



# Lisencefalia por Tubulinopatías

## *Variante TUBA1A*

Dr. Rodrigo Jeria León

Dr. Sergio De La Fuente

Dra. Cecilia Okuma

# Caso Clínico

C.A.Z

**Edad:** 36 años

**Paridad:** G5P4A0

**AM:** HTA cr

**AF:** (-)

Sin consanguineidad  
conocida



# Caso Clínico

C.A.Z

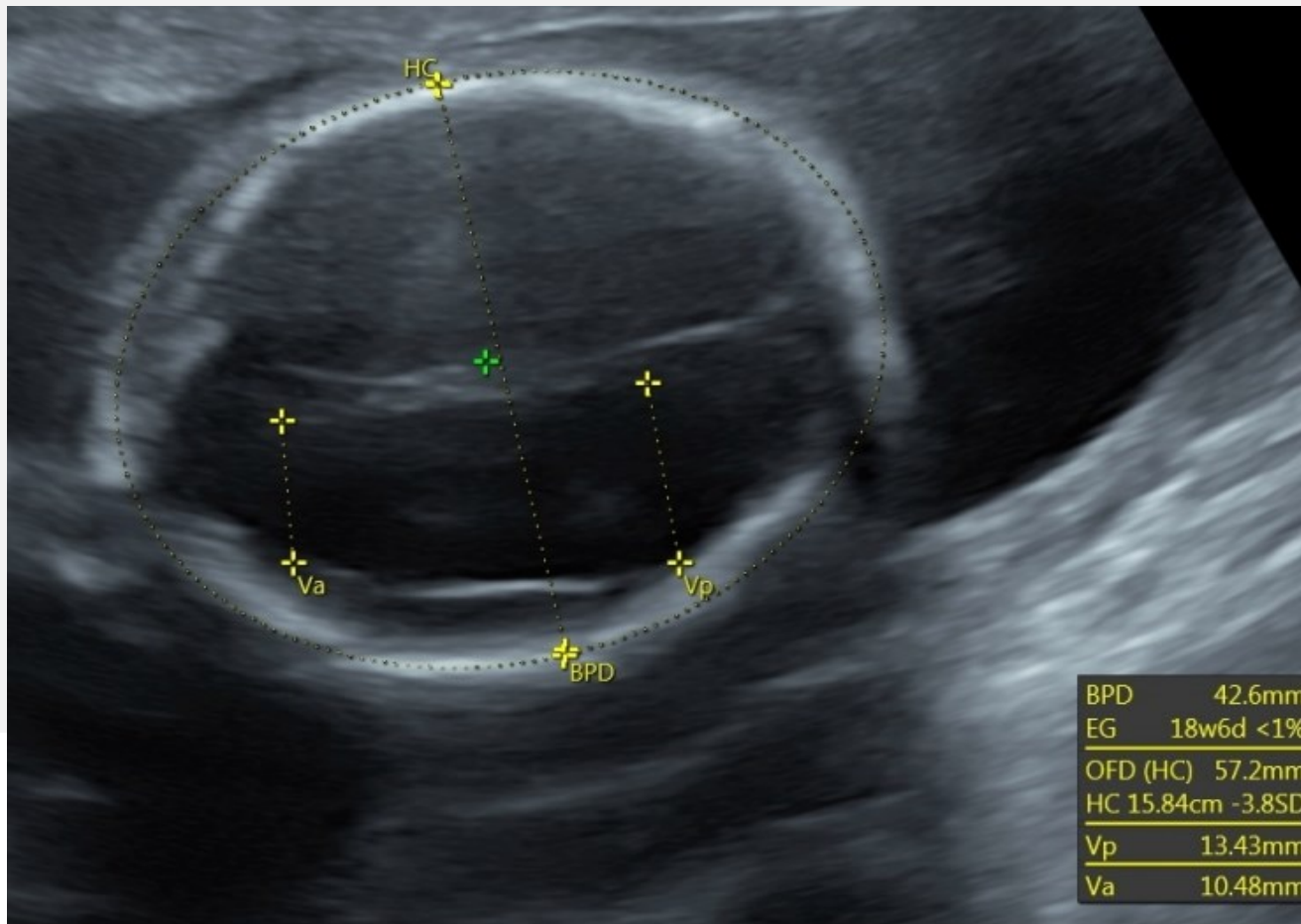
**Se deriva a CERPO a las  
22+6 semanas**

- Hipoplasia de vermis cerebeloso
- Megacisterna Magna
- Microcefalia
- RCIU



# Caso Clínico

Ecografía – 14/07 CERPO



# Caso Clínico

Ecografía – 14/07 CERPO

Agnesia de  
Vermis



# Caso Clínico

Ecografía – 14/07 CERPO

Fosa posterior



# Caso Clínico

Ecografía – 14/07 CERPO

Alteración del  
Tronco encéfalo





# Caso Clínico

**Neurosonografía: 31/07/2025**

- 1- Calota de forma anormal, **ligeramente dolicocéfalo** y mostrando angulación en zonas de las suturas craneales, las que se aprecian algo cabalgadas.
- 2- Los espacios **subaracnoideos son de tamaño aumentado. Surcos y giros no se observan.** No se observan calcificaciones o quistes en el parénquima cerebral.





# Caso Clínico

Neurosonografía: 31/07/2025

**3- El cuerpo calloso no se observa.** El Cavum Septum Pellucidum no se observa

**4- Cerebelo dismórfico y vermis impresiona agenésico.** Puente hipoplásico y el tronco mantiene angulaciones embrionarias. Espacio retrocerebelar aumentado.

