



REPORTE DE CASO

Variante genética de novo en encefalopatía epiléptica: Importancia del diagnóstico específico

Johana Marcela Morán Fernández^{1,3} , Lina Johanna Moreno Giraldo^{2,3,4} 

1) Programa de Especialización en Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 2) Universidad Libre Seccional Cali, Colombia; 3) Grupo de Investigación Pediátrica (GRINPED); 4) Grupo de Investigación en Enfermedades Neurogenéticas y Metabólicas (NEUROMET), Cali, Colombia.

Recibido: 08 de junio de 2024 / Aceptado: 21 de octubre de 2024 / Publicado: 20 de noviembre de 2024

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: Las encefalopatías epilépticas infantiles precoces (EIEE) son síndromes poco frecuentes que afectan al desarrollo neurológico. La etiología ha sido incierta durante mucho tiempo, pero los avances en genética han identificado numerosos genes asociados. Las variantes en el gen CYFIP2 se han relacionado con las EIEE. **Caso clínico:** Niña de 11 años nacida a término sin complicaciones, con microcefalia, sinofosis y cuello corto. Sin antecedentes familiares relevantes. Al mes de vida presentó convulsiones generalizadas y retraso del neurodesarrollo, que evolucionó a cuadriparesia espástica grave, precisando gastrostomía y traqueostomía, con descargas paroxísticas en el electroencefalograma. Recibió múltiples medicamentos anticonvulsivantes y terapia cetogénica. Se solicitó secuenciación individual completa del exoma y análisis de deleciones y duplicaciones. El análisis del exoma completo individual + deleciones y duplicaciones (CNV) identificó una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen CYFIP2 variante c.259C>T (p.Arg87Cys) tipo missense, proporción alélica (VAF) 0,45. Los resultados de este estudio molecular apoyan el diagnóstico de encefalopatía epiléptica y del desarrollo de novo. **Discusión:** Los trastornos de encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED) son afecciones graves que comienzan en la infancia, caracterizadas por crisis epilépticas, anomalías en el electroencefalograma y deterioro del neurodesarrollo. Los DEE genéticos se asocian a variantes en diversos genes relacionados con funciones celulares y neuronales. El gen CYFIP2, en el cromosoma 5q33.3, codifica la proteína 2 que interactúa con la FMRP (proteína del retraso mental por X frágil), desempeñando un papel crucial en el desarrollo neurológico. **Conclusión:** Las variantes de novo, como las mutaciones sin sentido y el truncamiento en CYFIP2, se asocian a discapacidad intelectual, convulsiones e hipotonía muscular. Los avances en genómica están mejorando la comprensión de la epilepsia, lo que repercute en el tratamiento específico, el pronóstico y el asesoramiento de los pacientes. La epilepsia infantil tiene una base genética heterogénea, y algunos pacientes sin diagnóstico previo pueden recibirlo ahora, lo que resulta crucial para la implantación de la medicina de precisión.

Autor correspondiente

Johana Marcela Morán Fernández

Email

johanam-moranf@unilibre.edu.co

Palabras clave

encefalopatía epiléptica infantil precoz, gen CYFIP2, secuenciación del exoma completo, medicina de precisión.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución

Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0 (CC-BY-NC).

DOI

10.37980/im.journal.ggcl.20242381

INTRODUCCIÓN

La discapacidad intelectual es un trastorno genéticamente heterogéneo con una prevalencia del 2 al 3%, y la epilepsia es una comorbilidad común. Se cree que los defectos genéticos son una causa importante de estas patologías, pero la identificación de las variantes causales se complica debido a la considerable heterogeneidad genética [1]. Las encefalopatías epilépticas infantiles tempranas (EIEE) son un grupo raro de síndromes del neurodesarrollo que aparecen en la primera infancia. En esta patología, las convulsiones y los episodios epilépticos dificultan el correcto desarrollo neuronal. No se ha informado de la incidencia precisa de este conjunto de síndromes. Sin embargo, se estima que los síndromes de espasmo infantil (o síndrome de West), que también se incluyen dentro

Tabla 1. Clasificación actual de las encefalopatías monogénicas del desarrollo y epilépticas [4].

