

Investigación original

Genotipos y fenotipos de la encefalopatía DNM1

Jeehyun Kim, 1 Lip-Yuen Teng, 2 Bilal Shaker, 3 Dokyun Na, 3 Hyun Yong Koh, 4 Soon Sung Kwon, 5 Joon Soo Lee, 1,6,7 Heung Dong Kim, 1,6,7 Hoon-Chul Kang, 1,6,7 Se Hee Kim 1,6,7

► El material complementario adicional se publica únicamente en línea. Para consultarlo, visite la revista en línea (<http://dx.org/>), doi.org/10.1136/jmg-2023-109233).

¹Departamento de Pediatría, Facultad de la Universidad de Yonsei Medicina, Seúl, Corea

²Neurología Pediátrica, Hospital Tunku Azizah, Kuala Lumpur, Malasia

³Departamento de Biomedicina Ingeniería, Chung-Ang Universidad, Seúl, Corea

⁴Centro de Neurobiología FM Kirby, Hospital Infantil de Boston, Boston, Massachusetts, EE. UU.

⁵Departamento de Laboratorio Medicina, Universidad de Yonsei Facultad de Medicina, Seodaemun-gu, Corea

⁶Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital de Niños Severance, Seúl, Corea

⁷Instituto de Investigación de la Epilepsia, Facultad de la Universidad de Yonsei Medicina, Investigación sobre la epilepsia Instituto, Seúl, Corea

Correspondencia con Dr. Hoon-Chul Kang; hipo0207@yuhs.ac Profesora Se Hee Kim, División de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Pediátrico Severance, Facultad de Medicina de la Universidad de Yonsei, Instituto de Investigación de la Epilepsia, Seúl 03722, Corea; SEHEEKIM@yuhs.ac

JK y L-YT contribuyeron por igual.

Recibido el 23 de febrero de 2023
Aceptado el 30 de abril de 2023

Publicado en línea por primera vez el 29 de mayo de 2023



© Autor(es) (o sus empleadores) 2023. No se permite reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

Para citar: Kim J, Teng LY, Shaker B, et al. J Med Genet 2023;60:1076–1083.

ABSTRACTO

Antecedentes Las variantes del gen dinamina-1 (DNM1) suelen causar sinaptopatía, lo que conduce a la encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED). Nuestro objetivo era determinar el espectro genotípico y fenotípico de la encefalopatía DNM1 más allá de la EED.

Métodos Se realizó la fenotipificación y genotipificación electroclínica de pacientes con una variante DNM1 en pacientes sometidos a secuenciación de próxima generación en nuestro centro, seguido de una revisión sistemática.

Resultados Se identificaron seis pacientes con variantes heterocigotas de DNM1 en nuestra cohorte. Tres tenían un fenotipo típico de DEE caracterizado por espasmos epilépticos, convulsiones tónicas y discapacidad intelectual de severa a profunda con variantes patogénicas localizadas en la GTPasa o el dominio medio. Los otros tres pacientes tenían fenotipos atípicos de deterioro cognitivo más leve y epilepsia focal.

Genotípicamente, dos pacientes con fenotipos atípicos tenían variantes ubicadas en el dominio GTPasa, mientras que el tercer paciente tenía una variante nueva (p.M648R) en la región de enlace entre la homología de pleckstrina y los dominios efectores de GTPasa. El tercer paciente con un fenotipo atípico mostró un desarrollo normal hasta que desarrolló un estado epiléptico febril. Nuestra revisión sistemática de 55 casos reportados reveló que aquellos con variantes de GTPasa o del dominio medio tenían discapacidad intelectual más severa ($p < 0,001$) y niveles funcionales más bajos de deambulación ($p = 0,001$) o habla y lenguaje ($p < 0,001$) que el resto.

Conclusión Los fenotipos relacionados con DNM1 abarcan un amplio espectro de epilepsia y trastornos del desarrollo neurológico, con variantes específicas subyacentes a diferentes fenotipos.

INTRODUCCIÓN

Se sabe que varias variantes genéticas patogénicas alteran el ciclo de las vesículas sinápticas, lo que provoca epilepsia, trastornos del movimiento, deterioro cognitivo, problemas de salud mental y deterioro visual.¹ La participación de la proteína dinamina-1 (DNM1) en la endocitosis sináptica fue demostrada por primera vez en modelos de *Drosophila* por van der Bliek y Meyerowitz² y Chen et al.

³ El gen DNM1 se

encuentra en el cromosoma 9q34.11 y codifica una GTPasa que se autoensambla, girando en espiral alrededor de los cuellos de las vesículas en gemación recubiertas de clatrina y cataliza la fisión de las vesículas sinápticas.^{4 5} La proteína dinamina-1 contiene cinco dominios: un dominio GTPasa, un dominio medio, un dominio de homología de pleckstrina (PH), un dominio efector de GTPasa (GED) y un dominio rico en prolina.⁶ El dominio GTPasa es esencial para la unión e hidrólisis de GTP, el dominio medio para la polimerización de dinamina, el dominio GED para la polimerización de la dinamina y el dominio GED para la polimerización de la dinamina y el dominio GED para la polimerización de la dinamina.

LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

Se sabe que el espectro fenotípico de la encefalopatía relacionada con DNM1 es relativamente homogéneo.

LO QUE APORTA ESTE ESTUDIO

Este estudio amplía el espectro de DNM1-trastornos relacionados que incluyen trastornos del espectro autista, estado epiléptico y epilepsia focal. Un caso con una nueva variante (M648R) en la región que vincula la homología de pleckstrina y los dominios efectores de GTPasa demostró un fenotipo más leve en comparación con los demás.

Las variantes que afectan diferentes dominios de la proteína DNM1 tienden a mostrar fenotipos diferentes.

CÓMO PODRÍA AFECTAR ESTE ESTUDIO A LA INVESTIGACIÓN, PRÁCTICA O POLÍTICA

Nuestro estudio aporta algunas ideas sobre la posible correlación genotipo-fenotipo para DNM1-Trastornos relacionados.

para la polimerización y la estimulación de la GTPasa, el dominio PH para la unión de fosfolípidos ácidos y el dominio rico en prolina para interacciones con proteínas que contienen el dominio de homología Src-3 en sitios endocíticos.^{6 7}

Las variantes patogénicas de DNM1 fueron descritas por primera vez en niños con encefalopatía epiléptica por el Consorcio Epi4K (2013) y el Consorcio EuroEPINOM-ICS-RES (2014).^{8 9} Desde entonces, se ha informado que la mayoría de los pacientes con variantes de DNM1 tienen manifestaciones similares, que incluyen epilepsia refractaria, discapacidad intelectual grave a profunda, hipotonía y trastorno del movimiento.⁷ Sin embargo, algunos pacientes tienen epilepsia autolimitada o deterioro cognitivo leve.^{10 11}

Aquí, describimos nuestras observaciones de pacientes con encefalopatía con variantes DNM1 e investigamos las relaciones genotipo-fenotipo a través de una revisión y análisis basados en la literatura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro de niños examinados en el Severance Children's Hospital por encefalopatía relacionada con DNM1 desde el 1 de abril de 2011 hasta el 31 de julio de 2022.

Un total de 1643 pacientes con epilepsia o trastornos del desarrollo neurológico se sometieron a un panel de secuenciación de próxima generación en el Severance Children's Hospital durante este período. Todos los niños o adolescentes menores de 18 años con enfermedades patogénicas o probables

Se identificaron variantes patógenas del gen DNM1 (MIM: 602377). GRCh37 (hg19) se utilizó como secuencia de referencia para el mapeo y la identificación de variantes, y el análisis y la anotación de variantes se basaron en el compendio Online Mendelian Inheritance in Man, la base de datos Human Gene Mutation, ClinVar, dbSNP, 1000 Genome, Genome Aggregation Database, Exome Sequencing Project y la base de datos Korean Reference Genome.

La patogenidad de las variantes se clasificó siguiendo las pautas establecidas por el Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica.¹² La novedad de las variantes patógenas se determinó mediante la revisión de ClinVar y la base de datos de mutaciones genéticas humanas. Se han presentado métodos detallados en nuestros estudios anteriores.^{13 14}

Se revisaron retrospectivamente los espectros de genotipo y fenotipo de los pacientes a partir de sus registros médicos, e incluyeron datos demográficos, inicio de las convulsiones, síndrome epiléptico, electroencefalograma (EEG) seriado y hallazgos de resonancia magnética. También se revisaron las respuestas a la medicación anticonvulsiva (ASM) o a una dieta cetogénica (KD), los resultados de las convulsiones y los resultados del desarrollo neurológico. Los pacientes se clasificaron en grupos libres de convulsiones o refractarios. Para los pacientes del grupo libre de convulsiones, se exploró más a fondo el tratamiento eficaz (ASM o KD). Los pacientes que tuvieron convulsiones a pesar del uso de ASM adecuados se clasificaron en el grupo refractario.

También realizamos una revisión sistemática de casos notificados previamente, además de nuestros casos índice, utilizando las pautas de elementos de notificación preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA). Se realizaron búsquedas en PubMed y Google Scholar con los encabezados de tema o palabras clave "DNM1", "epilepsia", "encefalopatía" y "retraso del desarrollo" desde el inicio de la base de datos hasta agosto de 2022. Todos los informes de casos, series de casos, estudios transversales y estudios de cohorte sobre genotipos y fenotipos de DNM1

Se obtuvieron los datos de la encefalopatía. Excluimos todas las publicaciones en idiomas distintos del inglés, publicaciones sin texto completo accesible, publicaciones sin genotipos o fenotipos de encefalopatía DNM1 claramente especificados y artículos de revisión. Las publicaciones fueron examinadas y evaluadas para su elegibilidad, así como para su calidad utilizando la guía CARE15 o la herramienta de evaluación del grupo de Sociología Médica de la Asociación Sociológica Británica¹⁶ por dos autores de forma independiente. Cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión. Nuestro objetivo fue delinear las características de la ausencia de convulsiones frente a la ausencia de convulsiones.

Pacientes refractarios y pacientes con diferentes variantes y dominios DNM1 afectados. Se proporcionan más detalles de la búsqueda bibliográfica en el apéndice complementario en línea S1 y la figura S1.

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS Statistics V.26 (IBM). Las variables categóricas se expresan como números y porcentajes, y las variables continuas se expresan como medianas e IQR. Se utilizaron las pruebas exactas de Fisher o χ^2 de Pearson para las comparaciones entre datos categóricos, mientras que las comparaciones entre datos continuos se realizaron utilizando pruebas U de Mann-Whitney. Para los análisis entre diferentes dominios, las pruebas de Kruskal-Wallis fueron seguidas por las pruebas post hoc de Dunn para comparaciones por pares con corrección de Bonferroni para ajustar los valores p. Los valores de significancia se ajustaron mediante la corrección de Bonferroni para las comparaciones entre grupos de GTPasa y dominio medio, entre grupos de GTPasa y otros dominios (no GTPasa y dominio no medio) y entre grupos de dominio medio y otros para cada variable.

La estructura tridimensional completa de DNM1 La predicción de AlphaFold se obtuvo de la base de datos de estructura de proteínas AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q05193>).¹⁸ La variante M648R se introdujo utilizando el módulo de mutagénesis de la herramienta PyMOL.¹⁹ La minimización de energía de la estructura se realizó utilizando el campo de fuerza AMBER ff14SB de UCSF Chimera.²⁰ UCSF Chimera se utilizó para el análisis de enlaces de hidrógeno y la visualización de la estructura.

Se utilizó un servidor para realizar un análisis de acoplamiento proteína-proteína y obtener la energía de enlace de las proteínas DNM1.²¹ Se compararon una variante cercana (K535E en el dominio PH) y una variante distante (G359A).

RESULTADOS

Demografía y fenotipos de los pacientes

Entre el 1 de abril de 2011 y el 31 de julio de 2022, se identificaron seis (0,4%) pacientes con variantes probablemente patógenas en el gen DNM1. Cuatro pacientes eran hombres y dos pacientes eran mujeres. La edad media en el momento de la inclusión fue de 7,25 años, con un rango de 1,7 a 13,1 años. Los pacientes fueron seguidos durante una duración media de 4,8 años (RIC = 1,0-9,3 años), con una edad media en su primera visita a la clínica de 7,8 meses (RIC = 5,7-10,2 meses) y su última visita a la clínica de 5,5 años (RIC = 1,8-9,8 años) (tabla 1).

Tabla 1 Características de las convulsiones y edades de inicio y última visita

No./sex	Epilepsia	Inicio de las convulsiones	Edad en la última convulsión	La libertad de las convulsiones y los medicamentos eficaces	Frecuencia de convulsiones en la última visita clínica	Tipos de convulsiones	Último EEG
1/M	Dee	Infancia	Infancia tardía	(+) Sz libertad por 3 años con EP (de 2 a 5 años de edad)	1/año	ES	BMBG, MFED, <small>*El paciente se refiere a la edad de inicio de la convulsión.</small>
2/M	Dee	Primera infancia	Primera infancia	(-) Reducción de Sz <50% con KD pero función cognitiva mejorada	1-2/año	ES, TS	BMBG, MFED, <small>*El paciente se refiere a la edad de inicio de la convulsión.</small>
3/F	En fo	Primera infancia	Primera infancia	(+) Sz libertad por 10 meses con Pb	Sin convulsiones†	FCS	BMBG, MFED, <small>*El paciente se refiere a la edad de inicio de la convulsión.</small>
4/M	En fo	Infancia	Infancia tardía	(-)	2 /semana	Convulsiones febriles, EE, FTBTC, FSIA	-----
5/F	Dee	Primera infancia	Primera infancia	(-) Reducción de Sz <50% con PD y LTG	>1/día	ES, TS	BMBG, MFED, <small>*El paciente se refiere a la edad de inicio de la convulsión.</small>
6/M	En fo	Infancia tardía	Infancia tardía	(+) Sz libertad por 3 años con VPA Sin convulsiones		FTS	SDBG, Reserva Federal

*La primera infancia se refiere a la edad de 1 a 3 meses; la infancia se refiere a la edad de 4 a 12 meses; la primera infancia se refiere a la edad de 2 a 5 años y la niñez tardía se refiere a la edad de 6 a 12 años.