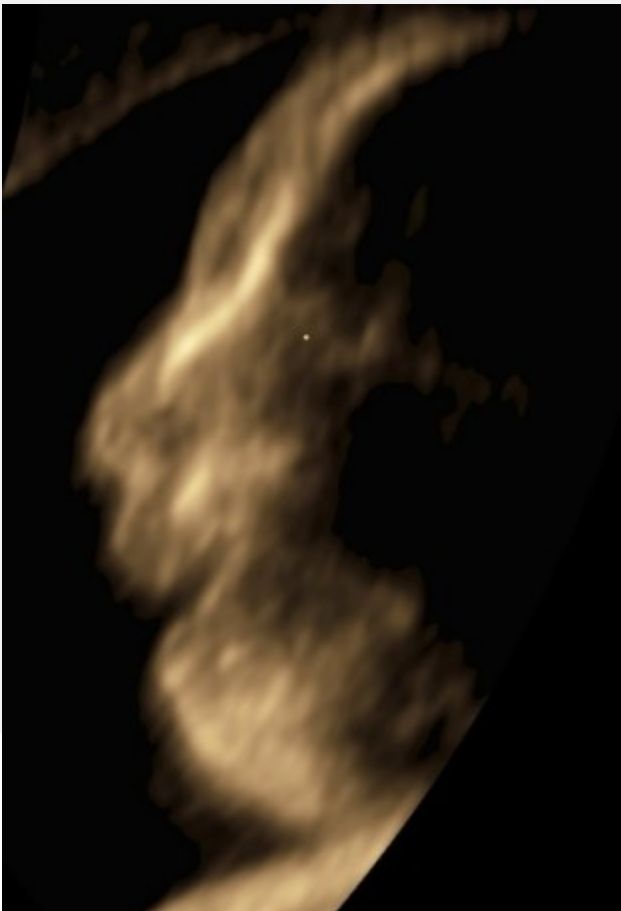
*La médula espinal termina de forma normal y el cono medular es de dirección anterior. Columna vertebral sin angulaciones patológicas. Orbitas oculares y cristalino de apariencia normal. Labios se visualizan normales y el perfil es patológico, con frente plana y angulada. Impresiona retrognatia.*

**Examen compatible con cuadro de Micro-lisencefalia; Obs Sd de Walker Warburg**



# Caso Clínico

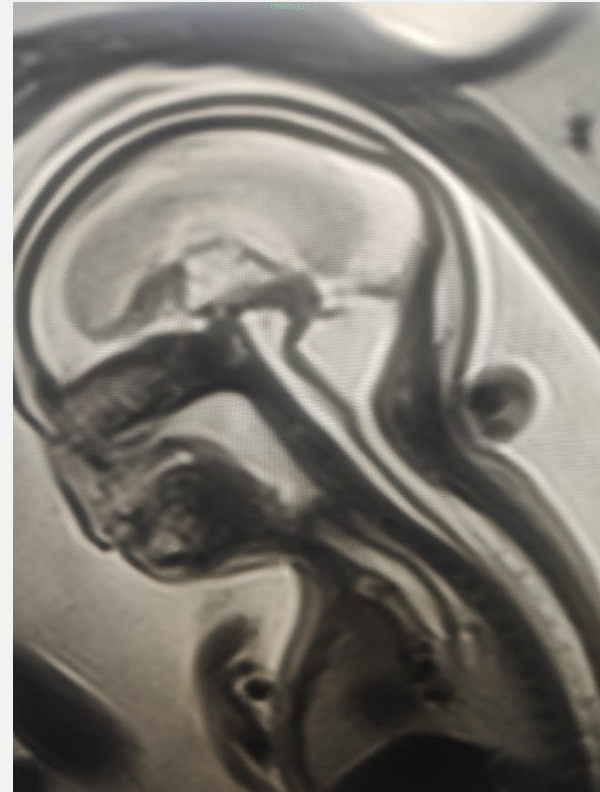
## Neurosonografía:



# Caso Clínico

## Resonancia Magnética (30/07/2025):

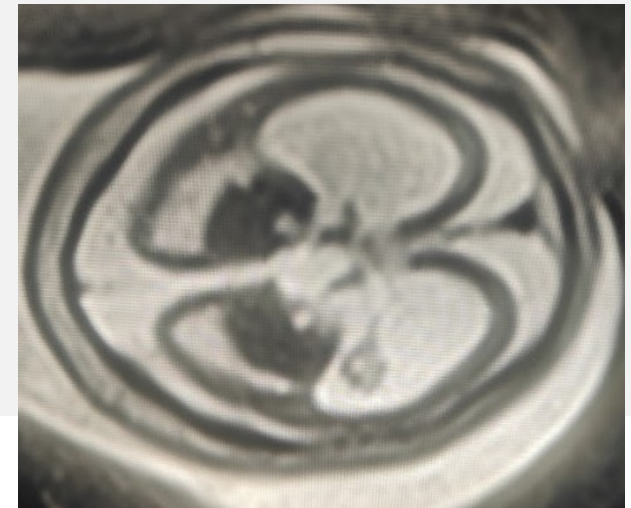
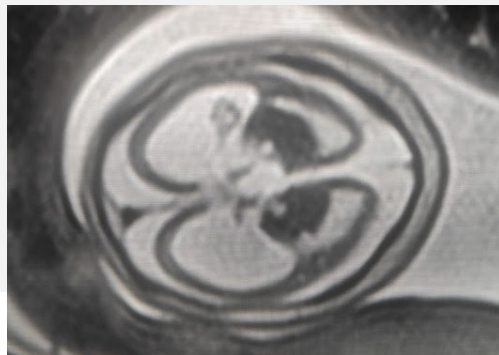
- 1- Desproporción cráneo-facial con aspecto de **microcefalia**.
- 2- Severa malformación de la fosa posterior, con **tronco cerebral marcadamente hipoplásico con kinking pontobulbar**, acodamiento en Z y protuberancia de aspecto hendida.
- 3- **Primordios con labios rómbicos, cuarto ventrículo amplio y agenesia del vérmis cerebeloso.**
- 4- Mesencefalo dismorfico con tectum malformado y displásico e imagen sugerente de **atresia del acueducto con severa ventriculomegalia secundaria.**



# Caso Clínico

## Resonancia Magnética:

- 1- Masa ganglionar hendida, sugerente de núcleos grises centrales rudimentarios no diferenciados.
- 2- Vesículas telencefálicas con lisencefalia tipo II y fino manto cortical con ausencia de cisura silviana, surco central y fisura calcarina.