Modo de herencia		
Autosómico dominante	Autosómico Recesivo	Ligado a X
SCN1A	SLC25A22	ARX
KCNQ2	SCN1B	CDKL5
SPTAN1	SLC25A12	ARHGEF9
STXBP1	SZT2	PCDH19
SCN2A	ST3GAL3	ALG13
EEF1A2	WVVOX	PIGA
KCNT1	SLC13A5	SLC35A2
SCN8A	MUELLE7	SMC1A
PHACTR1	PIGQ	GOT2
HNRNPU	NECAP1	
GABRB1	CAD	
GABRB3	ARV1	
GNAO1	ITPA	
GABBR2	ACTL6B	
DNM1	SLC12A5	
GRIN2B	PARS2	
KCNB1	AARS	
HCN1	SYNJ1	
GABRA1	DENND5A	
KCNA2	AP3B2	
SIK1	UBA5	
FGF12	GUF1	
SONRISA1	FRRS1L	
GRIN2D	PIGP	
SLC1A2	MDH2	
NTRK2	TRAK1	
GABRG2	CPLX1	
KCNT2	ADAM22	
YWHAG	CNPY3	
PACS2	MDH1	
CYFIP2	GLS	
RHOBTB2	PIGB	
SCN3A	DMXL2	
CACNA1E	RNF13	
GABRA2	UGP2	
GABRA5	UGDH	
CUX2	GAD1	
CDK19	DALRD3	
FBXO28	SLC38A3	

de la EIEE, tienen una incidencia de aproximadamente 0,25 casos por cada 1.000 nacidos vivos. Su prevalencia es de alrededor de 1 de cada 10.000 niños de 10 años [2].

Durante mucho tiempo, la etiología de las epilepsias graves de inicio infantil siguió siendo incierta, y la mayoría se atribuyó a causas adquiridas. En las últimas dos décadas, los avances en genética molecular han permitido identificar cerca de un centenar de genes asociados a lo que hoy se conoce como encefalopatías epilépticas y del desarrollo [3].

El diagnóstico de la EIEE sigue siendo un reto, y las técnicas de secuenciación de nueva generación (NGS) han desempeñado un papel crucial en la identificación de las causas monogénicas. Estudios recientes han demostrado una asociación entre variantes en el gen CYFIP2 y la encefalopatía epiléptica infantil precoz [5].

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 11 años, nacida del quinto embarazo, con madre de 35 años y padre de 30 años (edad de concepción). El parto fue a término, sin complicaciones a las 40 semanas de gestación, sin anomalías ecográficas prenatales, con un peso adecuado al nacer y sin datos de talla al nacer. El paciente tenía antecedentes de ictericia neonatal manejada con fototerapia. No había antecedentes familiares de consanguinidad, enfermedades o malformaciones congénitas.

Al examen físico, el paciente presentó microcefalia, sinofris, ojos almendrados, orejas de implantación alta y cuello corto. A la edad de un mes, comenzó a experimentar episodios convulsivos durante el sueño y la vigilia, presentando una versión ocular derecha bilateral y una postura de flexión tónica generalizada de segundos. Estos episodios fueron persistentes, ocurrieron más de 10 veces al día, se asociaron con retrasos en los hitos del desarrollo y falta de logro de funciones cerebrales superiores. Evolucionó a cuadriparesia espástica IV GMFCS (Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa), se sometió a gastrotomía a los 6 meses de edad y requirió traqueotomía con ventilación mecánica desde los 18 meses de edad.

