



# Síndrome de Shashi-Pena

## Shashi-Pena syndrome

José de Jesús Vázquez-Montante,\* Israel Silva-Pérez,<sup>‡</sup> Paulatte Martínez-Díaz,<sup>‡</sup> Antonio Bravo-Oro<sup>‡</sup>

\* Servicio de Pediatría, Departamento de Genética Médica; <sup>‡</sup> Servicio de Pediatría, Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, México.

### RESUMEN

**Introducción:** el síndrome de Shashi-Pena está caracterizado por macrocefalia, discapacidad intelectual y epilepsia, el cual se confirma por estudios genéticos. **Presentación del caso:** paciente masculino de 15 años, con antecedente de ser pretérmino de 36 semanas de gestación, peso 1,900 gramos. Desde el nacimiento se detectó con hipotonía periférica y problemas de deglución. A los tres años presentó estado epiléptico. Actualmente con problemas de aprendizaje. Exploración física con macrocefalia y anomalías faciales. En resonancia magnética de cráneo se identificó *septum cavum vergae*. Coeficiente intelectual de 53. En estudio molecular se reportó una variante en el gen *ASXL2*, c.2843C>T (p.Ala948Val). **Conclusiones:** las variantes en el gen *ASXL2* se asocian al síndrome de Shashi-Pena; su sospecha podría derivarse de la detección de pacientes con macrocefalia asociado a otras comorbilidades.

**Palabras clave:** Shashi-Pena, macrocefalia, discapacidad intelectual, epilepsia, *ASXL2*.

### ABSTRACT

**Introduction:** Shashi-Pena syndrome is characterized by macrocephaly, intellectual disability and epilepsy, which is confirmed by genetic studies. **Case presentation:** 15-year-old male patient, with a history of being preterm at 36 weeks of gestation, weight 1,900 grams. From birth he was detected with peripheral hypotonia and swallowing problems. At the age of three he presented status epilepticus. Currently with learning difficulties. Physical examination revealed macrocephaly and facial anomalies. A skull MRI identified *septum cavum vergae*. IQ was 53 points. In a molecular study, a variant in the *ASXL2* gene, c.2843C>T (p.Ala948Val), was reported. **Conclusions:** variants in the *ASXL2* gene are associated with Shashi-Pena syndrome. The diagnosis of this syndrome could result from the detection of patients with macrocephaly associated with other comorbidities.

**Keywords:** Shashi-Pena, macrocephaly, intellectual disability, epilepsy, *ASXL2*.

## INTRODUCCIÓN

La familia de genes *ASXL* está involucrada en la regulación epigenética y transcripcional.<sup>1</sup> En los seres humanos está comprendida por tres genes: *ASXL1*, *ASXL2* y *ASXL3*. En los últimos años se han descrito variantes patogénicas en estos genes asociados a síndrome de Bohring-Opitz (*ASXL1*), síndrome de Shashi-Pena (*SHAPNS*, por siglas en

inglés) (*ASXL2*) y síndrome de Bainbridge-Ropers (*ASXL3*).<sup>1</sup>

Los pacientes con *SHAPNS* debutan en la etapa neonatal con problemas en la deglución, hipotonía e hipoglucemia; posteriormente, presentan retraso en el neurodesarrollo y discapacidad intelectual. Fenotípicamente, estos pacientes muestran macrocefalia, cejas arqueadas, ojos prominentes, hipertelorismo y *nevus flammeus*.<sup>2</sup>

**Correspondencia:** Antonio Bravo-Oro, E-mail: antoniobravooro@hotmail.com

**Citar como:** Vázquez-Montante JJ, Silva-Pérez I, Martínez-Díaz P, Bravo-Oro A. Síndrome de Shashi-Pena. Rev Mex Pediatr. 2023; 90(4): 149-152. <https://dx.doi.org/10.35366/114764>

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 15 años, hijo de padres no consanguíneos, producto de la gesta 8. Nació a las 36 semanas de gestación, con peso de 1,900 gramos; se refiere que desde el nacimiento presentó hipotonía periférica y problemas de deglución. Se detectó hemorragia intraventricular grado 3, posteriormente desarrolló hidrocefalia secundaria, requiriendo tercer ventriculostomía, a los tres años debuta con estado epiléptico y se inicia tratamiento con valproato de magnesio, sin embargo, persiste con crisis generalizadas motoras durante un mes, por lo que se agregó topiramato logrando control de crisis.

En la exploración física actual su peso era de 58 kg (percentil [p] 50), talla 158 cm (p 50), perímetro cefálico 60 cm (p 98). Se observó con frente amplia, pabellones prominentes, cara triangular, cejas rectas, ojos almendrados, ptosis derecha, nariz central, giba dorsal, labios gruesos, paladar alto, retrognatia (Figura 1A y 1B), tórax normolíneo, escoliosis dorsal, precordio rítmico, manos con pliegues palmares profundos. El electroencefalograma fue anormal, detectando foco epiléptico con generalización secundaria; en resonancia magnética de cráneo se determinó *septum cavum vergae* y en radiografía de columna escoliosis dorsal leve (Figura 1C y 1D). Su edad ósea se encontró retrasada.