# Caso Clínico

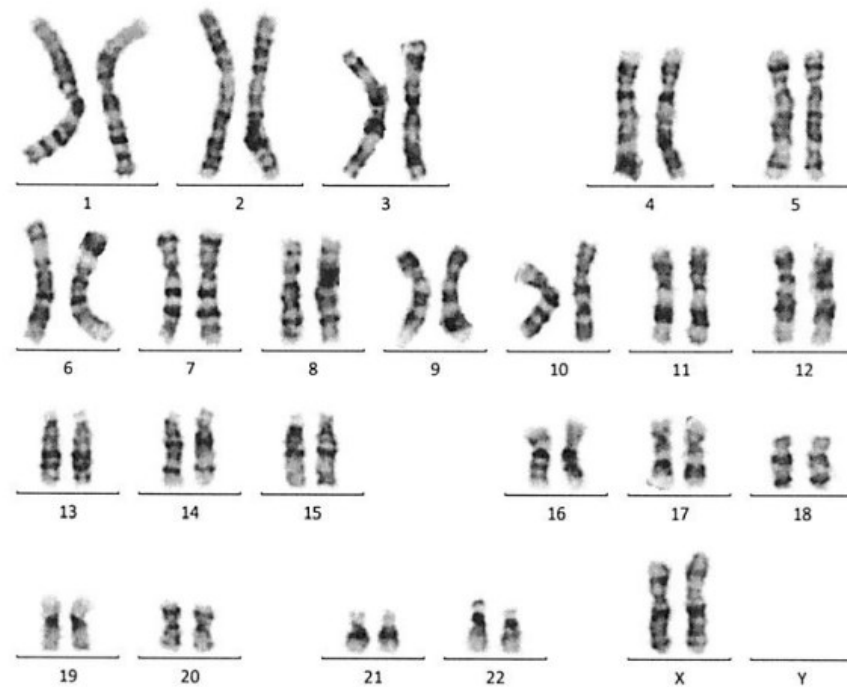
## **Resonancia Magnética:**

Globos oculares ligeramente  
dismórficos con deformación del polo  
posterior sugerente de coloboma.  
Facies dismórfica con nariz ganchosa,  
filtrum largo y micrognatia.

**IMPRESION: Malformación cerebral  
compleja, sugerente de distrofia  
muscular congénita  
(Alfadistroglicanopatía, WWD.  
Parece menos probable una  
tubulinopatía o L1CAM)**

# Caso Clínico

## Estudio Genético



Cariotipo: 46,XX

# Caso Clínico

## Estudio Genético

**TABLE 3** Pooled effect size for incremental diagnostic yield of ES over CMA in different phenotypic groups

Phenotypic group	Cases analysed	Pooled estimated diagnostic yield [95% CI], p-value
Skeletal	424	53% [42%–63%], $p < 0.0001$
Neuromuscular/Fetal akinesia deformation sequence (FADS)	33	37% [20%–54%], $p < 0.0001$
Multisystem	698	29% [22%–35%], $p < 0.0001$
Hydrops/Oedema	137	22% [14%–31%], $p < 0.0001$
Cardiac	773	11% [7%–16%], $p < 0.0001$
Craniofacial	99	9% [1%–17%], $p = 0.02$
Congenital anomalies of kidneys and urinary tract (CAKUT)	278	9% [5%–12%], $p < 0.0001$
Fetal growth restriction	28	4% [–9 to 17%], $p = 0.59$
Isolated increased nuchal translucency (NT)	290	2% [0%–5%], $p = 0.04$
Gastrointestinal	60	2% [–4 to 8%], $p = 0.5$
Respiratory/Chest	38	0 [–7 to 7%], $p = 1$
Abdominal wall	7	0 [–31% to 31%], $p = 1$

**Cariotipo:** 46,XX



# Caso Clínico

## Estudio Genético - WES

### Indicación Clínica:

Feto con ventriculomegalia, cisterna magna, quiste en plexo coroideo, parénquima agria, cavum del septum pellucidi, cuerpo calloso, cerebelo con anomalía en dermis. Microlisencefalia



### RESULTADO POSITIVO

Los hallazgos genéticos son compatibles con la indicación clínica.

### Variante(s) de relevancia relacionada(s) con la indicación clínica.

GEN (OMIM)	POSICIÓN GENÓMICA (GRCh37)	CAMBIO NUCLEÓTIDO (TRANSCRITO)	CAMBIO PROTEÍNA (EFECTO)	dbSNP	CIGOSIDAD	ENFERMEDAD (OMIM)	PATRÓN DE HERENCIA	CLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE*
<i>TUBA1A</i> (*602529)	Chr12: 49580430	NM_006009.4: c.190C>T	p.(Arg64Trp) missense variant	rs1064794568	heterocigosis	Lisencefalia (MIM#3611603)	Autosómico dominante	Patogénica

\* Clasificación de variantes basada en ACMG Guidelines (Richards et al., 2015) y ACGS Guidelines (Durkie et al., 2024).

No se han identificado variaciones en el número de copias (CNVs) relacionadas con la indicación clínica, en los genes analizados a partir de los datos de NGS, de acuerdo con las limitaciones de la técnica y del análisis realizado.

# Caso Clínico

## Resultado Perinatal

- Se Constituye ley 21030

**IVE 29/08/2025**

PN: 1175gr Apgar 0-0

Sexo Femenino

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## Lisencefalia por TUBA1A

# Introducción

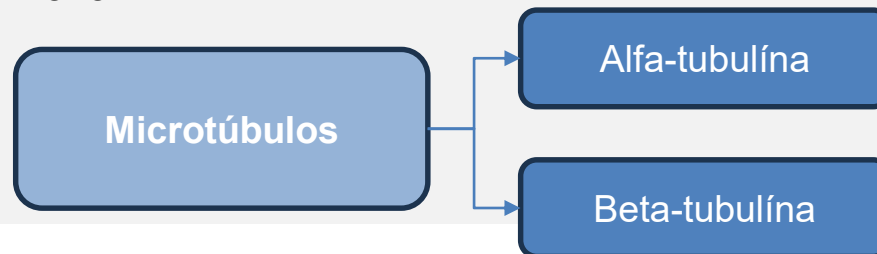
## Tubulinopatías

### Disgenesia Cortical relacionada con tubulina

Grupo heterogéneo de patologías que provocan malformaciones cerebrales causadas por variantes patogénicas en el gen que codifica la **tubulina**

### Primera descripción fue en 2007

Son principalmente **Autosómicas Dominantes**  
- *De Novo*



*Estructuras fundamentales para el andamiaje y correcta proliferación, migración y diferenciación neuronal*

# Introducción

## Tubulopatías

Variantes en los genes de la tubulina afectan la heterodimerización, provocando inestabilidad y disrumpiendo la **división y migración neuronal**

Tubulina Afectada	Genes Asociados
Tubulina Alpha	TUBA1A
	TUBA8
	TUBB2A
Tubulina Beta	TUBB2B
	TUBB3
	TUBB4A
	TUBB
Tubulina Gamma	TUBG1

# Introducción

## Tubulopatías

Variantes en los genes de la tubulina afectan la heterodimerización, provocando inestabilidad y disrumpiendo la **división y migración neuronal**

Tubulina Afectada	Genes Asociados
Tubulina Alpha	<b>TUBA1A</b>
	TUBA8
	TUBB2A
Tubulina Beta	<b>TUBB2B</b>
	TUBB3
	TUBB4A
	TUBB
Tubulina Gamma	TUBG1



