

Enfermedad neurológica asociada al gen *KIF1A*: correlación genotipo/fenotipo

Ana Ortiz-Ortigosa, Rocío Calvo-Medina, César Ruiz-García, Rafael Vera-Medialdea, José M. Ramos-Fernández

Introducción. La encefalopatía *KIF1A-associated-neurological-disorder* (KAND) es un grupo de patologías neurodegenerativas progresivas de diversa gravedad ocasionadas por mutaciones en el gen *KIF1A* (*kinesin family member 1A*) situado en el cromosoma 2q37.3. Dicho gen codifica una proteína de la familia de las cinesinas 3 que participa en el transporte anterógrado de las vesículas presinápticas dependientes del trifosfato de adenosina a través de microtúbulos neuronales.

Casos clínicos. Se describen cuatro pacientes, con edades entre 1 y 13 años, con mediana de inicio de los síntomas de cinco meses (rango intercuartílico: 0-11 meses), lo que supone una prevalencia aproximada de 1 de cada 64.000 menores de 14 años para nuestra población pediátrica. Clínicamente, destacaron discapacidad intelectual, hipotonía axial y paraparesia espástica en 4/4, y síntomas cerebelosos en 2/4. Otras manifestaciones fueron incontinencia urinaria, polineuropatía sensitivomotora y alteración conductual. Destaca, en el caso 2, la alteración en el videoelectroencefalograma, que mostraba epilepsia focal con generalización secundaria y focalidad paroxística occipitoparietal posterior derecha con transmisión contralateral. También mostraba crisis oculógiras en supravisión instantáneas pluricotidianas sin correlato electroencefalográfico.

Conclusiones. En nuestra serie, la encefalopatía KAND, fenotipo trastorno neurodegenerativo con retraso global del desarrollo, de la marcha y espasticidad progresiva de los miembros inferiores, atrofia cerebelosa y/o afectación de la corteza visual, fue predominante, y en uno de los casos asoció polineuropatía sensitivomotora. La mutación *de novo missense* fue más frecuente y en tres casos es la primera descripción conocida. Un caso mostraba epilepsia focal y crisis oculógiras no epilépticas.

Palabras clave. Cinesinas. Discapacidad intelectual. Encefalopatía. Fenotipo. Microtúbulos. Mutación *missense*.

Introducción

La encefalopatía *KIF1A-associated-neurological-disorder* (KAND) es un grupo de patologías neurodegenerativas progresivas de diversa gravedad ocasionadas por mutaciones en el gen *KIF1A* (*kinesin family member 1A*) situado en el cromosoma 2q37.3. Dicho gen codifica una proteína de la familia de las cinesinas 3 que participa en el transporte anterógrado de las vesículas presinápticas dependientes del trifosfato de adenosina a través de microtúbulos neuronales [1].

Aunque las mutaciones patógenas pueden deberse a patrones de herencia autosómica tanto recesiva como dominante, las variantes *de novo* dominantes son las que se han relacionado con un fenotipo más grave hasta el día de hoy. En cuanto al tipo de mutación, la *missense* dentro del dominio motor de la proteína es la más frecuentemente descrita en la bibliografía [2].

La KAND tiene un amplio espectro fenotípico, y las manifestaciones más características son la espasticidad progresiva, la discapacidad intelectual

de diverso grado, el retraso del desarrollo o la paraplejía progresiva. Sus manifestaciones se agrupan en los casos bialélicos, en dos condiciones autosómicas recesivas: neuropatía sensitiva autosómica hereditaria de tipo 2 y paraplejía espástica de tipo 30. La primera se caracteriza por un cuadro progresivo de neuropatía sensitiva e hipotonía. La segunda aparece principalmente en pacientes con variantes *missense* bialélicas en la región motora de la proteína. Consiste en una degeneración nerviosa periférica con pérdida sensitiva y afectación motora distal grave con evolución a la espasticidad [3].

Variantes heterocigotas dominantes se relacionan con el síndrome de trastorno neurodegenerativo con retraso global del desarrollo, de la marcha y espasticidad progresiva de los miembros inferiores, atrofia cerebelosa y/o afectación de la corteza visual (NESCAV) o el síndrome de encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia óptica, y casos heredados de paraplejías leves o complicadas [3-5].