Se realizaron estudios paraclínicos para descartar errores congénitos del metabolismo y trastornos mitocondriales, incluidas mediciones de lactato y piruvato en sangre, amoníaco en sangre, aminoácidos séricos y urinarios, niveles de carnitina y perfil de acilcarnitina en sangre, que eran normales. Un electroencefalograma mostró actividad basal caracterizada por un ritmo Alfa posterior de 8 Hz, reactivo, simétrico, y un ritmo Beta anterior de más de 18 Hz con una amplitud inferior a 20 μ V, intercalado con actividad de origen muscular y algunas actividades lentas en las regiones laterales, la fotoestimulación a frecuencias entre 5 y 30 Hz no produjo alteraciones significativas, No

se observó actividad interictal durante el registro, la actividad ictal a lo largo del trazado mostró descargas paroxísticas de ondas agudas en las regiones frontoparietales derechas con irradiación contralateral. Las indicaciones terapéuticas incluyeron lamotrigina, clobazam, vigabatrina, clonazepam, risperidona y levomepromazina, pero los episodios no fueron controlados, además de que el paciente presentó conductas autolesivas y heteroagresivas, lo que llevó al inicio de la terapia cetogénica, que mejoró la frecuencia de las convulsiones. Teniendo en cuenta la evolución clínica, la complejidad y las características neuroconductuales con una alta sospecha de origen genético, se solicitó la secuenciación del exoma completo más el análisis de delección y duplicación (CNV - copy number variant analysis).

RESULTADOS

Una secuenciación completa del exoma (que cubre toda la región codificante del genoma y las regiones de unión intrón-exón, correspondientes a aproximadamente 23.000 genes nucleares) fue realizada por un proveedor externo Gencell, utilizando un secuenciador de próxima generación DNB-SEQ400 con una biblioteca de exoma MGI-V5. Posteriormente, se analizaron las variantes identificadas en genes con asociaciones clínicas conocidas y relacionadas con enfermedades monogénicas en relación con el fenotipo del paciente y se describieron las manifestaciones clínicas. Los genes se analizaron con una cobertura promedio superior al 98% y una profundidad mínima de 20x. Los resultados de la secuenciación se analizaron bioinformáticamente a través de un análisis secundario para evaluar la calidad de los datos de secuenciación y un análisis terciario para alinear las secuencias, las variantes de llamada y filtro, cumpliendo con criterios de calidad específicos. Las variantes se analizaron con el genoma de referencia hg19 para la anotación y la denominación de variantes. El análisis tuvo como objetivo identificar variantes en regiones exónicas o regiones de empalme (al me-

nos 20 pb), pequeñas inserciones y delecciones, localizadas en genes relacionados con el fenotipo clínico del paciente. Para filtrar las variantes a reportar se utilizaron parámetros como la frecuencia poblacional de la variante (ExAC, gnomAD, 1000 Genomas), su relación alélica, el fenotipo asociado a OMIM, su clasificación en ClinVar y el método de herencia. Este análisis permite la identificación de delecciones y duplicaciones exónicas (Copy Number Variants, o CNVs) y variantes que involucran grandes regiones del gen, las cuales serán reportadas. Las variantes identificadas se evaluaron considerando los parámetros recomendados por las guías del American College of Medical Genetics (ACMG) para la clasificación de variantes (Richards et al. , 2015) y sus actualizaciones según ClinGen (clinicalgenome.org), incluyendo información de bases de datos como ClinVar, HGMD, LOVD, dbSNP y gnomAD v4. 1. 0.

El análisis de secuenciación del exoma completo individual más delección y duplicación (CNV) identificó una probable variante heterocigota patógena en el gen CYFIP2 (NM_001037333.3), variante c.259C>T (p.Arg87Cys), un tipo de cambio de sentido, con una fracción alélica (VAF) de 0.45. Esta variante podría apoyar el diagnóstico de encefalopatía epiléptica y del desarrollo 65 con herencia autosómica dominante. Los resultados de este estudio molecular apoyan el diagnóstico de encefalopatía epiléptica y del desarrollo de novo 65, dada la falta de antecedentes personales y familiares relacionados.

DISCUSIÓN

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (DEE) son un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por crisis epilépticas de inicio temprano, a menudo graves, y anomalías en el electroencefalograma en un contexto de regresión del desarrollo que tiende a empeorar como consecuencia de la epilepsia. Los DEE genéticos se han asociado con variantes en muchos genes involucrados en

Tabla 2. Variante encontrada en los genes evaluados.

Gen	Variante	Tipo de variante	Frecuencia alélica variante	Cigosidad	Importancia clínica	Referencia
CYFIP2 (NM_001037333.3)	c.259C>T (p.Arg87Cys)	missense	0.45	Heterocigoto	Probablemente patógeno	rs1131692231

diversas funciones, incluida la migración, proliferación y organización celular, la excitabilidad neuronal y la transmisión y plasticidad sináptica [6].