# Introducción

Epidemiología

ORPHANET

**<1 en 1.000.000**

Lissencefalia

Agiria

Alteraciones  
vermianas

Alteraciones  
Ganglios  
Basales

Fibrosis de  
músculos  
extraoculares

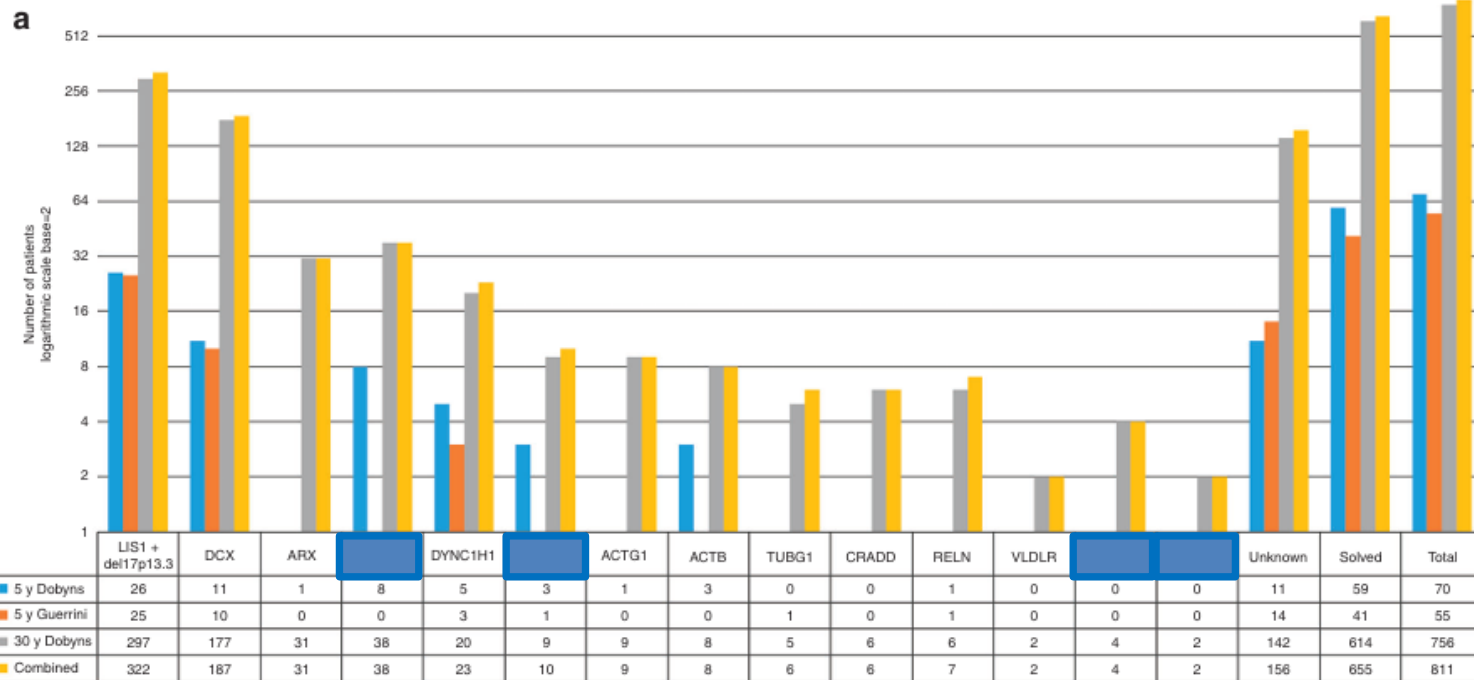


# Introducción

## Epidemiología

### Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly

Nataliya Di Donato, MD<sup>1</sup>, Andrew E. Timms, PhD<sup>2</sup>, Kimberly A. Aldinger, PhD<sup>3</sup>,

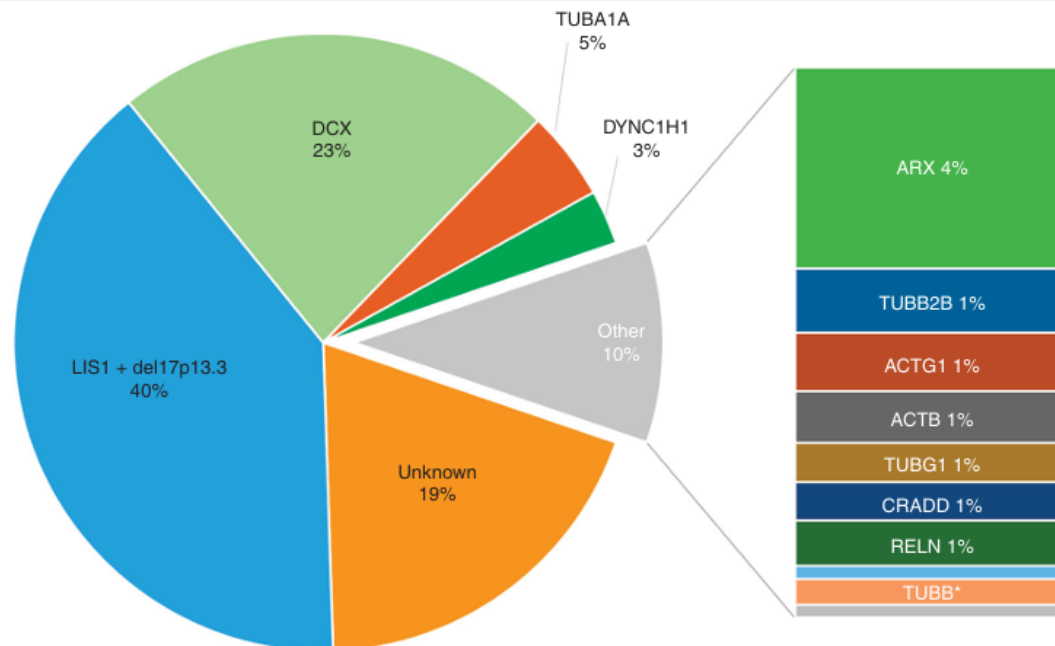


# Introducción

## Epidemiología

### Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly

Nataliya Di Donato, MD<sup>1</sup>, Andrew E. Timms, PhD<sup>2</sup>, Kimberly A. Aldinger, PhD<sup>3</sup>,



6%

# Fenotipos

## Two different prenatal imaging cerebral patterns of tubulinopathy



S. CABET<sup>1,2</sup>, K. KARL<sup>3,4</sup>, C. GAREL<sup>5</sup>, M. DELIUS<sup>4</sup>, J. HARTUNG<sup>6</sup>, G. LESCA<sup>2</sup>, R. CHAOU<sup>7</sup>   
and L. GUIBAUD<sup>1</sup> 