†El paciente 3 había perdido el seguimiento después de los 12 meses de edad.

(-), ausente o no aplicable; Dee, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; EEG, electroencefalograma; ES, espasmos epilépticos; F, mujer; FCS, convulsiones clónicas focales; FE, epilepsia focal; FED, descargas epileptiformes focales; FSIA, convulsiones focales con alteración de la conciencia; FTBTC, convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales; GPFA, actividad rápida paroxística generalizada; GSSW, puntas y ondas lentas generalizadas; KD, dieta cetogénica; LTG, lamotrigina; M, hombre; MFED, descargas epileptiformes multifocales; PB, fenobarbital; PD, prednisolona; SDBG, fondo lento y desorganizado; SE, estado epiléptico; Sz, convulsión; TS, convulsiones tónicas; VPA, ácido valproico.

Correlaciones genotipo-fenotipo

Tabla 2 Genotipo, desarrollo y otras características del paciente

No.	Variante Número de modelo NM_004408.4(NP_004399.2)	Dominio	Desarrollo				Otras características
			Contacto visual†	Desarrollo del lenguaje†	Desarrollo motor†	Regresión†	
1	c.1195A>G, p.(Arg399Gly)	Medio	(-)	(-)	(-)	(-)	Mioclónia no epiléptica
2	c.709C>T, p.(Arg237Trp)	GTPasa	(+) (5 meses)	(-)	Control de la cabeza (5 meses)	(-)	Microcefalia
3	c.415_423del, p.(Gly139_Thr141del) GTPasa	GTPasa	(+) (4 meses)	(-)	Control de la cabeza (6 meses)	(-)	(-)
4‡	c.1943T>G, p.ág.(Met648Arg)	Enlace PH-GED§ (+)	(+)	Pocas palabras (20 meses)	Control de la cabeza; sentarse; caminar (10 meses)	(+) (3 años)	Eventos no epilépticos de cianosis labial y breve movimiento tónico de ambos brazos, esclerosis hipocámpica en la resonancia magnética
5	c.194C>A, p.ág.(Thr65Asn)	GTPasa	(+) (4 meses)	(-)	Control de la cabeza; sentado (1 año y 4 meses)	(-)	Movimiento involuntario del globo ocular
6	c.632A>T, p.ág.(Asp211Val)	GTPasa	(+)	Pocas palabras	Control de la cabeza (8 meses); sentarse; caminar (2 años)	(-)	Quiste de fisura coroidea derecha (3 cm) en resonancia magnética

*Se demostró que todas las variantes aparecieron de novo.
†Edad de adquisición de los hitos del desarrollo.
‡El paciente 4 tuvo un desarrollo normal hasta los 36 meses de edad.
§El enlazador PH-GED se refiere a la región de enlace entre el dominio PH y GED.
(+), presente; (-), ausente; GED, dominio efector de GTPasa; PH, homología de pleckstrina.

La edad media de inicio de las convulsiones fue de 3,7 meses (RIC=3–6,5 meses) y la duración media de la epilepsia fue de 3,5 años (RIC=1,5–7,1 años). Los seis pacientes comenzaron a tener convulsiones a la edad de 2 a 7 meses, excepto el Paciente 6, que comenzó a tener convulsiones a la edad de 7,6 años.

Tres pacientes presentaban encefalopatía epiléptica y del desarrollo (EED; dos de ellos con síndrome de espasmo epiléptico infantil y uno con EED infantil temprana). Estos pacientes presentaban convulsiones tónicas o espasmos epilépticos. Los otros tres pacientes presentaban epilepsia focal. Las convulsiones focales incluyeron convulsiones clónicas focales, convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales y convulsiones de inicio focal con deterioro conciencia.

Encefalopatía epiléptica y del desarrollo

En los pacientes 1, 2 y 5 se observaron manifestaciones típicas de la DEE. Todos los pacientes con DEE tenían epilepsia resistente a fármacos y discapacidades intelectuales graves. Ninguno de ellos podía caminar ni hablar (tabla 2).

El paciente 1, que tuvo espasmos epilépticos a la edad de 7 meses, logró estar libre de convulsiones a los 2 años de edad con prednisona (PD) en dosis altas (hasta 60 mg/kg en tres dosis divididas) de acuerdo con el protocolo de tratamiento del Severance Children's Hospital.²² Sin embargo, sus convulsiones recurrieron a los 5 años de edad y fueron refractarias al ácido valproico, levetiracetam, rufinamida, vigabatrina, clobazam, topiramato y fenobarbital. El paciente 1 no podía hacer contacto visual ni controlar su cabeza. El paciente 2 comenzó a tener espasmos epilépticos a la edad de 3 meses. La vigabatrina, el clobazam y la zonisamida fueron ineficaces. Recibió una dieta Atkins modificada a la edad de 1,3 años. Hubo cierta respuesta a la terapia KD, con una reducción de las convulsiones de <50% y una mejor función cognitiva. El paciente 2 sufrió un paro del desarrollo en torno al inicio de las convulsiones a los 5 meses de edad y era capaz de controlar la cabeza y establecer contacto visual. El paciente 5 empezó a tener espasmos epilépticos a los 3 meses de edad y posteriormente tuvo convulsiones tónicas. Sus convulsiones no se controlaron con vigabatrina, ácido valproico y rufinamida, mientras que la PD en dosis altas además de lamotrigina dio lugar a una reducción de las convulsiones de <50%. El paciente 5 podía sentarse con apoyo desde los 1,4 años de edad, pero no podía caminar ni hablar. Se encontró trastorno del movimiento en dos pacientes (33,3%). Pacientes 1 y 5

Tuvieron mioclónias no epilépticas recurrentes y movimientos oculares involuntarios episódicos, respectivamente.

Todos los pacientes presentaron hallazgos normales en la resonancia magnética, excepto el Paciente 2, que presentó hallazgos normales en las neuroimágenes iniciales a la edad de 11 meses, pero desarrolló una pérdida difusa de sustancia blanca con adelgazamiento del cuerpo calloso a la edad de 23 meses.

Los pacientes con DEE mostraron patrones de hipersarritmia al inicio de las convulsiones (pacientes 2 y 5) o descargas epileptiformes dominantes posteriores con enteldecimiento focal (paciente 1) antes de los 12 meses de edad (rango = 2,9-10,7 meses). Los patrones de EEG evolucionaron rápidamente después de los 12 meses y mostraron picos y ondas lentos generalizados y actividades rápidas paroxísticas generalizadas (rango = 12,7-18,9 meses).

Epilepsia focal

Se observaron manifestaciones atípicas de epilepsia focal en los pacientes 3, 4 y 6. El paciente 4 tuvo convulsiones refractarias a pesar del tratamiento con lamotrigina, ácido valproico y levetiracetam, pero los pacientes 3 y 6 lograron la cesación de las convulsiones con un único ASM. A diferencia de los pacientes con un fenotipo típico de DEE, estos tres pacientes mostraron mejores resultados del desarrollo neurológico. Dos podían caminar y estos dos podían decir algunas palabras. Ningún paciente tenía ataxia u otro trastorno del movimiento hiperkinético, como distonía, coreoatetosis o temblores.

Los pacientes generalmente presentaban hallazgos normales en la resonancia magnética, pero un paciente (Paciente 4) que tenía un estado epiléptico febril mostró esclerosis del hipocampo izquierdo a los 6 años de edad. Los pacientes con manifestaciones atípicas de epilepsia focal demostraron anomalías focales más leves sobre un fondo lento. Se observó un enteldecimiento focal poco frecuente en el área frontotemporal izquierda (Paciente 4), picos focales poco frecuentes en el área frontopolar izquierda (Paciente 6) o descargas epileptiformes interictales y enteldecimiento focal en el cuadrante posterior (Paciente 3) (tabla suplementaria en línea S1).

Variantes comunes y una variante nueva en el gen DNM1

En nuestro estudio, se observaron seis variantes heterocigóticas de novo independientes en el gen DNM1. Todas eran variantes sin sentido, excepto una variante de delección en el marco de lectura (Paciente 3). Cinco eran

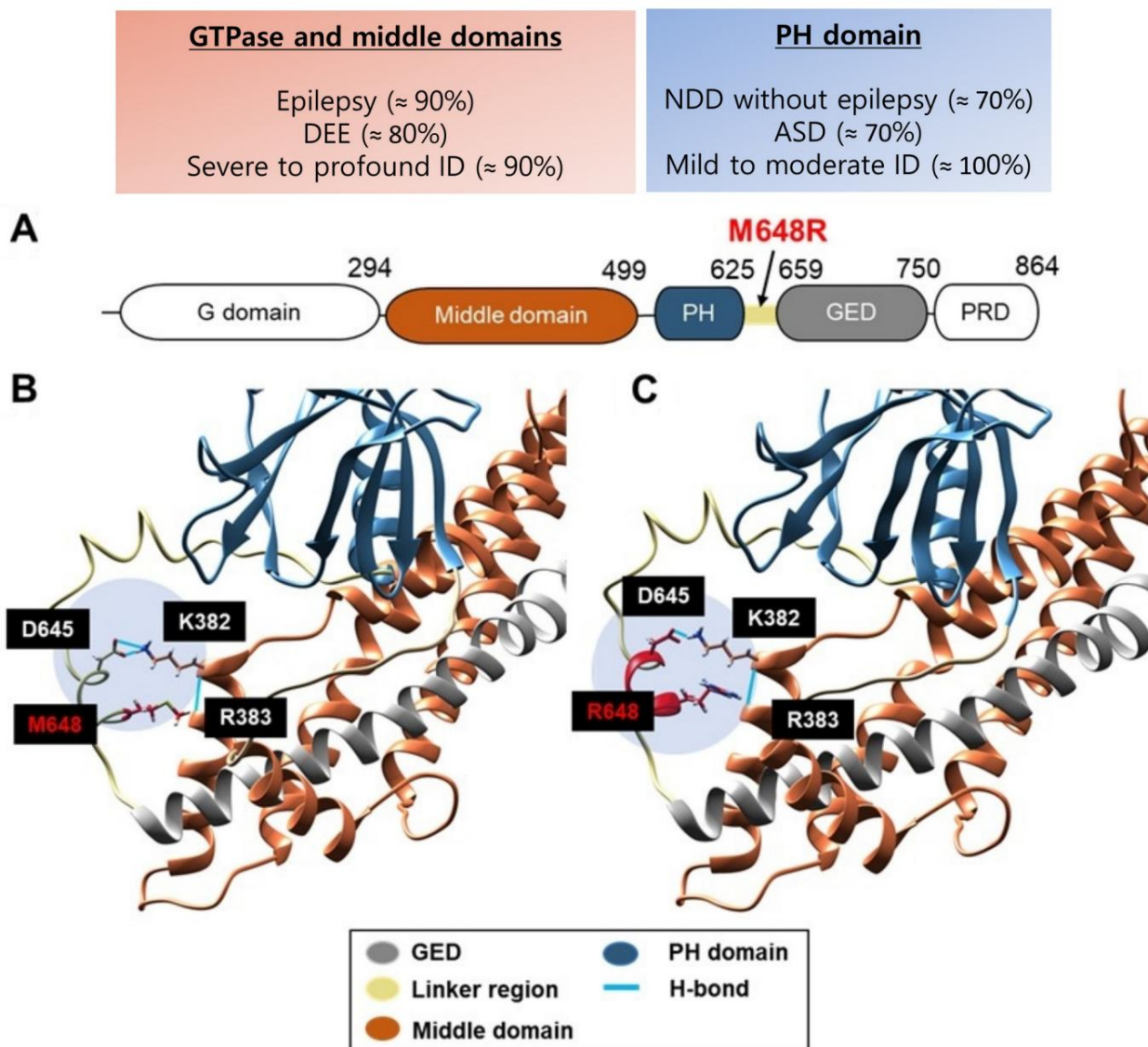


Figura 1 Cambios estructurales en la proteína DNM1 por la variante M648R. (A) Arquitectura de dominios de la proteína DNM1 humana. Estructuras de (B) la DNM1 de tipo salvaje y (C) la DNM1 mutante. ASD, trastorno del espectro autista; DEE, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; DNM1, dinamina-1; GED, dominio efector de la GTPasa; ID, discapacidad intelectual; NDD, trastorno del desarrollo neurológico; PH, homología con pleckstrina; PRD, dominio rico en prolina.

Variantes patogénicas conocidas. Cuatro variantes patogénicas se presentaron en el dominio GTPasa (p.Thr65Asn, p.Gly139_Thr141del, p.As-p211Val) (Pacientes 1, 2, 5 y 6), mientras que un paciente presentó una variante p.Ar-g399Gly en el dominio medio (Paciente 3). Los pacientes con variantes ubicadas en el dominio GTPasa o medio mostraron en su mayoría manifestaciones típicas caracterizadas como DEE (Pacientes 1, 2 y 5).

Se observó una nueva variante (p.Met648Arg) (Paciente 4). Cabe destacar que esta variante afectó a una región ubicada en el sitio de enlace adyacente al dominio PH, fuera de los dominios GTPasa y medio (figura 1, tabla 2). Las variantes ubicadas en el sitio de enlace no se han informado previamente. Este paciente mostró manifestaciones atípicas de epilepsia focal. Presentó epilepsia focal refractaria de inicio infantil y estado epiléptico que no respondió a los ASM. Su resonancia magnética a la edad de 6 años mostró esclerosis hipocampal. Su EEG mostró descargas epileptiformes focales.

Tuvo un desarrollo normal hasta los 3 años, cuando desarrolló un estado epiléptico febril. Aunque su desarrollo neurológico se revirtió después, todavía podía caminar y pronunciar algunas palabras.