La dinámica del citoesqueleto de actina está críticamente involucrada en varios aspectos del desarrollo y la función neuronal, incluida la migración temprana, el crecimiento y la ramificación dendrítica y axonal, y la formación y plasticidad de sinapsis. Consistentemente, varias variantes de genes que codifican reguladores clave del citoesqueleto de actina neuronal se han asociado con numerosos trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo, como trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, esquizofrenia y trastorno bipolar.

Entre los reguladores clave, el complejo regulador WAVE (WRC) es un complejo de proteínas heteropentaméricas de ~400 kDa que consta de la familia de proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich, WAVE homóloga a la verprolina, proteína que interactúa con FMR1 citoplasmática (CYFIP), proteína asociada a Nck (NAP), proteína que interactúa con Abelson (ABI) y proteína específica de células madre hematopoyéticas (HSPC300) [7].

El gen CYFIP2 se encuentra en el cromosoma 5q33.3 y codifica la proteína 2 que interactúa con FMRP citoplasmática (CYFIP2). Se cree que desempeña un papel importante en el desarrollo neurológico al vincular la transcripción local dependiente de FMRP con la remodelación del citoesqueleto dependiente de la señalización como parte del complejo regulador WAVE (WRC). El WRC es un regulador clave de la dinámica de la actina y está formado por WASF (también conocido como WAVE), CYFIP1/2, NCKAP1, ABI y BRICK1 (o sus homólogos). En el estado basal, CYFIP inhibe intrínsecamente el WRC heteropentámero secuestrando el dominio VCA de WASF, que lleva actividad.

La unión de la pequeña GTPasa RAC1 a CYFIP induce cambios conformacionales en el WRC, liberando el dominio VCA para desencadenar la polimerización de actina inducida por Arp2/3 en varios sitios de membrana. En consecuencia, la vía de señalización WRC desempeña un papel crucial en importantes procesos del desarrollo neu-

rológico, como la guía de los axones y la regulación de la morfología sináptica [8].

A diferencia de CYFIP1, la función y disfunción neuronal de CYFIP2 sigue siendo en gran medida desconocida, posiblemente debido a la asociación relativamente menos establecida entre CYFIP2 y los trastornos cerebrales hasta ahora. Sin embargo, a pesar de la alta homología de secuencia entre CYFIP1 y CYFIP2, varias líneas de evidencia sugieren que pueden tener funciones distintas in vivo. Además, estudios recientes de secuenciación del exoma completo (WES) han identificado variantes de novo en puntos calientes en CYFIP2 en pacientes con encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE) [7]. Las variantes sin sentido de novo que afectan a un pequeño número de aminoácidos y una variante de truncamiento tardío en CYFIP2 se han asociado con discapacidad intelectual, convulsiones e hipotonía muscular [8].

En 2018, Nakashima et al. identificaron tres variantes sin sentido de novo en el residuo Arg87 que causaron efectos de ganancia de función en la vía de señalización de la familia de proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich (WAVE) en cuatro individuos no relacionados con encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE). Todos los individuos experimentaron convulsiones intratables (desde los seis meses de edad) y retraso grave del desarrollo psicomotor, asociado con otras características comunes como microcefalia, dismorfia facial e hipotonía. Los electroencefalogramas interictales iniciales mostraron patrones de supresión de ráfagas y/o hiparritmia, compatibles con el síndrome de Ohtahara y el síndrome de West, respectivamente. La resonancia magnética encefálica reveló atrofia cerebral difusa en los tres individuos, principalmente en los lóbulos frontales [9].