Table 1 Genetic, imaging and clinical data of five fetuses with tubulinopathy

Variable	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Gender	Female	Male	Female	Male	Male
Pregnancy outcome	Neonatal death after PTD at 32 weeks	TOP	TOP	Alive at 3 years	TOP
Ethnicity	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Gene	<i>TUBA1A</i>	<i>TUBB2B</i>	<i>TUBA1A</i>	<i>TUBB3</i>	<i>TUBB2B</i>
Type of variant	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic
Transmission	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>	<i>De novo</i>
Variant coordinates (GRCh37/hg19)	chr12(GRCh37): g.49580430G>A; c.190C>T	chr6(GRCh37): g.3226425C>A; c.245G>T	chr12(GRCh37): g.49579700G>A; c.449C>T	chr16(GRCh37): g.90001929C>T; c.1070C>T	chr6(GRCh37): g.3225581C>T; c.742G>A
Corresponding proteic coordinates	p.(Arg64Trp)	p.(Gly82Val)	p.(Thr150Ile)	p.(Pro357Leu)	p.(Ala248Thr)

Revisión de 5 casos.  
Espectro de tubulinopatías

# Fenotipos

## Severo

Fenotipo de mayor severidad  
Más descrito en la literatura

Matrices Germinales  
Engrosadas



Células precursoras atrapadas, que no migraron

Reducción de parénquima  
cortical



Superficie cortical con Agiria, (Microlissencefalia)

Disgenesia severa del  
tronco-encefalo



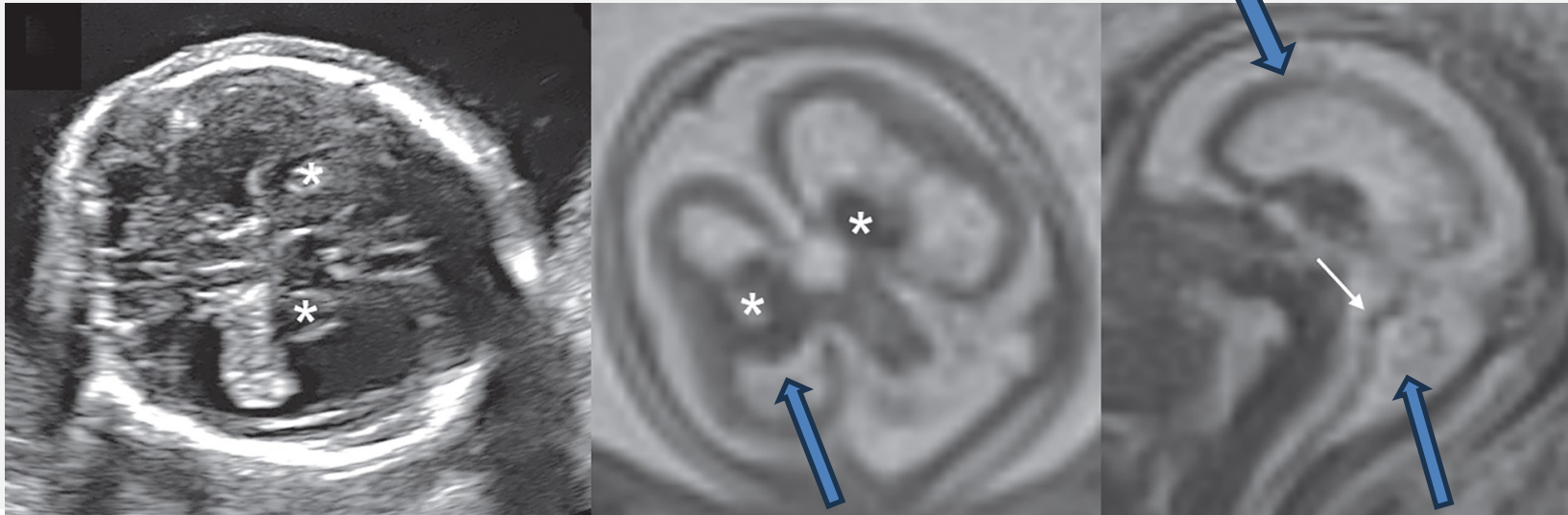
Tronco encéfalo tortuoso (Kinked)

# Fenotipos

## Severo: TUBA1A

Fenotipo de mayor severidad  
Más descrito en la literatura

Reducción de parénquima cortical



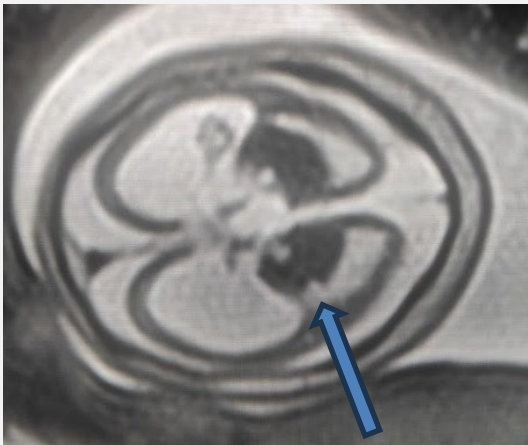
Matrices Germinales  
Engrosadas

Disgenesia severa del  
tronco-encefalo

# Fenotipos

## Severo: TUBA1A

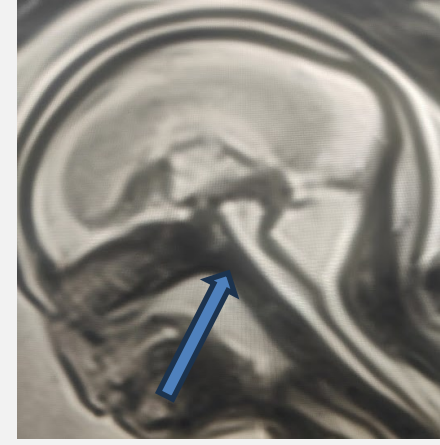
Fenotipo de mayor severidad  
Más descrito en la literatura