El mutante p.Met648Arg DNM1 desestabiliza el complejo oligomérico de DNM1

El modelado de p.Met648Arg (figura 1A) reveló una lámina beta corta que alteró ligeramente la posición de D645. Esta alteración resultó en la pérdida de uno de los dos enlaces de hidrógeno entre D645 en el sitio de enlace y K382 en el dominio medio (figura 1B,C).^{23–26} La energía de unión de la interfaz fue de -286,62 kcal/mol para la proteína DNM1 mutante.

A modo de comparación, se realizó el modelado de un tipo salvaje y un mutante conocido (c.1075G>A, p.Gly359Ala) DNM1.9 La p.Gly359Ala es una variante patogénica bien conocida que se identificó de forma recurrente en 3 de 20 pacientes con encefalopatía DNM1.7 Esta variante afecta al dominio medio e interfiere con la oligomerización.²⁷ En el modelo de tipo salvaje, G359 formó dos enlaces H con I344 y A363 (figura suplementaria en línea S2A), pero en el modelo de la variante p.Gly359Ala, se observó una pérdida de uno de los dos enlaces H (pérdida del enlace H con I344) (figura suplementaria en línea S2B). Debido a la pérdida del enlace H, la energía de unión de la interfaz disminuyó de -305,80 kcal/mol²⁸ a -305,80 kcal/mol².

mol para la proteína DNM1 de tipo salvaje a $-269,79$ kcal/mol para la proteína mutante p.Gly359Ala.

Se observó una pérdida similar de un enlace de H y un debilitamiento de la energía de unión a la interfaz en los modelos variantes p.Met648Arg y p.Gly359Ala, pero se observó una reducción menor de la energía de unión a la interfaz en el modelo variante p.Met648Arg en comparación con el modelo p.Gly359Ala.

Estos hallazgos sugirieron que la alteración resultante en los enlaces de H entre el sitio de enlace y el dominio medio podría afectar la función de oligomerización del dominio medio, aunque la variante p.Met648Arg no estaba localizada en el dominio medio.

La oligomerización débil de la proteína DNM1 puede causar un complejo oligomérico relativamente inestable de DNM1.

Revisión de la literatura y correlación genotipo-fenotipo

Trece artículos sobre los genotipos y fenotipos de DNM1

Se identificaron y evaluaron críticamente los casos de encefalopatía, incluido nuestro análisis. Todos fueron de alta calidad. Se evaluó un total de 55 pacientes, incluidos nuestros 6 pacientes (tablas suplementarias en línea S2-S4).

De los 55 pacientes, 34 eran hombres (61,8%) y 21 eran mujeres (38,2%), con una mediana de edad en el momento de la inclusión en el estudio de 6,0 años (RIC=2,7-10,4). Cincuenta pacientes (90,9%) tenían epilepsia, mientras que cinco pacientes (9,1%) tenían trastornos del neurodesarrollo sin epilepsia. El fenotipo más común fue la DEE (41/55, 75,0%).

El sitio más comúnmente afectado fue el dominio GTPasa (31/55, 56,4%), seguido por el dominio medio (21/55, 38,2%).

Fuera de la GTPasa y el dominio medio, el dominio PH y las áreas de enlace adyacentes rara vez se vieron afectados (3/55, 5,6%).

Los pacientes con variantes en los dominios GTPasa o intermedios

tenían más probabilidades de tener epilepsia, DEE y discapacidad intelectual grave. Los pacientes con variantes en el dominio PH y áreas de enlace adyacentes tenían más probabilidades de tener NDD sin epilepsia ($\approx 70\%$), TEA ($\approx 70\%$) y discapacidad intelectual leve a moderada ($\approx 100\%$) (figura 1).

Entre los tres pacientes que tenían variantes fuera de la GTPasa o del dominio medio, dos pacientes tenían variantes en el dominio PH, mientras que un paciente (nuestro Paciente 4) tenía una variante en la región de enlace PH-GED. Las variantes ubicadas en el sitio de enlace no se habían informado previamente. Se lo podía distinguir de los otros dos pacientes porque tenía epilepsia, mientras que los otros dos no. Sus convulsiones se caracterizaban por estado epiléptico y epilepsia focal, que se distinguían de la DEE que mostraban los otros pacientes con GTPasa o dominios medios afectados.

Los fenotipos parecen diferir dependiendo de los dominios afectados.

Los detalles se resumen en la figura 1 y la tabla 3.

DISCUSIÓN

Este estudio agrega a la literatura informes de seis pacientes recientemente diagnosticados con encefalopatía DNM1, ampliando los fenotipos y genotipos conocidos de la encefalopatía relacionada con DNM1.

Los fenotipos de estos seis pacientes eran heterogéneos y nuestras investigaciones sugieren que las variantes de novo en DNM1 podrían causar trastornos complejos del neurodesarrollo, DEE y epilepsia focal.

La epilepsia es el fenotipo más importante de la encefalopatía DNM1.

Artículo de revisión que describe a 30 pacientes con DNM1

Se informó que se produjeron convulsiones en 28 pacientes.²⁹

Nuestro estudio amplía aún más el grupo disponible de pacientes (n = 55), entre los cuales el 90,9% tenía epilepsia. La mayoría de los pacientes (70,5%) presentaron espasmos epilépticos y casi todos desarrollaron posteriormente múltiples tipos de convulsiones: convulsiones mioclónicas, 33,3%; convulsiones tónico-clónicas generalizadas, 31,3%; convulsiones tónicas, 27,3%.

Las convulsiones focales fueron del 27,1%, las convulsiones de ausencia del 25%, las convulsiones atónicas del 18,8% y las convulsiones clónicas del 4,2% (tabla suplementaria en línea S4). El fenotipo más común (66,7%) fue la encefalopatía epiléptica de inicio infantil, que a menudo evoluciona al síndrome de Lennox-Gastaut.⁷ En general, el 70,9% de los pacientes desarrollaron epilepsia refractaria con el tiempo. Las variantes que involucraban la GTPasa o el dominio medio se encontraron con mayor frecuencia en pacientes con fenotipos graves.²⁹

Ocho pacientes tuvieron convulsiones bien controladas. Los ASM efectivos fueron fenobarbital (n = 2, 28,6%), lamotrigina (n = 2, 28,6%), esteroides (n = 2, 28,6%), ácido valproico (n = 1, 14,3%) y leveti-racetam (n = 1, 14,3%). Dos pacientes (22,2%) dejaron de tener convulsiones después de la terapia con KD, y otros dos pacientes (22,2%) mostraron cierta mejoría con la terapia con KD. Sin embargo, estos ASM fueron ineficaces en otros pacientes con variantes de DNM1, lo que probablemente refleja la gravedad de la enfermedad en lugar de la eficacia de medicamentos particulares.

Motta et al²⁹ demostraron que el fondo lento, las descargas epilépticas multifocales y las puntas y ondas lentas son características electroencefalográficas comunes con o sin un patrón de hipsarritmia. A partir de nuestras observaciones, postulamos que la evolución electroencefalográfica a puntas y ondas lentas generalizadas y actividades rápidas paroxísticas generalizadas a una edad temprana podrían ser características importantes de los pacientes con un fenotipo típico de encefalopatía DNM1. Dos de cada tres de nuestros pacientes con un fenotipo típico tenían neuroimagen normal, mientras que el Paciente 2 tenía pérdida difusa de sustancia blanca, adelgazamiento del cuerpo caloso y ventriculomegalia a la edad de 23 meses. Se desconoce si estas anomalías representan específicamente una encefalopatía relacionada con DNM1. De manera similar, un estudio previo informó atrofia cerebral no específica en el 25% de los pacientes.²⁹

Las variantes patógenas del gen DNM1 alteran la invaginación de las vesículas sinápticas recubiertas de clatrina e interrumpen la fisión de las vesículas sinápticas, normalmente a través de un efecto dominante negativo en la función de la proteína DNM1, lo que da lugar a una disfunción del reciclado de vesículas. La epileptogénesis también suele ser ³⁰causada por una disfunción de la sinapsis.⁷ Debido a la disfunción en la formación sináptica causada por las variantes patógenas del gen DNM1, también se podrían anticipar otras comorbilidades neurocognitivas. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio tenían discapacidades intelectuales graves o retraso en el desarrollo y no eran ambulatorios ni verbales. Además, se produjeron hipotonía, espasticidad, trastorno del movimiento, nistagmo, microcefalia y alteración visual en más del 10% de los pacientes.

Hasta la fecha, hay al menos 10 casos reportados de pacientes que muestran fenotipos que difieren de las manifestaciones típicas de DEE.^{7 10 11 31} von Spiczak et al⁷ describieron tres casos de pacientes con DNM1 Variantes patogénicas que afectan a la GTPasa o al dominio medio con presentación atípica: una paciente no tuvo convulsiones con EEG normal, pero un retraso profundo del desarrollo; una no tuvo convulsiones, pero sí mioclonías multifocales no epilépticas y un retraso profundo del desarrollo, y una tuvo un desarrollo normal hasta los 4,5 años de edad, cuando desarrolló el síndrome de epilepsia relacionada con la infección febril (FIRES). Choi et al¹⁰ informaron de un fenotipo más leve en una niña de 4 años con una variante en el dominio GTPasa, que tenía epilepsia autolimitada y un retraso del desarrollo no grave.

También se ha observado la ausencia de epilepsia en otros casos notificados con variantes que afectan el dominio medio o PH.^{11 31}

Se informó que dos pacientes tenían epilepsia generalizada con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, convulsiones mioclónicas o convulsiones de ausencia, con EEG que mostraban hallazgos normales o enlentecimiento de fondo no específico.⁷ En nuestro estudio, la paciente 6 tuvo un inicio tardío de convulsiones a los 7,6 años de edad. Esta paciente mostró anomalías leves en el EEG caracterizadas por un fondo lento y picos focales raros con resultados clínicos relativamente buenos. Su epilepsia se diagnosticaba fácilmente.

Tabla 3 Características clínicas de los pacientes con variantes de DNM1 en diferentes dominios

Variables	Dominios DNM1 implicados			Valor P†	Tamaño del efecto
	GTPasa (N=31), n (%)	Medio (N=21), n (%)	PH* (N=3), n (%)		
Género (N=55)					
Masculino	19 (61)	14 (67)	1 (33)	0,537	0,2
Femenino	12 (39)	7 (33)	2 (67)	0,537	
Edad en el momento de la inclusión en el estudio, años (N=51)	8,0 (3,2–14,5)	2,9 (2,0–5,8)	8,0 (8,0–9,1)	0,003	0,2
Fenotipos (N=55)					
Dee	24 (77)	17 (81)	0 (0)	0,008	0,4
Epilepsia focal	4 (13)	2 (10)	1 (33)		
Epilepsia generalizada	2 (7)	0 (0)	0 (0)		
NDDD‡	1 (3)	2 (10)	2 (67)		
Epilepsia (N=55)	30 (97)	19 (91)	1 (33)	0,001	0,5
Edad al inicio de la convulsión, meses (N=49)	6,0 (3,0–9,0)	2,0 (2,0–6,0)	5,0 (–)	0,027	0,12
Tipo de convulsión inicial (N=44)					
Espasmos epilépticos	22 (72)	10 (71)	0 (0)	0,295	0,2
Convulsiones tónicas	3 (10)	2 (14)	0 (0)	0,871	0,1
Convulsiones focales	2 (7)	1 (7)	1 (100)	0,006	0,5
Convulsiones mioclónicas	1 (3)	1 (7)	0 (0)	0,841	0,1
-----	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0,767	0,1
Convulsiones clónicas	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0,767	0,1
Tipo de convulsión posterior (N=48)					
Convulsiones tónicas	10 (33)	3 (18)	0 (0)	0,421	0,2
Convulsiones focales	8 (27)	4 (24)	1 (100)	0,246	0,2
Convulsiones mioclónicas	8 (27)	8 (47)	0 (0)	0,281	0,2
-----	13 (43)	2 (12)	0 (0)	0,064	0,3
Convulsiones clónicas	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0,535	0,2
Crisis de ausencia	12 (40)	0 (0)	0 (0)	0,008	0,4
Convulsiones atónicas	9 (30)	0 (0)	0 (0)	0,036	0,4
Estado epiléptico (N=28)					
Ausente	17 (81)	4 (67)	0 (0)	0,164	0,4
Presente	4 (19)	2 (33)	1 (100)		
Hallazgos físicos					
Hipotonía (N=51)	25 (89)	19 (91)	2 (100)	0,884	0,1
Espasticidad (N=55)	4 (13)	2 (10)	0 (0)	0,765	0,1
Trastorno del movimiento§ (N=55)	13 (42)	7 (33)	0 (0)	0,331	0,2
Microcefalia (N=55)	5 (16)	5 (24)	0 (0)	0,548	0,2
Dismorfismo (N=55)	2 (7)	0 (0)	2 (67)	<0,001	0,6
IVC (N=55)	2 (7)	10 (48)	0 (0)	0,001	0,5
Nistagmo (N=55)	1 (3)	3 (14)	0 (0)	0,284	0,2
Neuroimagen (N=48)					
Normal	15 (54)	9 (50)	1 (50)	0,971	<0,1
Atrofia cerebral	7 (25)	3 (17)	0 (0)	0,603	0,1
Ventriculos dilatados	2 (7)	3 (17)	0 (0)	0,520	0,2
Anormalidad del cuerpo calloso	1 (4)	5 (28)	0 (0)	0,046	0,4
Mielinización retardada	1 (4)	4 (22)	0 (0)	0,115	0,3
Esclerosis del hipocampo	1 (4)	0 (0)	1 (50)	0,003	0,5
Pérdida de volumen de la sustancia blanca	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0,427	0,2
Tronco encefálico pequeño	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0,427	0,2
Hipoplasia del lóbulo frontal	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0,427	0,2
Quiste aracnoideo	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0,694	0,1
Quiste de la bolsa de Blake	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0,427	0,2
Mega cisterna magna	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0,427	0,2
Quiste coroideo	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0,694	0,1
Resultado de la convulsión (N=47)					
Libre de convulsiones	4 (14)	4 (24)	0 (0)	0,628	0,1
Refractario	25 (86)	13 (77)	1 (100)		

Continuado

Correlaciones genotipo-fenotipo

Tabla 3 (continuación)

Variables	Dominios DNM1 implicados			Valor P†	Tamaño del efecto
	GTPasa (N=31), n (%)	Medio (N=21), n (%)	PH* (N=3), n (%)		
Discapacidad intelectual (N=53)					
Grave-profundo	26 (90)	20 (95)	0 (0)	<0,001	0,6
Leve-moderada	3 (10)	1 (5)	3 (100)		
Retraso del desarrollo antes del inicio de las convulsiones (N=17)	8 (67)	1 (25)	0 (0)	0,193	0,4
Estado funcional (N=53)					
Ambulatorio	10 (35)	1 (5)	3 (100)	0,001	0,5
Verbal	3 (10)	1 (5)	3 (100)	<0,001	0,6
Trastorno del espectro autista (N=55)	2 (7)	0 (0)	2 (67)	<0,001	0,6
Dificultades de conducta (N=55)	2 (7)	1 (5)	2 (67)	0,002	0,5

Los datos representan números (%) o medianas (RIC). Los valores P con diferencia estadísticamente significativa se muestran en negrita.