Desde el punto de vista de su desarrollo neurológico se identificó con problemas de aprendizaje y se estimó su coeficiente intelectual de 53 por la escala WPPSI; este valor corresponde a una edad de nueve años.

Dadas las manifestaciones clínicas del paciente se solicitó un panel genético, en el cual se reporta (Figura 1E y 1F) una variante de significado incierto en el gen *ASXL2*, c.2843C>T (p.Ala948Val). Se realizó estudio de extensión familiar, sin encontrar en sus padres dicho cambio.

*Aspectos éticos.* Los padres y el paciente consintieron la publicación de este artículo.

## DISCUSIÓN

La macrocefalia es motivo frecuente de consulta en pediatría, ya que afecta al 5% de la población. Clínicamente se define como una cabeza con circunferencia occipito-frontal por arriba de dos desviaciones estándar, o bien, cuando es mayor que el percentil 97 para edad y sexo. Se clasifica como primaria o congénita cuando su desarrollo fue en la vida intrauterina, mientras que la adquirida son por causas ocurridas después del nacimiento.

Las causas de la macrocefalia son diversas, que incluyen la forma benigna familiar, ser parte de más de 200 síndromes genéticos, las relacionadas con alte-

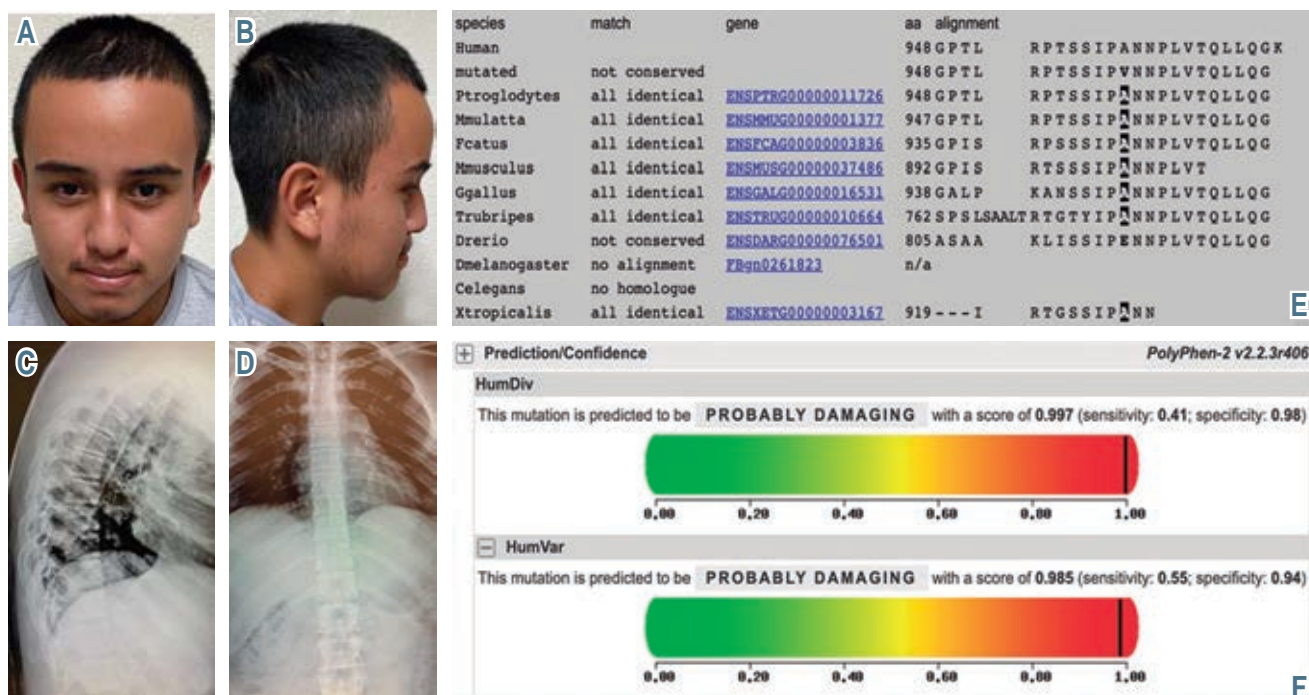


Figura 1: A y B) Anomalías faciales. C) Cifosis. D) Escoliosis. E y F) Análisis *in silico*.