En 2019, Zweier et al. informaron sobre 12 pacientes portadores de un total de ocho variantes diferentes de novo en CYFIP2 con un fenotipo compartido de discapacidad intelectual, convulsiones e hipotonía. Las características morfológicas compartidas entre los pacientes incluyeron frente alta, fisuras palpebrales estrechas y ligeramente inclinadas hacia arriba, hipertelorismo aparente, punta nasal bulbosa, mejillas llenas, bermellón evertido de los labios y

retrognatia. La mayoría de los pacientes presentaban hipotonía generalizada o troncal, espasticidad de las extremidades, discapacidad visual y/o estrabismo. La resonancia magnética cerebral reveló anomalías estructurales inespecíficas que iban desde la atrofia hasta la hipomielinización. La epilepsia fue intratable en 6 de los 12 pacientes, y se informaron varios tipos de convulsiones, incluyendo espasmos de ausencia, mioclónicos, tónicos generalizados o tónico-clónicos y epilépticos. Los hallazgos del electroencefalograma incluyeron descargas epileptiformes variables, incluyendo focales, multifocales y generalizadas, así como supresión de ráfagas e hiparritmia [10].

En este caso clínico, observamos a un paciente que desarrolla numerosos episodios convulsivos a partir del mes de edad, difíciles de manejar, con deterioro en el neurodesarrollo, desembocando en cuadriparesia espástica. Requiere una combinación de medicamentos anticonvulsivos, incluida la terapia cetogénica, y medicamentos psicotrópicos. Los resultados del electroencefalograma muestran actividad ictal a lo largo del trazado con descargas paroxísticas de ondas agudas en las regiones frontoparietales derechas con irradiación contralateral. La confirmación molecular del origen genético, específicamente la encefalopatía epiléptica y del desarrollo 65, se logra a través de la identificación de una probable variante heterocigota patógena en el gen *CYFIP2*, heredada de manera autosómica dominante, en un paciente sin antecedentes familiares relacionados, lo que sugiere una variante de novo.

Los avances tecnológicos recientes, incluida la secuenciación completa del exoma de próxima generación, han identificado muchas variantes. Debido a los diagnósticos continuos y al mapeo de perfiles genéticos, el número de genes implicados en esta patología sigue creciendo continuamente [11].

Es importante tener en cuenta que la mayoría de las epilepsias graves son el resultado de mutaciones de novo, con un bajo riesgo de recurrencia debido al mosaicismo de la línea germinal cuando los padres no están afectados (se estima que es de alrededor del 1%). También hay que

tener en cuenta la posibilidad de mosaicismo somático parental en las variantes aparentes de novo, con cifras reportadas de hasta el 10% de las familias. El riesgo de recurrencia resultante no se puede calcular, pero puede acercarse al 50% como se observa en los trastornos autosómicos dominantes. El agrupamiento familiar también puede ser el resultado de la transmisión parental con herencia mendeliana clásica, especialmente para genes con penetrancia y expresividad variables [12].

Los estudios preclínicos y clínicos sugieren que la dieta cetogénica (EK), alta en grasas y baja en carbohidratos, controla eficazmente las convulsiones resistentes a los medicamentos. La evidencia también ha demostrado cierta eficacia en la mejora de las capacidades cognitivas. Una mejor comprensión de los mecanismos moleculares a través de los cuales la EK y los nuevos medicamentos anticonvulsivos pueden aliviar las convulsiones y los déficits cognitivos es crucial para desarrollar nuevos medicamentos con eficacia general y minimizar los efectos secundarios tanto como sea posible. Los modelos animales son muy adecuados para este propósito; Ofrecen la ventaja de estudiar vías relevantes para la patología de la enfermedad, ya que a menudo el objetivo principal (es decir, un gen defectuoso y una proteína codificada) no es farmacológico [13].

La búsqueda de un tratamiento eficaz para las diversas formas de encefalopatía epiléptica es una prioridad para la ciencia y la sociedad. En los últimos años, el impulso hacia la medicina de precisión que utiliza nuevos candidatos a fármacos anticonvulsivos y terapia génica dirigida ha surgido como una estrategia de tratamiento viable para diferentes enfermedades y es muy prometedora para las epilepsias resistentes a los medicamentos. Se necesitan más estudios preclínicos en niños que sufren convulsiones resistentes a los medicamentos. Teniendo en cuenta la variabilidad y la pleiotropía fenotípica típica de las encefalopatías epilépticas, los enfoques terapéuticos genéticos capaces de dirigirse con precisión a los mecanismos patológicos comunes podrían abrir vías para estos síndromes devastadores y tipos más comunes de epilepsia. Con cambios a gran escala en las redes cerebrales durante el inicio temprano de la enfermedad, sería imperativo

desarrollar terapias efectivas en las etapas neonatales o incluso prenatales para abordar estos trastornos [13].