*Esto se refiere a individuos con variantes de DMN1 en el dominio PH y sitios de enlace interdominio adyacentes. Se incluyó nuestro caso con una variante patogénica que afectaba el sitio de enlace.

†Se utilizó la corrección de Bonferroni para ajustar los valores p.

‡NDD se refiere a aquellas personas con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual u otros trastornos del desarrollo neurológico sin epilepsia.

§Los trastornos del movimiento incluyen mioclonías no epilépticas, coreoatetosis, temblor, distonía y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos.

¶Las anomalías del cuerpo calloso incluyen adelgazamiento, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso.

CVI, deterioro visual cerebral; DEE, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; DNM1, dinamina-1; GED, dominio efector de la GTPasa; GTC, convulsiones tónico-clónicas generalizadas; NDD, trastorno del desarrollo neurológico; PH, homología de pleckstrina.

controlada con un único ASM (es decir, valproato) y ha estado libre de convulsiones durante 3 años con solo un retraso moderado en el desarrollo.

También informamos de una nueva variante heterocigótica de novo (p.Me-t648Arg) en DNM1. Esta es la primera variante patogénica informada en la región de enlace PH-GED (base de datos ClinVar). El fenotipo de este paciente (Paciente 4) fue muy diferente del observado en otros casos informados previamente. Presentó un fenotipo relativamente leve caracterizado por epilepsia focal de inicio infantil, que difería de los casos típicos informados previamente que presentaban DEE y retraso profundo del desarrollo. Mostró un desarrollo normal hasta la edad de 4 años cuando desarrolló estado epiléptico febril y posterior regresión del desarrollo. Este hallazgo sugiere que puede haber otros pacientes con DNM1 que presenten estado epiléptico. A diferencia del paciente descrito por von Spiczak et al, nuestro paciente no cumplió con los criterios clínicos para FIRES.⁷

Nuestra revisión de casos informados previamente encontró que la variante más común fue p.Arg237Trp ubicada en el dominio GTPasa, similar a von Spiczak et al. Diez de 55 (18,2%) pacientes, incluido nuestro Paciente 2, tenían esta variante y mostraron fenotipos más homogéneos que los asociados con otras variantes (p = 0,050). Los 10 pacientes con esta variante presentaron un fenotipo típico de DEE caracterizado por epilepsia resistente a fármacos y discapacidad intelectual de severa a profunda. Las convulsiones iniciales fueron espasmos epilépticos y los tipos de convulsiones posteriores fueron convulsiones tónico-clónicas generalizadas en el 80% de los pacientes. La atrofia cortical en la resonancia magnética y los trastornos del movimiento se presentaron con frecuencia. Los 10 pacientes tenían hipotonía.

Como se describe en la literatura anterior,⁷ encontramos que todas las variantes de DNM1 en pacientes con un fenotipo típico (es decir, DEE) se agruparon dentro de los dos dominios funcionales principales de la proteína DNM1: la GTPasa y los dominios medios (p = 0,008) (tabla 3).

Sin embargo, las variantes en cada dominio se asociaron con características distintivas. Se informaron convulsiones de ausencia (p = 0,008) y atónicas (p = 0,036) para pacientes con variantes del dominio GTPasa, pero no para pacientes con variantes en otros dominios. Los pacientes con variantes en el dominio medio eran más jóvenes al inicio de las convulsiones (p = 0,003) y tenían más probabilidades de tener un deterioro visual cerebral (p = 0,001) o anomalías del cuerpo calloso (p = 0,046). Los pacientes con variantes en el dominio PH o la región de enlace PH-GED tuvieron convulsiones menos graves.

discapacidad intelectual (p<0,001) y niveles funcionales más elevados (p=0,001), pero tendían a mostrar dismorfia, características autistas y problemas de conducta. Se prevé que las variantes de DNM1 en diferentes lugares alteren la fisión de vesículas sinápticas en diferentes etapas.⁷

Por lo tanto, postulamos que las variantes en diferentes dominios pueden conducir a diferentes fenotipos de encefalopatía relacionada con DNM1 debido a diferentes mecanismos de interrupción de DNM1.

La discapacidad visual cerebral (DVC) es un amplio espectro de disfunción del procesamiento visual, no atribuible a defectos de la vía visual anterior o a una disfunción ocular potencialmente coexistente.^{1 32}

John et al. indicaron que la discapacidad visual era más común en aquellos con variantes del ciclo de vesículas sinápticas (SVC) que en aquellos con variantes sin SVC (29% frente a 21%, p = 0,005).¹ Se informó en todos los trastornos de

endocitosis, particularmente en aquellos con DNM1, CLTC.

y mutaciones RAB11A.1 De acuerdo con nuestra revisión, se informó IVC en el 21,8 % de los pacientes con mutación DNM1. En comparación con la DEE relacionada con otras mutaciones genéticas, su tasa de incidencia fue del 29,3 % en la DEE relacionada con SCN8A33 y del 38 % en la DEE relacionada con KCNQ2.³⁴

mientras que en el trastorno por deficiencia de CDKL5 fue de al menos el 80%.³⁵

Sin embargo, identificar con precisión la DVC en niños con deterioro complejo del desarrollo neurológico sigue siendo un gran desafío.³²

Investigaciones futuras específicamente sobre fenotipos visuales en DNM1-Se necesita un trastorno relacionado para confirmar nuestras observaciones.

Intentamos utilizar el análisis estadístico después de nuestra búsqueda bibliográfica exhaustiva y extensa para evaluar las asociaciones entre diferentes variables y fenotipos o resultados.

Sin embargo, nuestros análisis aún estaban limitados por el pequeño tamaño de las muestras. Además, la naturaleza retrospectiva de este estudio limitó nuestra capacidad para analizar hallazgos neurológicos clínicos o comorbilidades específicas asociadas. También es importante señalar que nuestros hallazgos se basaron en datos de modelos y una revisión retrospectiva de casos informados previamente, en lugar de evidencia experimental.

Aun así, esperamos que este estudio proporcione conocimientos importantes sobre los mecanismos de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

El trastorno relacionado con DNM1 es una enfermedad de reciente aparición relacionada con la fisión de vesículas sinápticas, con datos publicados limitados sobre las características de la enfermedad. Nuestro estudio amplía el genotipo y el fenotipo conocidos.

espectro de la enfermedad. Documentamos fenotipos similares de DEE resistente a fármacos en la mayoría de los pacientes con encefalopatía relacionada con DNM1, además de fenotipos atípicos con inicio tardío de convulsiones o epilepsia focal y mejores resultados en el desarrollo neurológico. Las variantes que afectan a diferentes dominios de DNM1 podrían causar una fisión defectuosa de vesículas sinápticas en diferentes etapas, lo que da como resultado un espectro de fenotipos de encefalopatía DNM1.

Se requieren más estudios para respaldar nuestras observaciones y confirmar estas predicciones.

Twitter Se Hee Kim @she33435@gmail.com

Colaboradores JK: Curación de datos. L-YT: Metodología, curación de datos, análisis formal, visualización, redacción: borrador original, revisión y edición. BS, DN y HYK: Visualización y redacción. SSK: Redacción: revisión y edición. H-CK, JSL y HDK: Supervisión y edición. SHK: Garante. Conceptualización, metodología, validación, supervisión (dirección) y redacción: revisión y edición. Todos los autores revisaron los resultados y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiación Este estudio fue financiado por el Programa de Investigación de Ciencias Básicas del Hospital Severance de la Universidad de Yonsei a través de la Fundación Nacional de Investigación de Corea (NRF), financiado por el Ministerio de Educación NRF-2022R1A2C1012522; una subvención del Proyecto de I+D de Tecnología Sanitaria de Corea a través del Instituto de Desarrollo de la Industria Sanitaria de Corea, financiado por el Ministerio de Salud y Bienestar de la República de Corea, número de subvención HI21C1659; y el Premio de Ciencia en Equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Yonsei 6-2021-0007.

Intereses en conflicto Ninguno declarado.

Aprobación ética Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional (IRB) del Severance Children's Hospital (IRB 4-2022-1089).

Procedencia y revisión por pares No encargado; revisado por pares externos.

Declaración de disponibilidad de datos Los datos están disponibles previa solicitud razonable. Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles a través del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Material complementario Este contenido ha sido proporcionado por el autor o los autores. No ha sido revisado por BMJ Publishing Group Limited (BMJ) y es posible que no haya sido revisado por pares. Las opiniones o recomendaciones discutidas son únicamente las del autor o los autores y no están respaldadas por BMJ. BMJ rechaza toda responsabilidad que surja de cualquier confianza depositada en el contenido. Cuando el contenido incluye material traducido, BMJ no garantiza la precisión y confiabilidad de las traducciones (incluidas, entre otras, las regulaciones locales, las pautas clínicas, la terminología, los nombres de los medicamentos y las dosis de los medicamentos) y no es responsable de ningún error u omisión que surja de la traducción y la adaptación o de otro modo.

Identificadores de ORCID

Lip-Yuen Teng <http://orcid.org/0000-0002-1989-4193>

Pronto Sung Kwon <http://orcid.org/0000-0002-7000-9284>

Se Hee Kim <http://orcid.org/0000-0002-1989-4193>

REFERENCIAS

- John A, Ng-Cordell E, Hanna N, et al. El espectro del neurodesarrollo sináptico. Trastornos del ciclo vesicular. *J Neurochem* 2021;157:208–28.
- van der Bleek AM, Meyerowitz EM. Proteína similar a la dinamina codificada por el gen shibre de *Drosophila* asociado con el tráfico vesicular. *Nature* 1991;351:411–4.
- Chen MS, Obar RA, Schroeder CC, et al. Múltiples formas de dinamina están codificadas por shibre, un gen de *Drosophila* involucrado en la endocitosis. *Nature* 1991;351:583–6.
- Newman-Smith ED, Shurland DL, van der Bleek AM. Asignación del dinamin-1 Gen (Dnm1) en el cromosoma humano 9q34 mediante hibridación in situ con fluorescencia y análisis de híbridos de células somáticas. *Genómica* 1997;41:286–9.
- Chappie JS, Dyda F. Construcción de una máquina de fisión: perspectivas estructurales sobre el ensamblaje y la activación de la dinamina. *J Cell Sci* 2013;126(Pt 13):2773–84.
- Ferguson SM, De Camilli P. Dynamín, una GTPasa que remodela la membrana. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:75–88. 7 von Spiczak
- S, Helbig KL, Shinde DN, et al. Encefalopatía Dnm1: una nueva enfermedad de fisión de vesículas. *Neurología* 2017;89:385–94.
- Consortio Epi4K, Allen AS. Mutaciones de novo en encefalopatías epilépticas. *Nature* 2013;501:217–21.
- Consortio EuroEPINOMICS-RES; Proyecto Genoma/Fenómeno de la Epilepsia; Epi4K Consortium. Las mutaciones de novo en genes de transmisión sináptica, incluido el gen Dnm1, causan encefalopatías epilépticas. *Am J Hum Genet* 2014.
- Choi E, Dale B, RamachandranNair R, et al. Variante patógena del gen Dnm1 que se presenta con un fenotipo de desarrollo neurológico inusualmente no grave: informe de un caso. *Neurol Genet* 2021;7:e618.
- Brereton E, Fassi E, Araujo GC, et al. Las mutaciones en el dominio pH de Dnm1 son asociado con un fenotipo no epiléptico caracterizado por retraso del desarrollo y anomalías neuroconductuales. *Mol Genet Genomic Med* 2018;6:294–300.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Estándares y pautas para la interpretación de variantes de secuencia: una recomendación de consenso conjunta del Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica y la Asociación de Patología Molecular. *Genética en Medicina* 2015;17:405–24.
- Kim SH, Kim B, Lee JS, et al. Secuenciación clínica del exoma de probandos únicamente para discapacidades del desarrollo neurológico. *Neurología pediátrica* 2019;99:47–54.
- Rim JH, Kim SH, Hwang IS, et al. Estrategia eficiente para el diagnóstico molecular de Epilepsia de inicio temprano intratable mediante secuenciación genética dirigida. *BMC Med Genomics* 2018;11:6.
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. Las pautas CARE: informes de casos clínicos basados en el consenso Desarrollo de pautas. *Glob Adv Health Med* 2013;2:38–43.
- Yang KL, Lu CC, Sun Y, et al. ¿Qué hay de la calidad de los informes de casos en el campo de la enfermería? *World J Clin Cases* 2019;7:3505–16.
- Noticias de sociología médica. Criterios del grupo de sociología médica de la BSA para la evaluación de artículos de investigación cualitativos. 1996. Disponible en: <https://www.britisoc.org.uk/resource-library/resource-view/?id=150&searchText=&searchDateFrom=&searchDateTo=&categoria de búsqueda=&medios de búsqueda=>
- Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Predicción de la estructura de proteínas de alta precisión con alphafold. *Nature* 2021;596:583–9.
- Yuan S, Chan HCS, Hu Z. Uso de Pymol como plataforma para el diseño computacional de fármacos. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* 2017;7:1–10.
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, et al. UCSF Chimera: un sistema de visualización para la investigación y el análisis exploratorios. *J Comput Chem* 2004;25:1605–12.
- Yan Y, Zhang D, Zhou P, et al. HDock: un servidor web para la interrelación proteína-proteína y Acoplamiento proteína-ADN/ARN basado en una estrategia híbrida. *Res. de ácidos nucleicos* 2017;45:W365–73.
- Ko A, Youn SE, Chung HJ, et al. Vigabatrina y dosis altas Terapia con prednisolona para pacientes con síndrome de West. *Epilepsy Res* 2018;145:S0920-1211(18)30248-1:127–33..
- Song BD, Yasar D, Schmid SL. Un mutante incompetente para el ensamblaje establece un Requerimientos para el autoensamblaje de dinamina en la endocitosis mediada por clatrina in vivo. *Mol Biol Cell* 2004;15:2243–52.
- Zhang P, Hinshaw JE. Reconstrucción tridimensional de la dinamina en estado constreñido. *Nat Cell Biol* 2001;3:922–6.
- Chen YJ, Zhang P, Egelman EH, et al. La región del tallo de la dinamina impulsa la constricción de los tubos de dinamina. *Nat Struct Mol Biol* 2004;11:574–5.
- Sever S, Koch J, Newmyer S, et al. Conexión física y funcional entre la auxilina y dinamina durante la endocitosis. *EMBO J* 2006;25:4163–74.
- Dhindsa RS, Bradrick SS, Yao X, et al. Las mutaciones que provocan encefalopatía epiléptica en Dnm1 afectan la endocitosis de vesículas sinápticas. *Neurol Genet* 2015;1:e4.
- Reubold TF, Faelber K, Plattner N, et al. Estructura cristalina del tetrámero de dinamina. *Naturaleza* 2015;525:404–8.
- Motta M, Consentino MC, Fontana A, et al. Gen Dnm1 y sus fenotipos epilépticos relacionados. *Journal of Pediatric Neurology* 2021.
- Yigit G, Sheffer R, Daana M, et al. Las variantes de pérdida de función en Dnm1 causan una forma específica de encefalopatía epiléptica y del desarrollo solo en estado bialélico. *J Med Genet* 2022;59:549–53.
- Parthasarathy S, Ruggiero SM, Gelot A, et al. Una variante recurrente del sitio de empalme de novo que afecta al exón 10A de Dnm1 causa encefalopatía epiléptica y del desarrollo a través de un mecanismo dominante negativo. *Am J Hum Genet* 2022;109:2253–69.
- Sakki HEA, Dale NJ, Sargent J, et al. ¿Existe consenso a la hora de definir la infancia? ¿Deterioro visual cerebral? Una revisión sistemática de terminología y definiciones. *Br J Ophthalmol* 2018;102:424–32.
- Johannessen KM, Liu Y, Koko M, et al. Correlaciones genotipo-fenotipo en Los trastornos relacionados con SCN8A revelan implicaciones pronósticas y terapéuticas. *Cerebro* 2022;145:2991–3009.
- Berg AT, Mahida S, Poduri A. KCNQ2-DEE: ¿encefalopatía epiléptica o del desarrollo? *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:666–76.
- Quintilliani M, Ricci D, Petrianni M, et al. Deterioro visual cortical en el trastorno por deficiencia de CDKL5. *Neurol frontal* 2021;12:805745.