Matrices Germinales  
Engrosadas



Reducción de parénquima  
cortical



Disgenesia severa del  
tronco-encefalo

# Fenotipos

## Moderado

Fenotipo de menor severidad  
Mas asociado a variantes TUBB

Patrón específico de  
ganglios basales

Alteraciones Cerebelo

Alteraciones Puente

Alteraciones Cuerpo  
Calloso



# Fenotipos

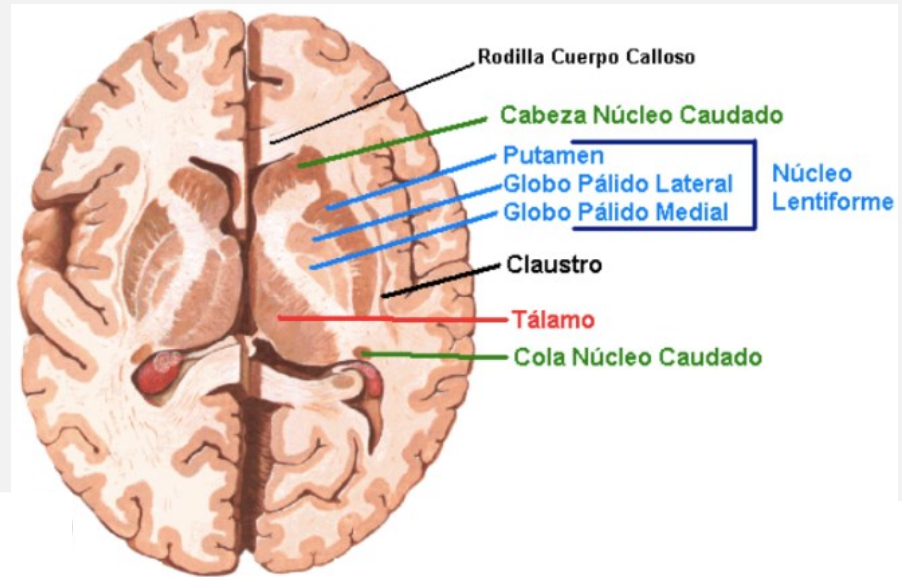
## Moderado

Fenotipo de menor severidad  
Mas asociado a variantes TUBB

Patrón específico de  
ganglios basales



Fusión entre el núcleo lenticular y la cabeza del núcleo caudado, con la no-identificación del brazo anterior de la capsula interna



# Fenotipos

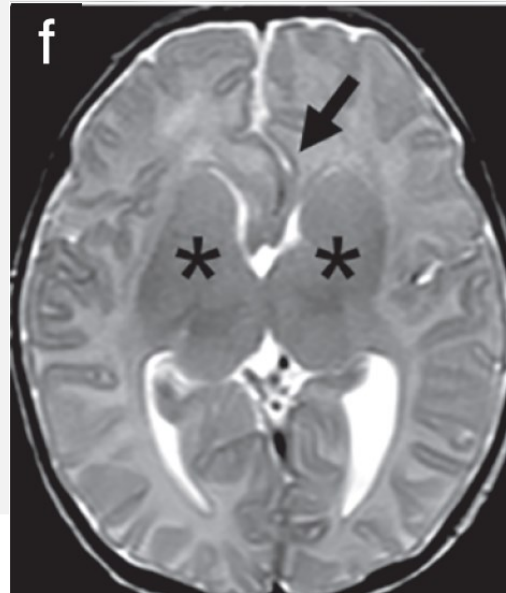
## Moderado

Fenotipo de menor severidad  
Mas asociado a variantes TUBB

Patrón específico de  
ganglios basales



Fusión entre el núcleo lenticular y la  
cabeza del núcleo caudado, con la  
no-identificación del brazo anterior  
de la capsula interna



No se puede identificar  
prenatal

# Fenotipos

## Moderado

### Malformaciones de Tronco Encefalo



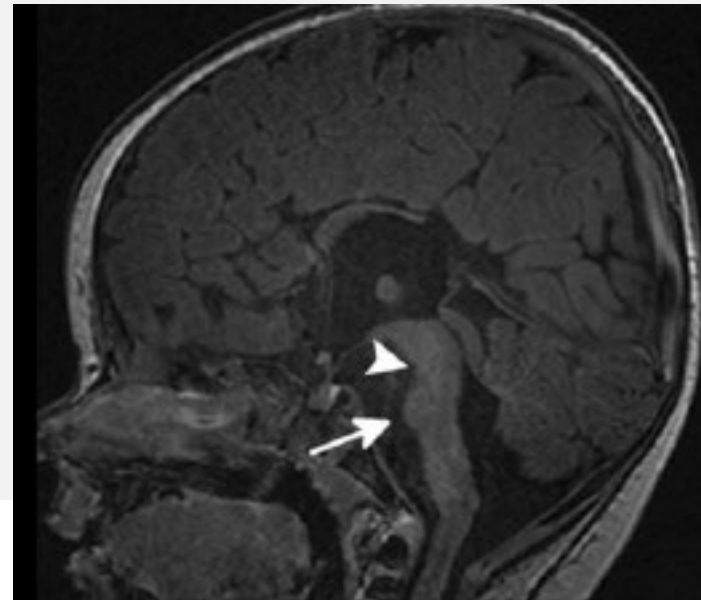
Presentes en 14/15 casos

- Asimetría de segmentos
- (Puede ser cruzada)
- Hipoplasia de puente
- Pedunculos cerebelares pequeños
- Alteración de unión ponto mesencefálica

The spectrum of brainstem malformations associated to mutations of the tubulin genes family: MRI and DTI analysis

Filippo Arrigoni<sup>1</sup> • Romina Romaniello<sup>2</sup> • Denis Peruzzo<sup>1</sup> • Andrea Poretti<sup>3</sup> • Maria Teresa Bassi<sup>4</sup> • Carlo Pierpaoli<sup>5</sup> • Enza Maria Valente<sup>6,7</sup> • Sara Nuovo<sup>7,8</sup> • Eugen Boltshauser<sup>9</sup> • Thierry André Gerard Marie Huisman<sup>3</sup> • Fabio Triulzi<sup>10</sup> • Renato Borgatti<sup>2</sup>

Revisión de 15 pacientes (Prom edad 1,35 años)



# Fenotipos

## Moderado

Distorsión de Cisura  
interhemisférica anterior

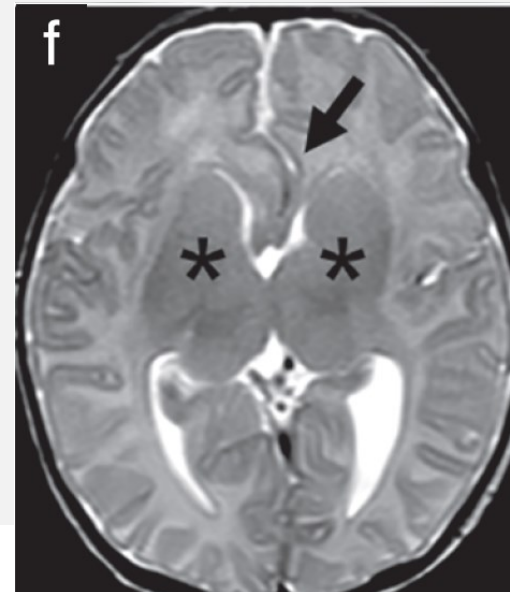


Pareciera estar presente en varias  
formas de tubulinopatías  
Se asocia a disgenesia del cuerpo  
calloso

