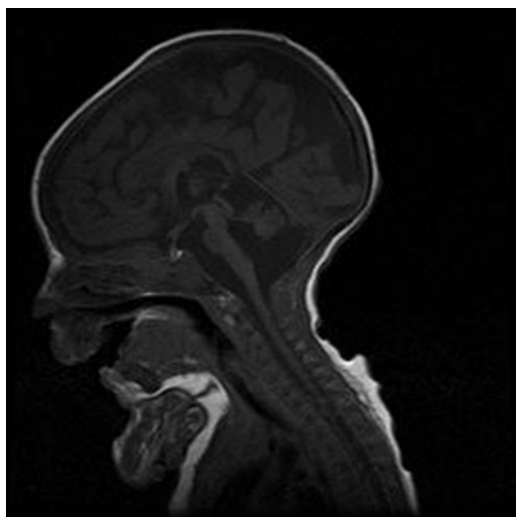
Varón. Parto eutócico tras 39 semanas de embarazo, con ecografías prenatales normales. Apgar 8/9. No precisó reanimación en paritorio. Antropometría neonatal: P 2.560 g (< p 5), L 46,7 cm (p 10-25), PC 32,5 cm (< p 5). El cuadro clínico fue similar al de su hermana fallecida, precisando ventilación mecánica y alimentación enteral por SNG. Cariotipo 46, XY. La RM cerebral evidenció la presencia de hipoplasia de puente y cerebelo, que era compatible con el diagnóstico de HPC tipo 1 (fig. 1). Falleció a los 41/2 meses de vida por fracaso cardiorrespiratorio. Los estudios anatómopatológicos *post mortem* (médula espinal y músculo) fueron compatibles con atrofia muscular espinal y a nivel de cerebelo se encontró disminución de las células de Purkinje, de la capa granulosa y gliosis. El estudio molecular identificó la misma mutación (c.92G>C) en homocigosis en el gen *EXOSC3*, lo que confirmó el diagnóstico clínico. Ambos padres eran portadores heterocigotos de la mutación.

La HPC tipo 1 (OMIM# 606489) se presenta ya en el periodo neonatal con hipotonía grave, reflejos osteotendinosos ausentes o disminuidos, contracturas y succión muy débil, que requiere la utilización de SNG para asegurar la nutrición. Es frecuente la aparición de neumonías por aspiración, cuyas complicaciones suelen ser la causa del fallecimiento precoz. Los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico de HPC tipo 1 se resumen en la tabla 1. El pronóstico es muy incierto ya que el tratamiento disponible es únicamente sintomático y de soporte. La supervivencia

<sup>◇</sup> Trabajo presentado en calidad de póster con defensa, en el 25 Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal, Sevilla, 20-22 de mayo de 2015.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de la HPC tipo I

| Criterios            | Mayores  | Menores  |  |
|----------------------|--|--|--|
| Clínico-neurológicos | Hipotonía<br>Atrofia muscular<br>Distonía<br>Espasticidad<br>EMG: patrón anómalo en motoneurona inferior                       | Contracturas<br>Alteración de la deglución<br>Nistagmo<br>Convulsiones<br>Atrofia óptica |  |
| Neuro-radiológicos   | Hipoplasia y/o atrofia de cerebelo<br>Hipoplasia y/o atrofia de puente<br>Afectación igual de vermis y hemisferios cerebelosos | Quiste intracerebeloso<br>Ventriculomegalia  |  |
| Anatomopatológicos   | Músculo<br>Atrofia muscular neurogénica  | Médula<br>Degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula                | Cerebelo<br>Pérdida de las células de Purkinje. Atrofia del <i>folium</i> cerebeloso.<br>Degeneración del núcleo dentado |

Fuente: Eggens et al.<sup>4</sup>.**Figura 1** RM cerebral.

es variable, desde la infancia hasta la adolescencia<sup>4</sup>, no existiendo marcadores biológicos ni genéticos que permitan adelantar su pronóstico de forma fiable. La mayoría de los casos esporádicos de HPC estaban asociados a mutaciones en varios genes (*TSEN54*, *RARS2* y *VRK*), hasta que se produjo el descubrimiento del gen *EXOSC3*<sup>5</sup>, donde se identificaron mutaciones en alrededor del 50% de los casos estudiados. El gen *EXOSC3* codifica un componente del exosoma, que es un complejo multiprotéico involucrado en el procesamiento del ARN. Gracias a su descubrimiento se pudo demostrar que las anomalías en el exosoma pueden causar enfermedades en la especie humana<sup>5</sup>. La mutación c.92G>C en *EXOSC3* ha sido identificada en algunos casos de HPC tipo 1 publicados,

en particular en la población checa-romaní, y está asociado a la forma más grave de la enfermedad<sup>6</sup>.

Cabe señalar que el gen *EXOSC3* no aparece en muchos de los paneles genéticos diseñados para el estudio de HPC, lo que ha de ser tenido en cuenta en el estudio de estos pacientes, dada la amplia población romaní que hay en nuestro país.

## Bibliografía

- Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in pontocerebellar hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:50.
- Eggens VRC, Barth PG, Niermeijer JMF, Berg JN, Darin N, Dixit A, et al. *EXOSC3* mutations in pontocerebellar hypoplasia type 1: Novel mutations and genotype-phenotype correlations. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:23.
- Rudnik-Schoneborn S, Senderek J, Jen JC, Houge G, Seeman P, Puchmajerova A, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 1: Clinical spectrum and relevance of *EXOSC3* mutations. *Neurology.* 2013;80:438–46.
- Eggens VRC, Barth PG, Baas F. *EXOSC3*-Related Pontocerebellar Hypoplasia. 2014. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Armemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReview® [internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. [consultado 16 Nov 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK236968>
- Wan J, Yourshaw M, Mamsa H, Rudnik-Schoneborn S, Menezes MP, Hong JE, et al. Mutations in the RNA exosome component gene *EXOSC3* cause pontocerebellar hypoplasia and spinal motor neuron degeneration. *Nature Genet.* 2012;44:704–8.
- Schwabova J, Brozkova DS, Petrak B, Mojzisoava M, Pavlickova K, Haberlova J, et al. Homozygous *EXOSC3* mutation c.92G→C, p.G31A is a founder mutation causing severe pontocerebellar hypoplasia type 1 among the Czech Romani. *J Neurogenet.* 2013;27:163–9.

Anna Paola Di Giovambattista\*, Itxaropena Jácome  
Querejeta, Purificación Ventura Faci, Gerardo Rodríguez  
Martínez y Feliciano Ramos Fuentes

*Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario  
Lozano Blesa, , Zaragoza, España*

\* Autor para correspondencia.  
*Correo electrónico:* [annadigiov@live.it](mailto:annadigiov@live.it)  
(A.P. Di Giovambattista).