INFORMACIÓN DE APOYO

Apéndice S1: Búsqueda bibliográfica

Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed y Google Scholar con los encabezados de tema "DNM1", "epilepsia", "encefalopatía" y "retraso del desarrollo" desde el inicio hasta agosto de 2022.

Se identificaron registros adicionales a partir de las referencias de los artículos recuperados.

Criterios de elegibilidad

Se buscaron todos los informes de casos, series de casos, estudios transversales o estudios de cohorte sobre los genotipos y fenotipos de la encefalopatía DNM1 escritos en idioma inglés. Se excluyeron los estudios realizados en animales; los artículos sin genotipos o fenotipos de la encefalopatía DNM1 claramente especificados; los artículos de revisión; los artículos que no estaban escritos en inglés; y aquellos sin texto completo accesible.

Medidas de resultados

Evaluamos las variantes de mutación de DNM1, los dominios de DNM1 afectados, el inicio de las convulsiones, los tipos de convulsiones, la evolución de las convulsiones y de la electrocardiografía, las imágenes neurológicas y los hallazgos físicos. También revisamos los resultados de las convulsiones, los resultados del desarrollo neurológico, incluida la discapacidad intelectual, y el estado funcional.

Recopilación de datos

Los artículos se identificaron en PubMed, Google Scholar y la lista de referencias de los artículos recuperados. Después de eliminar los duplicados, dos autores independientes examinaron y evaluaron los artículos de forma independiente para determinar su elegibilidad para el estudio y cualquier discrepancia se resolvió mediante discusión (Figura S1).

Evaluación de calidad

Se realizó una evaluación de calidad de los artículos identificados antes de su inclusión para su análisis.

Los informes de casos y las series de casos se evaluaron críticamente de acuerdo con las pautas CARE, y una calificación de calidad de ≥ 15 se consideró de alta calidad, 10,5-14,5 de calidad media y ≤ 10 de baja calidad.¹ Para los estudios transversales, se utilizó la herramienta de evaluación del Grupo de Sociología Médica de la Asociación Sociológica Británica (BSA). Los artículos con una puntuación de 6-7 se consideraron de alta calidad; 3-5 de calidad moderada; y 1-2 de calidad baja.² Para reducir la heterogeneidad entre los artículos, solo incluimos estudios de al menos calidad media para el análisis (Tabla S1).

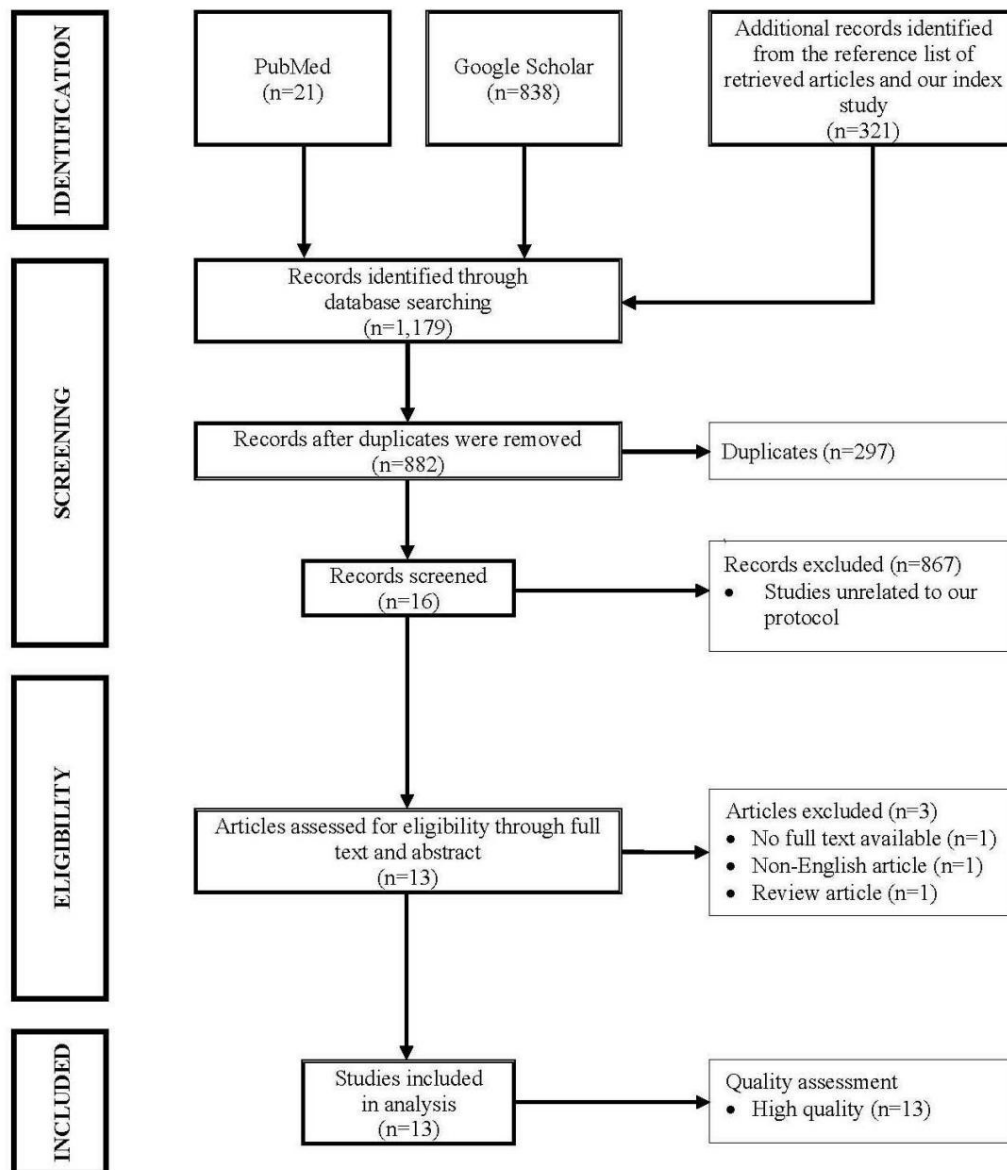


Figura S1: Diagrama de flujo de la búsqueda de literatura basada en las pautas PRISMA-IPD.

Abreviatura: PRISMA-IPD, elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis: datos de pacientes individuales.

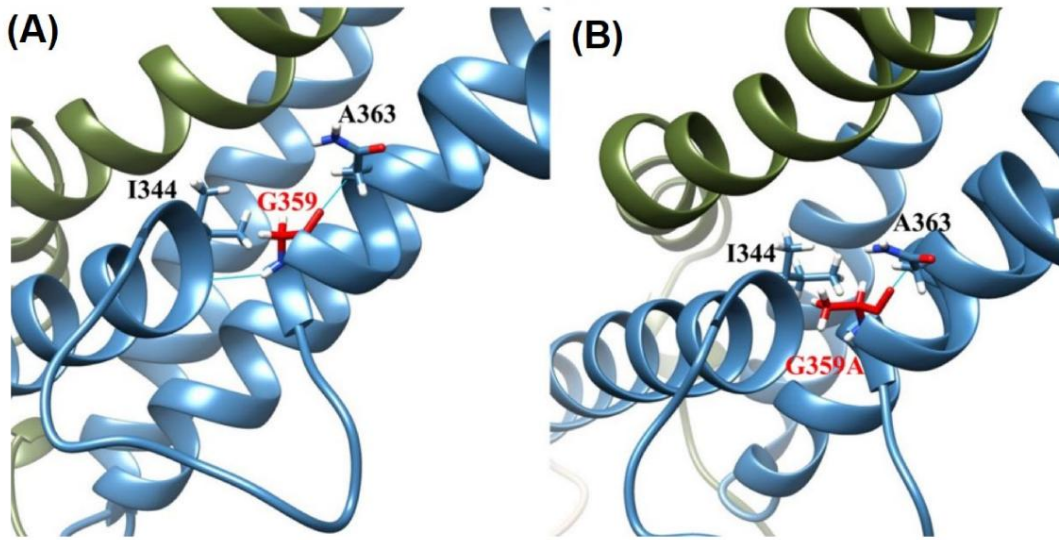


Figure S2. Predicted structures of p.Gly359Ala mutant.

(A) Predicted structure around WT G359. (B) Predicted structure around p.Gly359Ala mutant. H-bonds are indicated in cyan line.

Tabla S1: Resumen de los hallazgos electroencefalográficos de los pacientes de nuestra cohorte

Edad 6-12 meses	12-18 meses	18-24 meses	meses 2-4 años				4-6 años	6-8 años	8-10 años (-)
Paciente 1 SDBG	SDBG,								
		Ministerio de Educación y Ciencia	Ministerio de Educación y Ciencia	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	
				AGP	AGP	AGP	AGP	AGP	
Paciente 2 (-)							(-)	(-)	(-)
		Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,				
		Hipnosis,	Hipnosis,	AGP	AGP	AGP			
		AGP	AGP	AGP	AGP				
Paciente 3 FED				(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		Reserva Federal	Ministerio de Educación,						
			AGP						
Paciente 4 (-)		(-)	(-)	(-)	(-)	Reserva Federal	BGSD BGSD		
Paciente 5 (-)							(-)	(-)	(-)
		Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,	Ministerio de Educación,					
		Hipnosis,	Hipnosis,	AGP	AGP				
		AGP	AGP	AGP					
Paciente 6 (-)		(-)	(-)	(-)	(-)	SDBG SDBG,			(-)
							Reserva Federal		

Abreviaturas: FED, descargas epileptiformes focales; GPFA, actividad rápida paroxística generalizada; GSSW, puntas y ondas lentas generalizadas; Hyps, hipsarritmia; MFED, descargas epileptiformes multifocales; mth, meses; SDBG, fondo lento y desorganizado; y, años; (-), no aplicable.

Tabla S2: Resumen de la evaluación de la calidad de la literatura

No.	Estudio	Año	número	Herramienta de evaluación de calidad	Calificación de calidad del estudio	Calidad
1.	EuroEPINOMICS-RES3	2014	4	BSA	estudio 7/7	Alto
2.	Allen4	2016	1	BSA	6/7	Alto
3.	Nakashima5	2016	2	CUIDADO	23/28	Alto
4.	de Spiczak6	2017	21	BSA	6/7	Alto
5.	Brereton7	2018	2	CUIDADO	22/28	Alto
6.	Lazzara8	2018	1	CUIDADO	20/28	Alto
7.	Kolnikova9	2018	1	CUIDADO	19/28	Alto
Li108		2019	1	CUIDADO	23/28	Alto
9.	Sahly11	2020	1	CUIDADO	17/28	Alto
10.	Choi12	2021	1	CUIDADO	23/28	Alto
Yigit13	12.	2022	2	CUIDADO	22,5/28	Alto
Parthasarathy14	13. Kim	2022	11	BSA	6/7	Alto
(estudio de índice)		2022	6	BSA	6/7	Alto

Abreviaturas: BSA, herramienta de evaluación del Grupo de Sociología Médica de la Asociación Sociológica Británica; CARE, guía de informes de casos.