La evolución es progresiva en todos los casos descritos, y actualmente el único tratamiento posi-

Grupo de investigación pediátrica IBIMA (R. Calvo-Medina, J.M. Ramos-Fernández). Sección de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Málaga, España (A. Ortiz-Ortigosa, C. Ruiz-García, R. Vera-Medialdea).

Correspondencia:

Dr. José Miguel Ramos Fernández. Sección de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Avda. Arroyo de los Angeles, s/n. E-29010 Málaga.

E-mail:

dr.jmramos@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 26.07.23.

Conflicto de intereses:

No declarado.

Cómo citar este artículo:

Ortiz-Ortigosa A, Calvo-Medina R, Ruiz-García C, Vera-Medialdea R, Ramos-Fernández JM. Enfermedad neurológica asociada al gen *KIF1A*: correlación genotipo/fenotipo. Rev Neurol 2023; 77: 141-5. doi: 10.33588/rn.7706.2023185.

© 2023 Revista de Neurología



Tabla. Correlación genotipo-fenotipo de las variantes descritas en nuestra casuística de cuatro pacientes con encefalopatía por alteración del gen *KIF1A*.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer
Variante del gen <i>KIF1A</i>	c.164C>T <i>Missense</i> Heterocigosis	c.941_945 delinsCCCTT <i>Missense</i> Heterocigosis	c.647G>A <i>Missense</i> Heterocigosis	c.2480G>T <i>Missense</i> Heterocigosis
Patogenia	Probablemente patógena	Patógena	Patógena	Probablemente patógena
Segregación familiar	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	Heredada del padre
Frecuencia alélica	No descrita	No descrita	No descrita	No descrita
Edad en la primera consulta	6 años	1 año	13 años	7 años
Manifestación motora	Hipotonía axial leve Paraparesia espástica	Hipotonía axial moderada Tetraparesia espástica	Hipotonía axial moderada Paraparesia espástica	Paraparesia espástica
Discapacidad intelectual	Leve	Moderada	Moderada	Moderada
Síntomas cerebelosos	Ataxia Dismetría Disdiadococinesia	No	Marcha atáxica	No
Dismorfias	Leves	No	No	No
Otros síntomas	Pabellones auriculares antevertidos, epicanto interno	Crisis focales con EEG patológico Hipoplasia foveal Crisis oculógiras en supravversión	Incontinencia urinaria Neuropatía óptica bilateral Polineuropatía axonal sensitivomotora	TDAH
RM	Atrofia de los hemisferios cerebelosos	Normal	Hipoplasia del vermis y atrofia cerebelosa	Normal
Discapacidad	Leve	Moderada	Grave	Moderada
Fenotipo	NESCAV	NESCAV	NESCAV ampliado	NESCAV
Progresión	Escasa	Moderada	Deterioro motor notable	Moderada

EEG: electroencefalograma; NESCAV: trastorno neurodegenerativo con retraso global del desarrollo, de la marcha y espasticidad progresiva de los miembros inferiores, atrofia cerebelosa y/o afectación de la corteza visual; RM: resonancia magnética; TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Presentamos una serie corta de casos cuyo objetivo es describir la correlación fenotipo/genotipo y las alteraciones clinicorradiológicas de los pacientes con mutaciones en *KIF1A* en un hospital de tercer nivel. Además, revisamos las mutaciones encontradas y las características de éstas.

Casos clínicos

Se han revisado las historias clínicas de los pacientes < 14 años con variantes patógenas, probablemente patógenas o patógenas *in silico* en el gen *KIF1A* y una clínica compatible en un hospital de tercer nivel en los últimos 14 años. Para el estudio de correlación genotipo/fenotipo se revisó la variante hallada junto con las características demográficas (sexo y edad), el curso de enfermedad, la edad de primera consulta, las manifestaciones motoras, los síntomas cerebelosos, la presencia y el tipo de crisis epilépticas, el electroencefalograma y sus características, las alteraciones cognitivas/nivel de desempeño, los hallazgos en neuroimagen y la evolución. En todos los casos, el estudio genético se realizó mediante exoma dirigido por secuenciación masiva y confirmación posterior *sanger* del caso índice junto con estudio de segregación en los progenitores.