En un estudio de cohorte publicado en 2023, en el que participaron 522 niños con epilepsia de inicio pediátrico inexplicable, se realizó la secuenciación del exoma en pacientes y padres biológicos, y se analizaron los datos de secuenciación para detectar variantes de un solo nucleótido (SNV) y variantes del número de copias (CNV). Se evaluó la patogenicidad de las variantes, se proporcionaron los resultados diagnósticos a los pacientes y se evaluó la utilidad clínica. Los hallazgos diagnósticos incluyeron variantes categorizadas como patógenas, probablemente patógenas (LP) o variantes de significado incierto (VUS) con características clínicas consistentes con el fenotipo asociado del gen involucrado. Se observaron evidencias de impacto en un cambio en el tratamiento o pronóstico. El diagnóstico genético llevó a la discusión o al cambio real en el tratamiento, incluida la alteración de la medicación anticonvulsiva o la implementación de la dieta cetogénica, en 27 pacientes (38%). Otros cambios en el tratamiento incluyeron derivaciones a otras especialidades debido al riesgo de manifestaciones no neurológicas y la retirada de la medicación anticonvulsiva después de que el diagnóstico genético sugirió una epilepsia que se resolvía por sí misma (p. ej., PRRT2). Cinco pacientes (7%) tuvieron un cambio sorprendente en el pronóstico, incluyendo el diagnóstico precoz e insospechado de lipofuscinosis ceroida neuronal (CLN8). Se ofreció a todas las familias asesoramiento genético, incluido el asesoramiento sobre los riesgos reproductivos. Fue particularmente relevante para las familias con variantes hereditarias y para ambos padres no afectados con variantes en mosaico de bajo nivel [14].

CONCLUSIÓN

Los avances en genómica están ampliando nuestra comprensión de la epilepsia y tienen el potencial de influir en el tratamiento clínico, el pronóstico y el asesoramiento al paciente. Se ha observado que la epilepsia de inicio en la infancia tiene una base genética heterogénea, y algunos pacientes que antes carecían de una explicación para su afección ahora pueden recibir diagnósticos genéticos que tienen implicaciones directas para su atención clínica.

Este avance en la consecución de diagnósticos precisos ha generado un creciente interés por la medicina de precisión para las epilepsias, ya que representa un beneficio para los pacientes y sus familias. Un diagnóstico genético específico puede proporcionar información importante sobre el tratamiento dirigido (farmacogenómica), el seguimiento, el pronóstico, el riesgo de recurrencia y establecer una correlación genotipo/fenotipo significativa importante para el fenotipo inverso y la implementación de la medicina de precisión.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JMMF - búsqueda de información, revisión de temas, redacción, edición, envío.

LJMG - redacción, edición y revisión final del manuscrito.

SOBRE LOS AUTORES

Johana Marcela Morán Fernández

Programa de Especialización en Pediatría, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Investigador del Grupo de Investigación Pediátrica (GRINPED).

Lina Johanna Moreno Giraldo

MD Pediatra, MSc y PhD. Genética Médica, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Investigador del Grupo de Investigación Pediátrica (GRINPED). Líder línea de investigación en Enfermedades neurogenéticas y metabólicas (NEUROMET), Cali, Colombia.