No. Estudio	Género, edad (años)	Cambio de ADN	Cambio de proteína	Dominio involucrado	Edad al inicio de la convulsión (meses)	Tipo de convulsión inicial	Tipo de convulsión subsiguiente
36. Chbi (2021)12 37. Yigit (2022)13	F, 4	c.139G>A	pág.Val47Met ^b	GTPasa	0,1	Es	
38.	F, -	c.97C>Tb	pág.(Gln33*) ^b	GTPasa	3,75	CS	Maestría, Ciencias
39. Parthasarathy (2022)14	F, -	c.850C>Tb	pág.(Gln284*) ^b	GTPasa	6	ES	ES
40.	M, 2	c.1197-8G>A	-	Medio	2	-	ES, MS
41.	M, 2	c.1197-8G>A	-	Medio	2	ES	ES
42.	F, 3	c.1197-8G>A	-	Medio	2,5	ES	ES
43.	M, 7	c.1197-8G>A	-	Medio	6	-	ES
44.	M, 2	c.1197-8G>A	-	Medio	2	ES	ES
45.	M, 2	c.1197-8G>A	-	Medio	2	ES	ES
46.	F, 3	c.1197-8G>A	-	Medio	2	EM	EM
47.	M, 2,7	c.1197-8G>A	-	Medio	3	-	Reserva Convulsiones en Fiebre
48.	F, 3	c.1202G>A	-	Medio	6	-	Sin convulsiones
49.	M, 0,8	c.1195A>T	pág.Arg399Ter	Medio	3	-	ES, FS
50. Kim (2022)	F, 5	c.1214C>T	-	Medio	Sin convulsiones	Sin convulsiones	Sin convulsiones
51. (estudio índice)	M	c.1195A>G	p.Arg399Gly	Medio	7	ES	-
52.	METRO	c.709C>T	p.Arg237Trp	GTPasa	3	ES	TS
53.	F	c.415_423delGGAATGA C.C.	p.Gly139_Thr141del	GTPasa	2	FCS	-
54.	METRO	hacia 1943T>G	p.Met648Arg	Enlace	5	FSIA, FBTC	FSIA, FBTC, SE febril
55.	F	hacia 194C>A	p.Thr65Asn	GTPasa		ES	TS
	METRO	hacia 632A>T	p.Asp211Val	GTPasa	3 91	FTS	-

Abreviaturas: AS, crisis de ausencia; AtAS, crisis de ausencia atípica; AtS, crisis atónicas; CS, crisis clónicas; ES, espasmos epilépticos; FBRCs, crisis tónico-clónicas focales a bilaterales; FCS, crisis clónicas focales; FS, crisis focales; FSIA, crisis focales con alteración de la conciencia; FTS, crisis tónicas focales; GTC, crisis tónico-clónicas generalizadas; MS, crisis mioclónicas; OS, estado de obnubilación; SE, estado epiléptico; TS, crisis tónicas. [un](#) enlace PH-GED se refiere a la región enlazadora entre el dominio PH y GED.

^b Todos los pacientes previamente informados con variantes patogénicas de DNM1 tenían mutaciones heterocigotas, excepto 2 pacientes descritos por Yigit et al, 2022 que tenían variantes patogénicas bialélicas u homocigotas.

Tabla S3(b): EEG, neuroimagen y hallazgos físicos de los casos notificados

No. Estudio	EEG inicial	EEG subsiguiente	Resonancia magnética craneal	Hallazgos físicos
1. EuroEPINOMICS-RES (2014)3	Hipnosis	SDBG, MFED, GSW, AGP	Atrofia cerebral	Hipotonía axial
2.	<small>SDBG, Ministerio de Finanzas y Finanzas</small>	<small>SDBG, Ministerio de Finanzas y Seguridad Social</small>	Normal	Hipotonía, ataxia, temblor.
3.	Hipnosis	SDBG, desaceleración temporal Lt, GSSW	Normal	Hipotonía general
4.	Hipnosis	SDBG, GSSW, GPFA	Atrofia cerebral	Hipotonía axial, microcefalia secundaria
5.	GSSW	-	Normal	Hipotonía general
6. Allen (2016)4	<small>Ministerio de Defensa</small>	Hips SDBG, MEFD Mielinización	retardada	Dismorfia, pezones invertidos, crecimiento excesivo, nistagmo, discinesia
7. Nakashima (2016)5	Hiparritmia SDBG, MEFD SDBG	GSW, picos frontales derechos	Normal	-
8.	Normal Hips,	<small>SDBG, Trabajador Social de Georgia</small>	Quiste aracnoideo temporal derecho	Hipotonía general, corea, distonía de miembros distales
9. de Spiczak (2017)6	MEFD,		Normal	Microcefalia, espasticidad, distonía.
10.	GPFA,		-	Hipotonía
11.	SDBG Hips, MEFD, SSW, GSW,		Atrofia cerebral	Hipotonía
12.	SDBG MEFD, SSW, SDBG MEFD Hips,		Normal	Hipotonía, cuadriplejía espástica, distonía
13.	MEFD, SSW, SDBG Hips,		Normal	Hipotonía
14.	SSW,		-	Hipotonía, distonía
15.	GSW, GPFA, SDBG Hips, SSW,		Normal	Hipotonía
16.	FED MEFD, SSW, SDBG Hips, MEFD,		Atrofia cerebral	Hipotonía, microcefalia
17.	GSW, SDBG Hips,		Atrofia cerebral	Hipotonía, distonía
18.	MEFD, FED, SDBG MEFD,		Atrofia cerebral	Hipotonía, cuadriplejía espástica, distonía
19.	FED, SDBG Hips, MEFD, SSW,		Normal	Hipotonía, distonía
20.	GSW, GPFA, SDBG		Normal	Hipotonía, distonía
21.			Atrofia cerebral	Hipotonía, distonía
22.			Normal	Hipotonía, espasticidad
23.	-		Normal	Hipotonía
24.	Hipertensión, MEFD, FED, SDBG		Hipoplasia del lóbulo frontal, megacisterna magna, aplanamiento del cráneo posterior	Hipotonía
25.	<small>Problemas de Frenillo, Desarrollo Anormal del Oído, Oído y Nariz, Oído (2018)</small>		CC delgada, mielinización retardada	Hipotonía, microcefalia, mioclonías subcorticales multifocales
26.	Hipertensión, MEFD, SSW, GSW, GPFA		Normal	Hipotonía, microcefalia, espasticidad, distonía.
27.	SSO		Atrofia cerebral	Hipotonía, microcefalia
28.	<small>Trabajador social de salud mental, SDBG</small>		Normal	-
29.	Hipertensión, MEFD, SDBG		-	Hipotonía, microcefalia
30. Breton (2018)7	Normal	-	-	Hipotonía, frente ancha, surco nasolabial liso, dientes muy espaciados, paladar muy arqueado, retrognatia leve
31.	Normal	-	Normal	Hipotonía, frente ancha, surco nasolabial liso, dientes muy espaciados, paladar muy arqueado, retrognatia leve

No. Estudio	EEG inicial	EEG subsiguiente	Resonancia magnética craneal	Hallazgos físicos
Lazzara (2018)8	SDBG, Ministerio de Finanzas y Finanzas		Aumento de la señal T2 y pérdida de la morfología normal en el temporal mesial izquierdo y el hipocampo izquierdo a los 7 años HS bilateral a los 11 años. L>RT	Hipotonía
33. Kohnikova (2018)9 Normal		SDBG, Ondas irregulares agudas o complejos de punta y onda seguidos de atenuación	Retraso de mielinización, ventriculomegalia	Hipotonía, hiporreflexia, sacudidas mioclónicas no epilépticas
34. Li (2019)10 35. Sahly (2020)11	Hipertensión, SDBG, MEFD SDBG, Ministerio de Finanzas y Finanzas	-	Ventriculos ligeramente dilatados Normal a los 3 meses Mielinización retrasada, CC delgada, quiste de la bolsa de Blake a los 21 meses	Hipotonía
36. Choi (2021)12	FED desde el Teniente Temporal área	-	Normal	Hipotonía, ojos hundidos, nariz ancha, frente alta, boca abierta, orejas de implantación baja, pliegue palmar único, marcha ligeramente amplia
37. Yigit (2022)13	Ministerio de Defensa	Hipertensiones SDBG, MEFD		Opistótonos recurrentes, hipotonía, distonía, microcefalia, CVI
38.	SDBG, Ministerio de Finanzas y Finanzas	-	Agenesia CC, colpocefalia	Cara ancha, hipertrofia gingival, hipotonía, microcefalia, sacudidas mioclónicas no epilépticas, atrofia óptica bilateral leve.
39. Parthasarathy (2022)14	Hipertensión, MEFD, SDBG		Atrofia cerebral, pérdida de WM, tronco encefálico pequeño, CC delgada	Hipotonía, trastorno del movimiento distónico, DVC
40.	Hipertensión, MEFD, SDBG, discontinua		Normal	Hipotonía, IVC
41.	-	-	-	Hipotonía, IVC
42.	Hipnosis		Hipoplasia CC, ventriculos agrandados	Hipotonía, IVC
43.	Hipertensión, MEFD		Normal	Hipotonía, CVI, nistagmo
44.	Hipertensión, MEFD		Normal	Hipotonía, CVI, nistagmo
45.	-	-	Normal	Hipotonía, espasticidad periférica
46.	Asincronía, convulsión electroclínica		Atrofia cerebral	Hipotonía, trastorno del movimiento distónico, DVC
47.	Hipertensión, SDBG, FED		Mielinización retardada, CC delgada, ventriculos dilatados, difusión restringida debido al uso de vigabatrina	Hipotonía, CVI, nistagmo
48.	Hipnosis		-	Hipotonía, trastorno del movimiento distónico hiperkinético, IVC
49.	Aumento moderado de la frecuencia beta		Normal	Hipotonía, problema de conducta
50. Kim (2022) (estudio índice)	SDBG, Ministerio de Finanzas y Finanzas	SDBG, Ministerio de Finanzas y Seguridad Social, AGP	Normal	Mioclónia no epiléptica
51.	Hipertensión, SDBG, MEFD, AGP	SDBG, Ministerio de Finanzas y Seguridad Social, AGP	Normal	Hipotonía
52.	Finanza Federal	SDBG, Ministerio de Finanzas y Seguridad Social, AGP	Normal	-
53.	Ralentización focal			-

No. Estudio	EEG inicial	EEG subsiguiente	Resonancia magnética craneal	Hallazgos físicos
54.	Hipertensión, SDBG, MEFD, AGP	SDBG, Ministerio de Finanzas y Seguridad Social, AGP	Normal	Nistagmo
55.		SDBG, FED poco común	Quiste de fisura coroidea derecha (3 cm)	Exotropía

Abreviaturas: CC, cuerpo calloso; CVI, deterioro visual cerebral; EEG, electroencefalograma; FED, descargas epileptiformes focales; GPFA, actividad rápida paroxística generalizada; GSSW, puntas y ondas lentas generalizadas; GSW, puntas y ondas generalizadas; HS, esclerosis hipocampal; Hys, hirsutia; Lt, izquierda; MFED, descargas epileptiformes multifocales; MRI, resonancia magnética; Rt, derecha; SDBG, fondo lento y desorganizado; SSW, puntas y ondas lentas; WM, sustancia blanca; "-", no disponible o no aplicable.

No. Estudio	Tratamiento probado	Tratamiento eficaz	Resultado de la convulsión	Desarrollo antes del inicio de las convulsiones	Discapacidad intelectual	Estado ambulatorio	Habla y lenguaje	Otras características
30. Brieron (2018)7	-	-	Sin convulsiones		Leve-moderada	Ambulatorio	Verbal (palabras)	Conducta autolesiva, características autistas, convulsiones febriles
31.	-	-	Sin convulsiones		Leve-moderada	Ambulatorio	Verbal (palabras)	Conducta autolesiva, características autistas, convulsiones febriles
32. Lázaro (2018)8	PB, OXC, LEV, VPA, LTG, TPM	-	Refractario -		Gravedad desconocida	Ambulatorio	Verbal	Trastorno del espectro autista
33. Kodnikova (2018)9 PB, VPA, LEV, CLB, 34. Li (2019)10 LEV, TPM		-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
35. Sahly (2020)11 LEV, VPA, 36. Choi (2021)12 PB		-	Refractario		Severo	No ambulatorio No verbal	-	-
		Pb	Libertad de embargo		Moderado	Ambulatorio	Verbal (frases) -	-
37. Yigit (2022)13	LEV, VPA, VGB, TPM, LTG	-	Refractario -		Severo	No ambulatorio No verbal	-	-
38.	VGB, ACTH, Pred., TPM, CZP, LEV	-	Refractario -		Severo	No ambulatorio No verbal	-	-
39. Parthasarathy (2022)14	-	-	Refractario		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
40.	-	-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
41.	-	-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
42.	-	-	Libertad de embargo		Severo	No ambulatorio No verbal	-	-
43.	-	-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
44.	-	-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
45.	-	-	Refractario		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
46.	-	-	Refractario -		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
47.	-	-	Sin convulsiones		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
48.	-	-	Refractario		Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
49.	-	-	Sin convulsiones		Leve	Ambulatorio	Verbal	Problema de conducta
50. Kim (2022) (estudio índice)	VGB, CLB, TPM, PB, RFM, VPA, LEV, Pred	Pred	Refractario	Retardado	Profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
51.	CLB, ZNS, VGB, KD, CBD	KD (MAD) Refractario	Normal		De severo a profundo	No ambulatorio No verbal	-	-
52.	PB, APV	Pb	Libertad de embargo	Demorado	Desconocido	Desconocido	Desconocido	-
53.	LTG, LEV, APV	-	Refractario	Normal hasta 4 años	Moderado	Ambulatorio	Verbal (palabras)	-

No. Estudio	Tratamiento probado	Tratamiento eficaz	Resultado de la convulsión	Desarrollo antes del inicio de las convulsiones	Discapacidad intelectual	Estado ambulatorio	Habla y lenguaje	Otras características
54.	APV, RFM, LTG, VGB, Pred	Pred, LTG refractario	retardado		Moderado	No ambulatorio	No verbal	-
55.	APV	APV	Libertad de embargo	Demorado	Moderado	Ambulatorio	Verbal	-

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CBD, cannabidiol; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; ETZ, etizolam; FIRES, síndrome de epilepsia relacionada con infección febril; KD, dieta cetogénica; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; MAD, dieta Atkins modificada; NZP, nitrazepam; OXC, oxcarbazepina; PB, fenobarbital; PHT, fenitoína; Pred, prednisolona; RFM, rufinamida; TPM, topiramato; VPA, valproato; VGB, vigabatrina; ZNS, zonisamida; ? KD, alguna respuesta a la dieta cetogénica; "-", no disponible o no aplicable.