**Tabla 1:** Comparación de los casos descritos en la literatura y el probando.

	Shashi et al N = 6	Cuddapah et al N = 1	Jiao et al N = 1	Probando N = 1
Variantes patogénicas	c.2424delC (p.Thr809Profs*32) c.2081dupG (p.Gly696Argfs*11) c.1225_1228delCCAA (p.Pro409Asnfs*13) c.2472delC (p.Ser825Valfs*16) c.2971_2974delGGAG (p.Gly991Argfs*3) c.1288G>T (p.Glu430*)	c.4228T>G (C1410G)	c.2485C>T (p.Gln829*)	c.2843C>T (p.Ala948Val)
Macrocefalia	6/6	No	NR	Sí
Peso y talla arriba p 95	4/6	No	No	No
Problemas de alimentación	6/6	Sí	Sí	Sí
Hipotonía	6/6	Sí	Sí	Sí
Hipoglucemias	3/6	Sí	No	No
Discapacidad intelectual	5/6	Sí	NR	Sí
Epilepsia	2/6 epilepsia 2/6 crisis febriles	Sí	NR	Sí
Anomalías faciales	6/6 hipertelorismo 6/6 cejas arqueadas 2/6 ojos prominentes 2/6 ptosis	Cara larga Hipertelorismo Ojos prominentes	Hipertelorismo Cejas arqueadas Ojos prominentes	Fronte prominente Ptosis derecha Cejas rectas Cara triangular
<i>Nevus flammeus</i>	6/6	No	Sí	No
Alteraciones musculoesqueléticas	1/6 escoliosis 1/6 cifosis	Rabdomiólisis	No	Escoliosis dorsal
Malformaciones cardíacas	1/6 fracturas múltiples 2/6 osteoporosis 50% comunicación interauricular	No	Persistencia conducto arterioso Foramen oval permeable Hipertensión pulmonar Insuficiencia tricuspídea leve	No
Imagen en resonancia magnética	50% espacios subdurales amplios 50% disminución de volumen sustancia blanca Un caso papiloma plexos coroides	Normal	NR	Normal

NR = no se reporta.

raciones estructurales que conducen a hidrocefalia, o bien, las causas por malformaciones vasculares y tumores.<sup>3</sup> En nuestro caso, la coexistencia de macrocefalia

asociada a dismorfismo facial, epilepsia y discapacidad intelectual se clasificó como macrocefalia primaria y sindrómica.

Por otro lado, más de la mitad de los pacientes que tienen epilepsia se puede identificar un origen genético.<sup>4</sup> Sin embargo, en estos pacientes la decisión para solicitar estudios moleculares se debe sustentar cuando existen otras comorbilidades; en el caso de nuestro paciente fue porque presentaba rasgos fenotípicos anormales y discapacidad intelectual.

*ASXL2* es un regulador muy importante en la adipogénesis, osteoclastogénesis y función cardíaca. Desde la descripción de esta entidad por Shashi y colaboradores en el 2017, se han descrito 12 variantes en *ASXL2* en pacientes con características clínicas compatibles con SHAPNS (Tabla 1).<sup>2,5,6</sup> En nuestro caso se detectó la variante c.2843C>T (p.Ala948Val); a nivel de la proteína, los dos aminoácidos son de naturaleza neutral y no polar, si bien ambos aminoácidos tienen naturalezas similares, en el análisis de alineamiento se evidencia que la valina está ampliamente conservada en las especies (Figura 1). La frecuencia alélica en la *Genome Aggregation Database* es de 0.009%, y previamente no ha sido asociada a enfermedad.

Los predictores *in silico* arrojan los siguientes resultados, SIFT: “Deleterious”, PolyPhen-2: “Probably Damaging”, Align-GVGD: “ClassC55” y MutationTaster: *Disease Causing*. Dado que no hay reportes de pacientes con esta variante, la frecuencia alélica y la similitud de los aminoácidos, según las recomendaciones del

Colegio Americano de Genética Médica, se clasifica de significado incierto. El estudio de extensión familiar negativo, sugiere que es una variante *de novo* y apoya a la patogenicidad del mismo.

## REFERENCIAS

1. Cuddapah VA, Dubbs HA, Adang L, Kugler SL, McCormick EM, Zolkipli-Cunningham Z et al. Understanding the phenotypic spectrum of ASXL-related disease: 10 cases and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2021; 185(6): 1700.
2. Shashi V, Pena LDM, Kim K, Burton B, Hempel M, Schoch K et al. *De novo* truncating variants in ASXL2 are associated with a unique and recognizable clinical phenotype. *Am J Hum Genet*. 2016; 99(4): 991-999.
3. Accogli A, Geraldo AF, Piccolo G, Riva A, Scala M, Balagura G et al. Diagnostic approach to macrocephaly in children. *Front Pediatr*. 2022; 9: 794069.
4. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic SF, Helbig I, Hildebrand MS et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord*. 2022; 24(5): 1-22.
5. Wang Y, Tan J, Wang Y, Liu A, Qiao F, Huang M et al. Diagnosis of Shashi-Pena syndrome caused by chromosomal rearrangement using nanopore sequencing. *Neurol Genet*. 2021; 7(6): 635.
6. Jiao Z, Zhao X, Wang Y, Wei E, Mei S, Liu N et al. A *de novo* and novel nonsense variants in ASXL2 gene is associated with Shashi-Pena syndrome. *Eur J Med Genet*. 2022; 65(4): 104454.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran que no tienen.