Las variantes genéticas fueron contrastadas con lo previamente publicado en la bibliografía científica para recoger su frecuencia alélica y el tipo de mutación estructural y su clasificación patógena.

Encontramos a cuatro pacientes con los criterios de inclusión en seguimiento en consulta externa de neuropediatría, lo que supone una prevalencia aproximada de 1 de cada 64.000 menores de 14 años para nuestra población pediátrica. Se trataba de dos varones y dos mujeres, con edades entre 1 y 13 años (Tabla), con mediana de inicio de los síntomas de cinco meses (rango intercuartílico: 0-11 meses). Las características están descritas en la tabla.

Clínicamente, destacaron discapacidad intelectual, hipotonía axial y paraparesia espástica en 4/4, y síntomas cerebelosos en 2/4. Otras manifestaciones fueron incontinencia urinaria, polineuropatía sensitivomotora y alteración conductual (Tabla). Destaca en el caso 2 la alteración en el videoelectroencefalograma, que mostraba una lentificación de la actividad de base junto con focalidad paroxística occipitoparietal posterior derecha con transmisión contralateral. Sus crisis eran focales con generalización secundaria en forma de crisis tónicas con sincronía bilateral secundaria, que precisaron tratamiento con medicación anticrisis. También mostraba crisis oculógiras en supravversión instan-

ble es el sintomático de control de la epilepsia y de los trastornos de espasticidad y movimiento.

táneas pluricotidianas sin correlato electroencefalográfico.

De este modo, dados los hallazgos clínicos y radiológicos, el fenotipo compatible en todos los casos fue síndrome de NESCAV ($n = 4$). El caso 3 presentó NESCAV complicado, ya que asociaba poli-neuropatía sensitivomotora. El grado de discapacidad fue moderado en 2/4, leve en otro (caso 1) y grave en el restante (caso 3), con limitación notable de las actividades de la vida diaria.

En cuanto a la neuroimagen, se les realizó una resonancia magnética a todos ellos, y se objetivó atrofia cerebelosa de predominio en el vermis cerebeloso (Figura) en dos casos (Tabla).

Respecto al estudio genético, encontramos diferentes variantes *missense* en heterocigosis en el gen *KIF1A*. En tres de los casos, la mutación fue *de novo*. En el restante fue heredada del padre paucisintomático (caso 4), con penetrancia incompleta. La variante era patógena en un caso, probablemente patógena en dos y la restante de significado incierto, aunque los predictores *in silico*, la ausencia de la variante en las bases de datos de frecuencia alélica y la clínica apuntan a patogenicidad.

Discusión

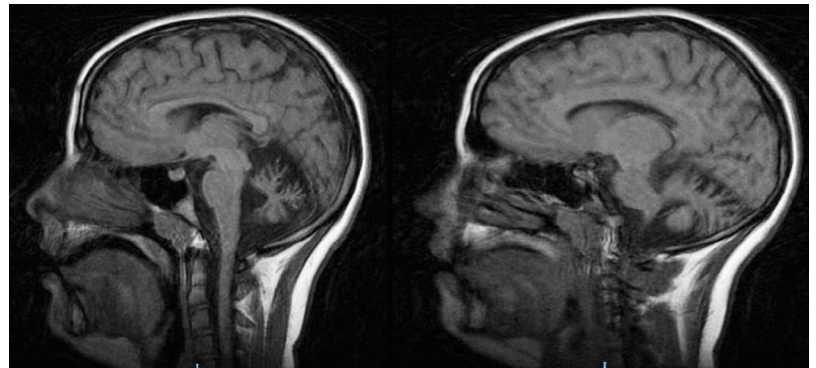
En nuestra serie de casos, todos los pacientes en los que se encontró mutación en *KIF1A* fueron compatibles fenotípicamente con el espectro KAND, concretamente con el síndrome de NESCAV. En todos se hallaron mutación en heterocigosis de tipo *missense*, y tres de ellas eran *de novo*, lo más frecuentemente encontrado en la literatura científica [2,6-9], y, en el caso 4, heredada de un progenitor paucisintomático.

El estudio genético se realizó a partir de hallazgos clínicos en todos de nuestros pacientes, concretamente por ataxia, espasticidad e incontinencia urinaria, neuropatía óptica bilateral y polineuropatía axonal sensitivomotora en el caso 3, cuya semiología se había descrito previamente [6,7]. En los tres restantes se inició estudio genético por retraso del neurodesarrollo y el resto de la semiología mostrada en la tabla.