[El uso de prednisolona condujo a un período libre de convulsiones hasta 3 años antes de la recurrencia de convulsiones resistentes al fármaco.](#)

Tabla S4: Resumen del análisis agrupado de los genotipos y fenotipos de los casos notificados

Características	n (%) o mediana (RIC)
Género (n=55)	
Masculino	34 (61,8%) 21 (38,2%) 6,0
Femenino	(2,7-10,2)
Edad, años (n=51)	
Mutación del gen DNM1 (n=55)	
c.97C>T (p.(Gln33*))	1 (1,8%) 2
c.127G>A (p.Gly43Ser)	(3,6%) 1
c.134G>A (p.Ser45Asn)	(1,8%) 1
c.135C>A (p.Ser45Arg)	(1,8%) 1
c.139G>A (p.Val47Met)	(1,8%) 3
c.194C>A (p.Thr65Asn)	(5,5%) 1
c.415_423delGGAATGACC (p.Gly139_Thr141del)	(1,8%)
c.416G>T (p.Gly139Val)	1 (1,8%) 2
c.529G>C (p.Ala177Pro)	(3,6%) 1
c.616A>G (p.Lys206Glu)	(1,8%) 2
c.618G>C (p.Lys206Asn)	(3,6%) 1
c.632A>T (p.Asp211Val) c.709C>T	(1,8%) 10
(p.Arg237Trp) c.731G>A	(18,2%) 1
(p.Ser238Ile) c.796C.T	(1,8%) 1
(p.Arg266Cys) c.850C>T (p. (Gln284*)) c.865A>T	(1,8%) 1 (1,8%) 1
(p.Ile289Phe) c.1037G>T	(1,8%) 1
(p.Gly346Val) c.1075G>A	(1,8%) 2
(p.Gly359Arg) c.1076G>C	(3,6%) 2
(p.Gly359Ala) c.1089_1090insCTTCCA	(3,6%) 1
(p.Asn363_Arg364insLeuPro)	(1,8%)
c.1117G>A (p.Glu373Lys) c.1190G>A	
(p.Gly397Asp) c.1195A>G	1 (1,8%) 1
(p.Arg399Gly) c.1195A>T	(1,8%) 1
(p.Arg399Ter) c.1197-8G>A	(1,8%) 1
c.1202G>A c.1214C>T c.1603A>G	(1,8%) 9
(p.Lys535Glu)	(16,4%) 1
c.1943T>G	(1,8%) 1
(p.Met648Arg)	(1,8%) 2
	(3,6%) 1 (1,8%)
Dominios DNM1 implicados (n=55)	
Dominio GTPasa	31 (56,4%) 21
Dominio medio	(38,2%) 2
Dominio PH	(3,6%) 1
Enlace PH-GED	(1,8%) 50
Epilepsia (n=55)	(90,9%) 4,0
Edad al inicio de la convulsión, meses (n=49)	(2,0-7,0)
Tipo de convulsión al inicio (n=44)	
Espasmos epilépticos	31 (70,5%) 5
Convulsiones tónicas Convulsiones	(11,4%) 4 (7,3%) 2
focales Convulsiones	(3,6%) 1
mioclónicas Convulsiones tónico-clónicas	(2,3%) 1
generalizadas	(2,3%)
Convulsiones clónicas Tipos de convulsiones subsiguientes (n=48)	

Convulsiones tónicas	13 (27,1%)
Convulsiones focales	13 (27,1%)
Convulsiones mioclónicas	16 (33,3%)
Convulsiones tónico-clónicas generalizadas	15 (31,3%) 2
Convulsiones clónicas	(4,2%) 12
Crisis de ausencia	(25,0%) 9
Convulsiones atónicas	(18,8%)
Fenotipos (n=55)	
Dee	41 (74,5%) 7
Epilepsia focal	(12,7%) 2
Epilepsia generalizada	(3,6%) 5
NDDb	(9,1%)
Hallazgos físicos	
Hipotonía (n=51)	46 (90,2%) 6
Espasticidad (n=55)	(10,9%) 20
Trastorno del movimiento (n=55)	(36,4%) 10
Microcefalia (n=55)	(18,2%) 4
Dismorfismo (n=55)	(7,3%) 4
Nistagmo (n=56)	(7,3%) 12
Deterioro visual cerebral (n=56)	(21,8%)
Neuroimagen (n=48)	
Normal	25 (45,5%)
Atrofia cerebral	10 (20,8%) 5
Ventriculos dilatados	(10,4%) 6
Anormalidad del cuerpo calloso	(12,5%) 5
Mielinización retardada	(10,4%) 2
Esclerosis del hipocampo	(4,2%) 1
Pérdida de volumen de la sustancia blanca	(2,1%) 1
Tronco encefálico pequeño	(2,1%) 1
Hipoplasia del lóbulo frontal	(2,1%) 1
Quiste aracnoideo	(2,1%) 1
Quiste de la bolsa de Blake	(2,1%) 1
Mega cisterna magna	(2,1%) 1
Quiste coroideo	(2,1%)
Resultado de la convulsión (n=47)	
Refractario	39 (70,9%) 8
Libertad de embargo	(16,7%)
Discapacidad intelectual (n=53)	
Grave o profundo	46 (86,8%) 4
Moderado	(7,3%) 2
De leve a moderada	(3,6%) 1
Leve	(1,9%)
Estado ambulatorio (n=53)	
Ambulatorio	14 (26,4%)
No ambulatorio	39 (73,6%)
Habla y lenguaje (n=53)	
Verbal	7 (13,2%)
No verbal	46 (86,8%) 4
Trastorno del espectro autista (n=55)	(7,3%) 5
Dificultad de conducta (n=55)	(9,1%)
<p>Abreviaturas: DNM1, dinamina-1; GED, dominio efector de GTPasa; RIQ, rango intercuartil; NDD, trastorno del neurodesarrollo; PH, dominio de homología de pleckstrina. Los datos representan números (%) o medianas (RIC).</p>	

- ^a El enlazador PH-GED se refiere a la región de enlace entre el dominio PH y GED.
- ^b El TND se refiere a aquellas personas con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual u otro trastorno del desarrollo neurológico sin epilepsia.
- ^c Los trastornos del movimiento incluyen mioclonías no epilépticas, coreoatetosis, temblor, distonía y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos.
- ^d Las anomalías del cuerpo caloso incluyen adelgazamiento, hipoplasia y agenesia del cuerpo caloso.

Tabla S5: Comparación de las características clínicas entre aquellos que no presentaron crisis y aquellos con epilepsia refractaria remanente

Variables	Resultado de la convulsión		Valor p	Tamaño del efecto
	Libertad de embargo (n=8)	Refractario (n=39)		
Género (n=48)				
Masculino	5 (62,5%)	28 (70,0%)	0,692	0,5
Femenino	3 (37,5%)	12 (30,0%)		
Edad en el momento de la inclusión en el estudio, años (n=44)	6.5 (2.5-7.8)	6.5 (2.1-12.8)	0,522	0,1
Edad al inicio de la convulsión, meses (n=46)	2.0 (1.1-5.3)	5.0 (2.4-7.0)	0,096	0,3
Tipo de convulsión inicial (n=42)				
Espasmos epilépticos	3 (42,9%)	26 (74,3%)	0,299	0,4
Convulsiones tónicas	1 (14,3%)	4 (11,4%)		
Convulsiones focales	2 (28,6%)	2 (5,7%)		
Convulsiones mioclónicas	1 (14,3%)	1 (2,9%)		
-----	0 (0%)	1 (2,9%)		
Convulsiones clónicas	0 (0%)	1 (2,9%)		
Tipo de convulsión posterior (n=46)				
Convulsiones tónicas	0 (0%)	12 (31,6%)	0,090	0,3
Convulsiones focales	0 (0%)	12 (31,6%)	0,090	0,3
Convulsiones mioclónicas	1 (12,5%)	14 (36,8%)	0,243	0,2
-----	1 (12,5)	13 (34,2%)	0,403	0,2
Convulsiones clónicas	0 (0%)	2 (5,3%)	1,000	0,1
Crisis de ausencia	1 (12,5%)	11 (28,9%)	0,660	0,1
Convulsiones atónicas	0 (0%)	9 (23,7%)	0,324	0,2
Fenotipos (n=47)				
Dee	4 (50,0%)	32 (87,2%)	0,050	0,4
Epilepsia focal	3 (37,5%)	4 (10,3%)		
Epilepsia generalizada	1 (12,5%)	1 (2,6%)		
NDDa	-	-		
Hallazgos físicos				
Hipotonía (n=44)	5 (83,3%)	34 (89,5%)	0,538	0,1
Espasticidad (n=48)	1 (12,5%)	4 (10,0%)	1,000	0,1
Trastorno del movimiento (n=48)	1 (12,5%)	18 (45,0%)	0,123	0,2
Microcefalia (n=48)	3 (37,5%)	6 (15,0%)	0,159	0,2
IVC (n=48)	1 (12,5%)	10 (25,0%)	0,661	0,1
Nistagmo (n=48)	0 (0%)	3 (7,5%)	1,000	0,1
Neuroimagen (n=42)				
Normal	4 (57,1%)	18 (51,4%)	1,000	<0,1
Atrofia cerebral	1 (14,3%)	9 (25,7%)	1,000	0,1
Ventriculos dilatados	1 (14,3%)	2 (5,7%)	0,430	0,1
Anomalía del cuerpo caloso	1 (14,3%)	3 (8,6%)	0,532	0,1
Mielinización retardada	0 (0%)	3 (8,6%)	1,000	0,1
Esclerosis del hipocampo	0 (0%)	2 (5,7%)	1,000	0,1
Pérdida de volumen de la sustancia blanca	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Tronco encefálico pequeño	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Hipoplasia del lóbulo frontal	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Quiste aracnoideo	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Quiste de la bolsa de Blake	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Mega cisterna magna	0 (0%)	1 (2,9%)	1,000	0,1
Quiste coroideo	1 (14,3%)	0 (0%)	0,167	0,3

Discapacidad intelectual (n=46)				
Profundo	3 (42,9%)	26 (66,7%)	0,117	0,3
Severo	2 (28,6%)	11 (28,2%)		
Moderado	2 (28,6%)	2 (5,1%)		
De leve a moderada	-	-		
Leve	-	-		
Retraso en el desarrollo antes del inicio de las convulsiones (n=17)	2 (50,0%)	7 (53,8%)	1.000	<0,1
Estado funcional				
Ambulatorio (n=46)	2 (28,6%)	9 (23,1%)	1.000	<0,1
Verbal (n=46)	2 (28,6%)	2 (5,1%)	0.104	0,3
Trastorno del espectro autista (n=48) 0 (0%)		2 (5,0%)	1.000	0,1
Dificultades de conducta (n=48) 0 (0%)		2 (5,0%)	1.000	0,1

Abreviaturas: CVI, deterioro visual cerebral; DEE, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; GTC, convulsiones tónico-clónicas generalizadas; RIQ, rango intercuartil; NDD, trastorno del neurodesarrollo.

Los datos representan números (%) o medianas (RIC). Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

^a El TND se refiere a aquellas personas con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual u otro trastorno del desarrollo neurológico sin epilepsia.

^b Los trastornos del movimiento incluyen mioclonías no epilépticas, coreoatetosis, temblor, distonía y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos.

^c Las anomalías del cuerpo calloso incluyen adelgazamiento, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso.