Distortion of the anterior part of the interhemispheric  
fissure: significance and implications for prenatal diagnosis

N. VINUREL\*, A. VAN NIEUWENHUYSE†, M. CAGNEAUX\*†, C. GAREL‡, E. QUARELLO§,  
M. BRASSEUR¶, O. PICONE\*\*\*, M. FERRY††, P. GAUCHERAND†, V. DES PORTES††  
and L. GUIBAUD\*†

13 fetos diagnosticados prenatalmente



# Fenotipos

## Moderado

Distosión de Cisura  
interhemisférica anterior

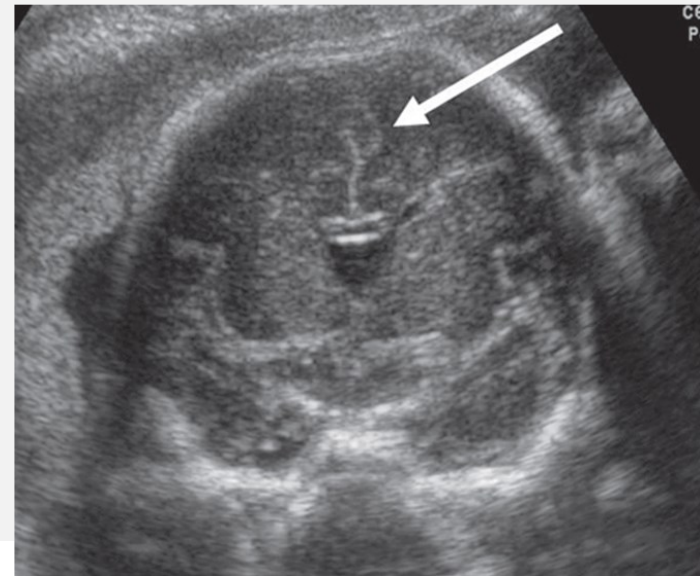


Pareciera estar presente en varias  
formas de tubulinopatías  
Se asocia a disgenesia del cuerpo  
calloso

Distortion of the anterior part of the interhemispheric  
fissure: significance and implications for prenatal diagnosis

N. VINUREL\*, A. VAN NIEUWENHUYSE†, M. CAGNEAUX\*†, C. GAREL‡, E. QUARELLO§,  
M. BRASSEUR¶, O. PICONE\*\*\*, M. FERRY††, P. GAUCHERAND†, V. DES PORTES††  
and L. GUIBAUD\*†

13 fetos diagnosticados prenatalmente



# Fenotipos

## Moderado

Distorsión de Cisura  
interhemisférica anterior

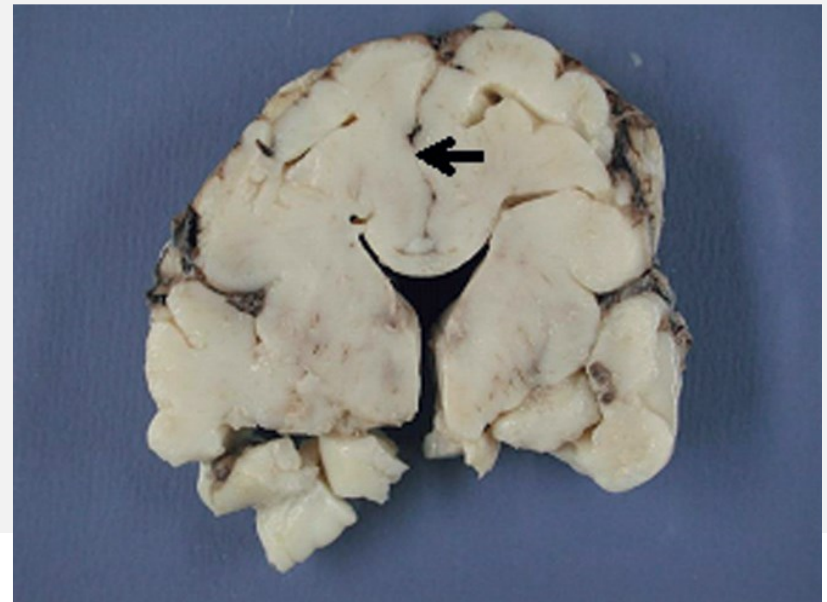


Pareciera estar presente en varias  
formas de tubulinopatías  
Se asocia a disgenesia del cuerpo  
calloso

Distortion of the anterior part of the interhemispheric  
fissure: significance and implications for prenatal diagnosis

N. VINUREL\*, A. VAN NIEUWENHUYSE†, M. CAGNEAUX\*†, C. GAREL‡, E. QUARELLO§,  
M. BRASSEUR¶, O. PICONE\*\*\*, M. FERRY††, P. GAUCHERAND†, V. DES PORTES††  
and L. GUIBAUD\*†

13 fetos diagnosticados prenatalmente



# Diagnostico Diferencial

Table 1 Genetic, imaging and clinical data of five fetuses with tubulinopathy

Variable	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5
Gender	Female	Male	Female	Male	Male
Pregnancy outcome	Neonatal death after PTD at 32 weeks	TOP	TOP	Alive at 3 years	TOP
Ethnicity	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian	Caucasian
Gene	<i>TUBA1A</i>	<i>TUBB2B</i>	<i>TUBA1A</i>	<i>TUBB3</i>	<i>TUBB2B</i>
Type of variant	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic	Missense monoallelic
Extracerebral pathological findings	None	None	None	None	None

**TIENDEN A NO TENER MALFORMACIONES EXTRA SNC**



# Diagnostico Diferencial

<b>Lissencephaly-pachygyria spectrum of cortical malformation</b> (smooth cortex w/simplified gyration appearance)	<i>PAFAH1B1</i> ( <i>LIS1</i> )	<a href="#">PAFAH1B1-related lissencephaly/subcortical band heterotopia</a>	AD
	<i>ACTB</i> <i>ACTG1</i>	<a href="#">Baraitser-Winter cerebrofrontofacial (BWCFE) syndrome</a>	AD
<b>Classic &amp; atypical lissencephaly syndromes</b>	<i>ARX</i>	<a href="#">X-linked lissencephaly 2 (OMIM 300215)</a>	XL
	<i>DCX</i>	<a href="#">DCX-related disorders</a>	XL
	<i>DYNC1H1</i>	<a href="#">DYNC1H1-related disorders</a> <sup>1</sup>	AD
	<i>PAFAH1B1</i> ( <i>LIS1</i> )	<a href="#">PAFAH1B1-related lissencephaly/subcortical band heterotopia</a>	AD
	<i>PAFAH1B1</i> & <i>YWHAE</i> <sup>2</sup>	Miller-Dieker lissencephaly syndrome (OMIM 247200)	AD
	<i>RELN</i>	Lissencephaly 2 (OMIM 257320)	AR
	<i>VLDLR</i>	<a href="#">VLDLR cerebellar hypoplasia</a>	AR