El caso 2 asociaba crisis oculogiras, lo que es frecuente en trastornos de los neurotransmisores [9], pero no han sido descritas en la patología de *KIF1A*.

Las mutaciones en el gen *KIF1A* se relacionaron inicialmente en la bibliografía con neuropatía sensitiva autosómica recesiva de tipo IIC, discapacidad intelectual de tipo 9 autosómica dominante y paraplejía espástica progresiva de tipo 30. Posteriormente,

Figura. Resonancia magnética del caso 3: secuencia en T₁ sagital y parasagital. Hipoplasia del vermis y hemisferio cerebeloso.



se describió la asociación con un amplio espectro de trastornos neurológicos, denominados KAND, en los que la gravedad de los síntomas clínicos depende, en gran medida, de la variación introducida y de su ubicación. El hecho de que se estén hallando frecuentemente nuevas variaciones patógenas hace que el espectro fenotípico de los individuos con KAND se expanda continuamente [4,6,7]. De este modo, se han descrito dos fenotipos relacionados con mutaciones *de novo* en *KIF1A*. Por un lado, encontramos a pacientes con inicio temprano de manifestaciones neurológicas graves, como encefalopatía y atrofia cerebral rápidamente progresiva, lo que supone un deterioro clínico y radiológico del paciente en pocos años. Por otro lado, se describen casos que generalmente comienzan como retraso en el neurodesarrollo y lenta progresión. En algunos de ellos se ha descrito también atrofia cerebelosa en pruebas de imagen. Ambos fenotipos pueden asociar síntomas cerebelosos, neuropáticos e incluso corticales, como crisis convulsivas. La diferencia más establecida entre ambos fenotipos es la progresión, ya que este segundo grupo presenta deterioro muy lentamente progresivo tanto clínico como en neuroimagen [5].

Ajustándonos a nuestra serie, tres de los cuatro pacientes presentaron un fenotipo leve-moderado, con progresión lenta de la enfermedad y buen control de los síntomas. Sólo uno de los casos (caso 2) inició una epilepsia focal durante el seguimiento en torno a los 3 años de vida y su control ha sido aceptable con un solo fármaco (levetiracetam). El caso 3, por su parte, presentó un fenotipo más grave, con discapacidad intelectual y asociación de sínto-

mas neuropáticos, cerebelosos y autonómicos, con un deterioro motor más acusado. Asociaba también hipoplasia del vermis y atrofia cerebelosa (Figura).

En cuanto a las variantes genéticas, hay descritas actualmente 216 patógenas, 1.074 de significado incierto y 733 benignas. Dentro de las patógenas, la mayoría, 112, son de tipo *missense*, y en segundo lugar, 13, lo son por cambios del marco de lectura.

De acuerdo con lo descrito, encontramos en nuestra serie que todas las mutaciones fueron de tipo *missense*. Una se encontraba ya descrita como patógena (caso 3; c.647G>A) y otra como de significado incierto (caso 4; c.2480G>T). Este caso de significado incierto tiene predictores de patogenicidad *in silico* (BayesDel, MetaRNN, LIST-S2, LRT, M-CAP). No podemos descartar que pueda ser una forma recesiva en la que el otro alelo haya sufrido una alteración no demostrable.

Las dos restantes tampoco se habían descrito previamente. El caso 1 figura en las principales bases de datos como variante de significado incierto, pero, al tratarse de una mutación *de novo*, pensamos que, junto con la clínica descrita, se trata de una variante patógena. El caso 2 aparece en las bases de datos como probablemente patógena. Al tratarse también de una mutación *de novo*, pensamos que es una variante patógena.

Dado que no existe tratamiento dirigido, el manejo ha sido sintomático en todos ellos. En tres casos, la progresión ha sido lenta, mientras que el restante ha presentado mayor deterioro motor. No se ha producido ningún fallecimiento y todos continúan en seguimiento en nuestro hospital.

Las limitaciones de nuestra casuística son la escasa evolución de seguimiento para una enfermedad a más largo plazo y el reducido número de pacientes por la rareza de la entidad.