Tabla S6: Comparación de las características clínicas entre aquellos con y sin p.Arg237Trp mutación

Variables	Mutación DNM1		Valor p	Tamaño del efecto
	Otras mutaciones (n=45)	p.Arg237Trp (n=10)		
Género (n=55)				
Masculino	27 (60,0%)	7 (70,0%)	0,725	0,1
Femenino	18 (40,0%)	3 (30,0%)		
Edad en el momento de la inclusión en el estudio, años (n=51)	6,0 (2,0-8,8)	6.5 (2.9-13.8)	0,312	0,1
Epilepsia (n=55)	40 (88,9%)	10 (100%)	0,572	0,1
Edad al inicio de la convulsión, meses (n=49)	3,4 (2,0-7,0)	5,0 (3,5-11,0)	0,149	0,2
Tipo de convulsión inicial (n=44)				
Espasmos epilépticos	23 (67,6%)	8 (80%)	0,643	0,3
Convulsiones tónicas	3 (8,8%)	2 (20,0%)		
Convulsiones focales	4 (11,8%)	0 (0%)		
Convulsiones mioclónicas	2 (5,9%)	0 (0%)		
Convulsiones clónicas	1 (2,9%)	0 (0%)		
Tipo de convulsión posterior (n=48)				
Convulsiones tónicas	12 (31,6%)	1 (10,0%)	0,248	0,2
Convulsiones focales	8 (21,1%)	5 (50,0%)	0,108	0,3
Convulsiones mioclónicas	11 (28,9%)	5 (50,0%)	0,267	0,2
Convulsiones clónicas	7 (18,4%)	8 (80,0%)	0,001	0,5
Crisis de ausencia	1 (2,6%)	1 (2,6%)	0,377	0,2
Convulsiones atónicas	7 (18,4%)	5 (50,0%)	0,094	0,3
Fenotipos (n=55)				
Dee	31 (68,9%)	10 (100%)	0,243	0,3
Epilepsia focal	7 (15,6%)	0 (0%)		
Epilepsia generalizada	2 (4,4%)	0 (0%)		
NDDa	5 (11,1%)	0 (0%)		
Hallazgos físicos				
Hipotonía (n=51)	36 (87,8%)	10 (100%)	0,569	0,2
Espasticidad (n=55)	4 (8,9%)	2 (20,0%)	0,298	0,1
Trastorno del movimiento (n=55)	14 (31,1%)	6 (60,0%)	0,086	0,2
Microcefalia (n=55)	7 (15,6%)	3 (30,0%)	0,284	0,1
Dismorfismo (n=55)	4 (8,9%)	0 (0%)	1,000	0,1
IVC (n=55)	12 (26,7%)	0 (0%)	0,096	0,2
Nistagmo (n=55)	4 (8,9%)	0 (0%)	1,000	0,1
Neuroimagen (n=48)				
Normal	21 (55,3%)	4 (40,0%)	0,487	0,1
Atrofia cerebral	5 (13,2%)	5 (50,0%)	0,022	0,4
Ventriculos dilatados	5 (13,2%)	0 (0%)	0,569	0,2
Anomalía del cuerpo caloso	6 (15,8%)	0 (0%)	0,320	0,2
Mielinización retardada	5 (13,2%)	0 (0%)	0,569	0,2
Esclerosis del hipocampo	2 (5,3%)	0 (0%)	1,000	0,1
Pérdida de volumen de la sustancia blanca	1 (2,6%)	0 (0%)	1,000	0,1
Tronco encefálico pequeño	1 (2,6%)	0 (0%)	1,000	0,1
Hipoplasia del lóbulo frontal	1 (2,6%)	0 (0%)	1,000	0,1
Quiste aracnoideo	0 (0%)	1 (10,0%)	0,208	0,3
Quiste de la bolsa de Blake	1 (2,6%)	0 (0%)	1,000	0,1

Mega sistema magna	1 (2,6%)	0 (0%)	1.000	0,1
Quiste coroideo	1 (2,6%)	0 (0%)	1.000	0,1
Resultado de la convulsión (n=47)				
Libertad de embargo	8 (21,1%)	0 (0%)	0,174	0,2
Refractario	29 (78,4%)	10 (100%)		
Discapacidad intelectual (n=53)				
Severo-profundo	36 (83,7%)	10 (100%)	0,323	0,2
Leve-moderada	7 (16,3%)	0 (0%)		
Retraso en el desarrollo antes del inicio de las convulsiones (n=17)	7 (50,0%)	2 (66,7%)	1.000	0,1
Estado funcional (n=53)				
Ambulatorio	12 (27,9%)	2 (20,0%)	1.000	0,1
Verbal	7 (16,3%)	0 (0%)	0.323	0,2
Trastorno del espectro autista (n=55) 4 (8,9%)		0 (0%)	1.000	0,1
Dificultades de conducta (n=55) 5 (11,1%)		0 (0%)	0.572	0,1

Abreviaturas: CVI, deterioro visual cerebral; DEE, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; GTC, convulsiones tónico-clónicas generalizadas; RIQ, rango intercuartil; NDD, trastorno del neurodesarrollo.

Los datos representan números (%) o medianas (RIC). Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

^a El TND se refiere a aquellas personas con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual u otro trastorno del desarrollo neurológico sin epilepsia.

^b Los trastornos del movimiento incluyen mioclonías no epilépticas, coreoatetosis, temblores, distonía y otros trastornos del movimiento hiperkinéticos.

^c Las anomalías del cuerpo calloso incluyen adelgazamiento, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso.

Tabla S7: Comparación de las características clínicas entre individuos con diferentes fenotipos

Variables	Fenotipos				Valor p	Tamaño del efecto
	Dee (n=41)	Focal Epilepsia (n=7)	Epilepsia generalizada (n=2)	NDDa (n=5)		
Género (n=55)						
Masculino	27 (65,9%)	4 (57,1%)	1 (50,0%)	2 (40,0%)	0,688	0,2
Femenino	14 (34,1%)	3 (42,9%)	1 (50,0%)	3 (60,0%)		
Edad en el momento de la inclusión en el estudio, años (n=47)	6,0 (2,0-10,5)	5,0 (2,7-12,0)	8,0 (10,8-16,3)	5,0 (1,5-8,0)	0,685	<0,1
Mutaciones (n=55)						
p.Arg237Trp	10 (24,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,243	0,3
Otras mutaciones	31 (75,6%)	7 (100%)	2 (100%)	5 (100%)		
Dominios DNM1 implicados (n=55)						
Dominio GTPasa	24 (58,5%)	4 (57,1%)	2 (100%)	1 (20,0%)	0,008	0,4
Dominio medio	17 (41,5%)	2 (28,6%)	0 (0%)	2 (40,0%)		
Otrosb	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	(40,0%)		
Edad al inicio de la convulsión, meses (n=45)	4,5 (2,0-7,0)	3,0 (0,2-54,0)	1,0 (2,8-6,3,0)	-	0,571	<0,1
Tipo de convulsión inicial (n=44)						
Espasmos epilépticos	31 (83,8%)	0 (0%)	0 (0%)	-	<0,001	0,9
Convulsiones tónicas	1 (2,7%)	1 (20,0%)	0 (0%)			
Convulsiones focales	0 (0%)	4 (80,0%)	0 (0%)			
Convulsiones mioclónicas	1 (2,7%)	0 (0%)	1 (50,0%)			
-----	-	-	1 (50,0%)			
Convulsiones clónicas	1 (2,7%)	0 (0%)	0 (0%)			
Tipo de convulsión posterior (n=48)						
Convulsiones tónicas	12 (30,8%)	1 (14,3%)	0 (0%)	-	0,451	0,2
Convulsiones focales	9 (23,1%)	4 (57,1%)	0 (0%)		0,119	0,3
Convulsiones mioclónicas	14 (35,9%)	2 (28,6%)	0 (0%)		0,552	0,2
GTC	12 (30,8%)	2 (28,6%)	1 (50,0%)		0,837	0,1
Convulsiones clónicas	2 (5,1%)	0 (0%)	0 (0%)		0,786	0,1
Convulsiones de ausencia	11 (28,2%)	0 (0%)	1 (50,0%)		0,201	0,3
Convulsiones atónicas	9 (23,1%)	0 (0%)	0 (0%)		0,279	0,2
Hallazgos físicos						
Hipotonía (n=51)	37 (92,5%)	3 (75,0%)	1 (50,0%)	5 (100%)	0,140	0,3
Espasticidad (n=55)	5 (12,2%)	0 (0%)	1 (50,0%)	0 (0%)	0,196	0,3
Trastorno del movimiento (n=55)	17 (41,5%)	1 (14,3%)	1 (50,0%)	1 (20,0%)	0,445	0,2
Microcefalia (n=55)	8 (19,5%)	0 (0%)	1 (50,0%)	1 (20,0%)	0,395	0,2
Dismorfismo (n=55)	1 (2,4%)	1 (14,3%)	0 (0%)	2 (40,0%)	0,018	0,4
IVC (n=55)	11 (26,8%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,425	0,2
Nistagmo (n=55)	4 (9,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,689	0,2
Neuroimagen (n=48)						
Atrofia cerebral normal	18 (50,0%)	3 (42,9%)	2 (100%)	2 (66,7%)	0,494	0,2
Ventriculos dilatados	9 (25,0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,598	0,2
Anormalidad del cuerpo caloso	5 (13,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,602	0,2
Mielinización retardada	5 (13,9%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,468	0,2
Esclerosis del hipocampo	4 (11,1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33,3%)	0,431	0,2
Pérdida de volumen de la sustancia blanca	0 (0%)	2 (28,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0,007	0,5
Tronco encefálico pequeño	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,952	0,1
Hipoplasia del lóbulo frontal	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,952	0,1
Quiste aracnoideo	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,952	0,1
Quiste de la bolsa de Blake	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,952	0,1
Mega cisterna magna	1 (2,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,952	0,1
Quiste coroideo	0 (0%)	1 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,113	0,4
Resultado de la convulsión (n=47)						
Libertad de embargo	4 (10,5%)	3 (42,9%)	1 (50,0%)	-	0,050	0,4
Refractario	34 (89,5%)	4 (57,1%)	1 (50,0%)			

Discapacidad intelectual (n=53)						
Severo-profundo	40 (97,6%)	2 (40,0%)	2 (100%)	2 (40,0%)	<0,001	0,6
Leve-moderada	1 (2,4%)	3 (60,0%)	0 (0%)	3 (60,0%)		
Retraso en el desarrollo antes del inicio de las convulsiones (n=17)	7 (53,8%)	2 (50,0%)	-	-	1,000	<0,1
Estado funcional (n=53)						
Ambulatorio	6 (15,0%)	4 (66,7%)	1 (50,0%)	3 (60,0%)	0,011	0,5
Verbal	0 (0%)	4 (66,7%)	0 (0%)	3 (60,0%)	<0,001	0,8
Trastorno del espectro autista (n=55) 1 (2,4%)		1 (14,3%)	0 (0%)	2 (40,0%) 3	0,018	0,4
Dificultades de conducta (n=55) 2 (4,9%)		0 (0%)	0 (0%)	(60,0%)	0,001	0,6

Abreviaturas: CVI, deterioro visual cerebral; DEE, encefalopatía epiléptica y del desarrollo; DNM1, dinamina-1; GED, dominio efector de la GTPasa; GTC, convulsiones tónico-clónicas generalizadas; RIQ, rango intercuartil; PH, dominio de homología de pleckstrina.

Los datos representan números (%) o medianas (RIC). Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

^a El TND se refiere a aquellas personas con retraso del desarrollo, discapacidad intelectual u otro trastorno del desarrollo neurológico sin epilepsia.

^b Esto se refiere a individuos con mutaciones DNM1 en el dominio PH o en la región de enlace entre el dominio PH y GED. ^c Los trastornos del

movimiento incluyen mioclonos no epilépticos, coreoatetosis, temblor, distonía y otros trastornos del movimiento hiperkinético.

^d Las anomalías del cuerpo calloso incluyen adelgazamiento, hipoplasia y agenesia del cuerpo calloso.

Referencias

1. Yang KL, Lu CC, Sun Y, et al. ¿Qué hay de la calidad de los informes de casos en enfermería? campo? *World J Clin Cases* 2019;7(21):3505–16.
2. Noticias de Sociología Médica. Criterios del grupo de sociología médica de la BSA para la evaluación de Artículos de investigación cualitativa. 1996. Disponible: <https://www.britsoc.co.uk/resource-biblioteca/recurso-ver/?id=150&searchText=&searchDateFrom=&searchDateTo=&searchCategory=&buscarchMedia=>
3. Consorcio EuroEPINOMICS-RES; Proyecto Genoma/Fenómeno de la Epilepsia; Epi4K Consorcio. Las mutaciones de novo en los genes de transmisión sináptica, incluido el DNM1, causan Encefalopatías epilépticas. *Am J Hum Genet*. 2014 Oct 2;95(4):360-70.
4. Allen NM, Conroy J, Shahwan A, Lynch B, et al. Epilepsia de aparición temprana sin explicación Encefalopatía: cribado exómico y expansión fenotípica. *Epilepsia*. 2016 Ene;57(1):e12-7.
5. Nakashima M, Kouga T, Lourenço CM, et al. Mutaciones de novo de DNM1 en dos casos de Encefalopatía epiléptica. *Epilepsia*. Enero 2016;57(1):e18-23.
6. von Spiczak S, Helbig KL, Shinde DN, et al. Encefalopatía DNM1: una nueva enfermedad de Fisión de vesículas. *Neurología*. 25 de julio de 2017;89(4):385-394.
7. Brereton E, Fassi E, Araujo GC, et al. Las mutaciones en el dominio PH de DNM1 están asociadas con un fenotipo no epiléptico caracterizado por retraso del desarrollo y alteraciones neuroconductuales. anomalías. *Mol Genet Genomic Med*. 2018 Mar;6(2):294-300.
8. Lazzara A, Asghar S, Zacharia T, et al. Mutación DNM1 en un niño asociada con Esclerosis temporal mesial bilateral progresiva. *Clin Case Rep*. 12 de septiembre de 2018;6(11):2037-2039.

9. Kolnikova M, Skopkova M, Ilencikova D, et al. Encefalopatía DNM1 - atípica

Fenotipo con hipomielinización debido a una nueva variante de novo en el gen DNM1. Convulsión.

Marzo de 2018;56:31-33.

10. Li H, Fang F, Xu M, et al. Evaluaciones clínicas y análisis de EEG de encefalopatías

Asociado con la mutación de Dynamin-1. Front Pharmacol. 4 de diciembre de 2019;10:1454.

11. Sahly AN, Krochmalnek E, St-Onge J, et al. Encefalopatía DNM1 grave con

Dismielinización debida a una variante patogénica del sitio de empalme recurrente. Hum Genet. 2020

Diciembre;139(12):1575-1578.

12. Choi E, Dale B, Ramachandran Nair R, et al. Presentación de variantes patogénicas del gen DNM1

Con un fenotipo de neurodesarrollo inusualmente no severo: informe de un caso. Neurol Genet.

10 de agosto de 2021;7(5):e618.

13. Yigit G, Sheffer R, Daana M, et al. Las variantes de pérdida de función en DNM1 causan una

Forma de encefalopatía epiléptica y del desarrollo sólo en estado bialélico. J Med Genet.

Junio 2022;59(6):549-553.

14. Parthasarathy S, Ruggiero SM, Gelot A, et al. Una variante recurrente del sitio de empalme de novo

La participación del exón 10a de DNM1 provoca encefalopatía epiléptica y del desarrollo a través de una

dominante-negativo

mecanismo.

Europa

Complete Media Permissions

2022.

<https://europepmc.org/article/ppr/ppr502251>