REFERENCIAS

- [1] Zweier M et al, La agrupación espacial de variantes de novo en CYFIP2, que codifica la proteína 2 que interactúa con FMRP citoplasmática, causa discapacidad intelectual y convulsiones. *Eur J Hum Genet.* mayo de 2019; 27(5):747-759. DOI: 10.1038/S41431-018-0331-Z. Epub 21 de enero de 2019. PMID: 30664714; PMCID: PMC6461771.
- [2] Biembengut, Í.V.; Shigunov, P.; Frota, N.F.; Lourenzoni, M.R.; de Souza, T.A.C.B. Dinámica molecular de la proteína CYFIP2 y su variante R87C relacionada con la encefalopatía epiléptica

- infantil temprana. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 8708. <https://doi.org/10.3390/ijms23158708>
- [3] Cannabidiol Terapia exitosa para el desarrollo y la encefalopatía epiléptica relacionada con CYFIP2. Fernanda Veiga de Góes, Jessyca Thays Melo de Andrade Ramos, Rosiane da Silva Fontana, Cassio Luiz de Carvalho Serão, Fernando Kok, Dafne Dain Gandelman Horovitz. *Revista Abierta de Neurología*, 2022, Volumen 16. DOI: 10.2174/1874205X-v16-e2203290, 2022, 16, e1874205X2203290
- [4] Da Silva Cardoso J, Gomes R, Abreu M, et al. Papel clínico del codón 87 del gen CYFIP2 en la encefalopatía epiléptica infantil temprana: descripción de un caso clínico. *Cureus* 15(2). DOI 10.7759/cureus.35323 febrero, 2023
- [5] Encefalopatías epilépticas y del desarrollo: de la heterogeneidad genética al continuo fenotípico, Guerrini et al, *Physiol Rev* 103: 433–513, The American Physiological Society, 2023
- [6] Zhang Y, Lee Y, Han K. Función neuronal y disfunción de CYFIP2: de la dinámica de la actina a la encefalopatía epiléptica infantil temprana. *BMB Rep.* 2019 Mayo; 52(5):304-311. doi: 10.5483/BMBRep.2019.52.5.097. PMID: 30982501; PMCID: PMC6549915.
- [7] Begemann, A., Sticht, H., Begtrup, A. et al. Nuevos conocimientos sobre el espectro clínico y molecular del nuevo trastorno del neurodesarrollo relacionado con CYFIP2 y el deterioro de la dinámica de la actina mediada por WRC. *Genet Med* 23, 543–554 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01011-x>
- [8] Da Silva Cardoso J, Gomes R, Abreu M, et al. (22 de febrero de 2023) Papel clínico del codón 87 del gen CYFIP2 en la encefalopatía epiléptica infantil temprana: descripción de un caso clínico. *Cureus* 15(2): e35323. DOI 10.7759/cureus.35323
- [9] Cannabidiol Terapia exitosa para el desarrollo y la encefalopatía epiléptica relacionada con CYFIP2. Fernanda Veiga de Góes, Jessyca Thays Melo de Andrade Ramos, Rosiane da Silva Fontana, Cassio Luiz de Carvalho Serão, Fernando Kok, Dafne Dain Gandelman Horovitz. *Revista Abierta de Neurología*, 2022, Volumen 16. DOI: 10.2174/1874205X-v16-e2203290, 2022, 16, e1874205X2203290
- [10] Avances hacia terapias de precisión para las encefalopatías epilépticas y del desarrollo. Ilaria Bertocchi, Marco Cambiaghi, Mazahir T. Hasan, Frente. *Neurosci.*, 06 de abril de 2023 Sec. Neurodesarrollo Volumen 17, 2023
- [11] Bartolini E. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo hereditarias. *Neurol Int.* 3 de noviembre de 2021; 13(4):555-568. doi: 10.3390/neurolint13040055. PMID: 34842787; PMCID: PMC8628919.
- [12] Avances hacia terapias de precisión para las encefalopatías epilépticas y del desarrollo. Ilaria Bertocchi, Marco Cambiaghi, Mazahir T. Hasan, Frente. *Neurosci.*, 06 de abril de 2023 Sec. Neurodesarrollo Volumen 17, 2023
- [13] Koh HY, Smith L, Wiltrot KN, et al. Utilidad de la secuenciación del exoma para el diagnóstico de la epilepsia de inicio pediátrico inexplicada. *JAMA Netw Open.* 2023; 6(7):E2324380. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.24380
- [14] Syrbe S. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo: consecuencias terapéuticas de las pruebas genéticas. *Medizinische Genetik.* 2022; 34(3): 215-224. <https://doi.org/10.1515/medgen-2022-2145>