Conclusiones

En nuestra serie, la encefalopatía KAND, fenotipo NESCAV, fue predominante, y en uno de los casos asoció polineuropatía sensitivomotora. La mutación *de novo missense* fue más frecuente y en tres casos es la primera descripción de la variante genética presentada. En un caso mostraba epilepsia focal y crisis oculogiras no epilépticas.

Bibliografía

1. Anazawa Y, Kita T, Iguchi R, Hayashi K, Niwa S. De novo mutations in KIF1A-associated neuronal disorder (KAND) dominant-negatively inhibit motor activity and axonal transport of synaptic vesicle precursors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119: e2113795119.
2. Nemani T, Steel D, Kaliakatsos M, DeVile C, Ververi A, Scott R, et al. KIF1A-related disorders in children: a wide spectrum of central and peripheral nervous system involvement. *J Peripher Nerv Syst* 2020; 25: 117-24.
3. Boyle L, Rao L, Kaur S, Fan X, Mebane C, Hamm L, et al. Genotype and defects in microtubule-based motility correlate with clinical severity in KIF1A-associated neurological disorder. *HGG Adv* 2021; 2: 100026.
4. Kaur S, Van Bergen NJ, Verhey KJ, Nowell CJ, Budaitis B, Yue Y, et al. Expansion of the phenotypic spectrum of de novo missense variants in kinesin family member 1A (KIF1A). *Hum Mutat* 2020; 41: 1761-74.
5. Esmaeeli Nieh S, Madou MR, Sirajuddin M, Fregeau B, McKnight D, Lexa K, et al. De novo mutations in KIF1A cause progressive encephalopathy and brain atrophy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 623-35.
6. Okamoto N, Miya F, Tsunoda T, Yanagihara K, Kato M, Saitoh S, et al. KIF1A mutation in a patient with progressive neurodegeneration. *J Hum Genet* 2014; 59: 639-41.
7. Lee JR, Srour M, Kim D, Hamdan FF, Lim SH, Brunel-Guitton C, et al. De novo mutations in the motor domain of KIF1A cause cognitive impairment, spastic paraparesis, axonal neuropathy, and cerebellar atrophy. *Hum Mutat* 2015; 36: 69-78.
8. Vecchia SD, Tessa A, Dosi C, Baldacci J, Pasquariello R, Antenora A, et al. Monoallelic KIF1A-related disorders: a multicenter cross sectional study and systematic literature review. *J Neurol* 2022; 269: 437-50.
9. Barow E, Schneider SA, Bhatia KP, Ganos C. Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2017; 36: 3-9.

KIF1A gene-associated neurological disease: the correlation between genotype and phenotype

Introduction. *KIF1A*-associated-neurological-disorder (KAND) encephalopathy is a group of progressive neurodegenerative pathologies of varying severity caused by mutations in the *KIF1A* gene (Kinesin family member 1A) located on chromosome 2q37.3. This gene encodes a protein of the kinesin-3 family that participates in the ATP-dependent anterograde transport of presynaptic vesicles through neuronal microtubules.

Case report. Four patients are described, aged 1-13 years, with a median onset of symptoms of 5 months (IQR 0-11 months), which represents an approximate prevalence of 1 per 64,000 children under 14 years of age for our pediatric population. Clinically, intellectual disability (ID), axial hypotonia and spastic paraparesis stood out in 4/4 and cerebellar symptoms in 2/4. Other manifestations were urinary incontinence, sensory-motor polyneuropathy, and behavioral alteration. In case 2, the alteration in the video-EEG stands out, which showed focal epilepsy with secondary generalization and right posterior occipito-parietal paroxysmal focality with contralateral transmission. She also showed instantaneous pluricotidian supraversion oculogyric seizures without EEG correlates.

Conclusions. In our series, KAND encephalopathy had a predominant neurodegenerative disorder phenotype with global developmental delay, gait delay, and progressive spasticity of the lower limbs, cerebellar atrophy, and/or involvement of the visual cortex, which in one case was associated with sensory-motor polyneuropathy. The *de novo* missense mutation was more frequent and in three cases it is the first known description. One case showed focal epilepsy and nonepileptic oculogyric seizures.

Key words. Encephalopathy. Intellectual disability. Kinesins. Microtubules. Mutation *missense*. Phenotype.