**SINDROME DE MILLER-DIEKER (LISENCEFALIA TIPO 1):**

Malformaciones renales, cardiacas y de extremidades distales

# Diagnostico Diferencial

<b>Cobblestone cortical malformation (lissencephaly) syndromes</b> (frequently assoc w/hydrocephalus, dysmyelination, dysplastic cerebellum & brain stem hypoplasia, multiple eye anomalies, & <a href="#">congenital</a> muscular dystrophy)	<i>ADGRG1</i> ( <i>GPR56</i> )	Polymicrogyria	AR
	<i>B3GALNT2</i> <i>B4GAT1</i> <i>CRPPA</i> ( <i>ISPD</i> ) <i>DAG1</i> <i>FKRP</i> <i>FKTN</i> <i>GMPPB</i> <i>LARGE1</i> <i>POMGNT1</i> <i>POMGNT2</i> <i>POMK</i> <i>POMT1</i> <i>POMT2</i> <i>RXYLT1</i> ( <i>TMEM5</i> )	Walker-Warburg syndrome <sup>3</sup>	AR
	<i>DAG1</i> <i>GMPPB</i> <i>LARGE1</i> <i>POMGNT1</i> <i>POMT1</i> <i>POMT2</i>	Muscle-eye-brain disease <sup>3</sup>	AR
	<i>FKTN</i>	<a href="#">Fukuyama congenital muscular dystrophy</a> <sup>3</sup>	AR





**Malformación en Empedrado (WWS):** Lisencefalia tipo 2

Sobremigración de neuronas hacia espacio subaracnoideo

**Encefalocele**, alteraciones oculares, **distrofia muscular congénita**.

Menor afectación de cerebelo y sin las características clásicas de los **ganglios basales**

# Diagnostico Diferencial

<p><b>Cobblestone syndrome</b> (dysmyelination, hypoplasia, dystrophy)</p>		AR
		AR
		AR
		AR

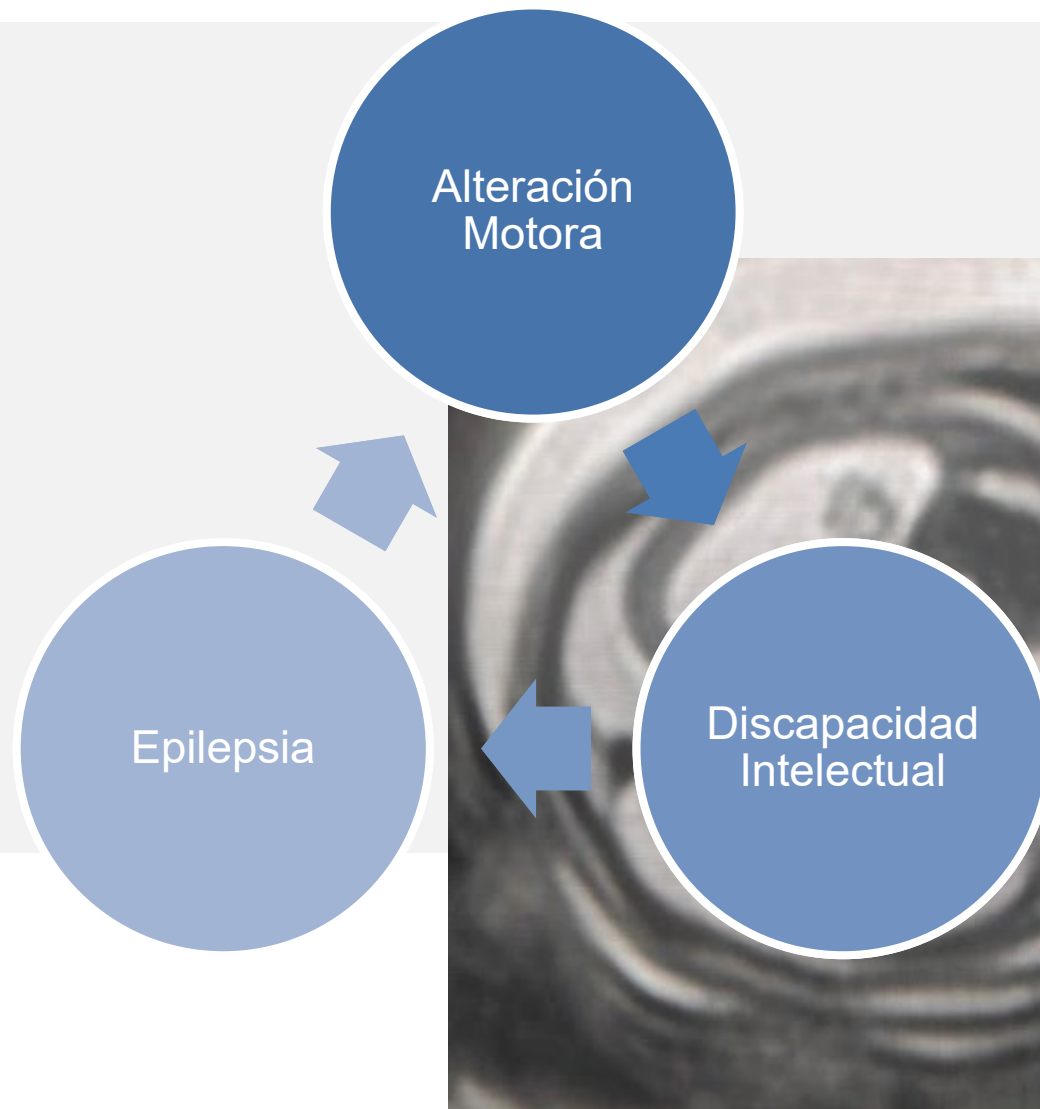
**Malformación en Empedrado (WWS):** Lisencefalia tipo 2

Sobremigración de neuronas hacia espacio subaracnoideo

**Encefalocele**, alteraciones oculares, **distrofia muscular congénita**.

Menor afectación de cerebelo y sin las características clásicas de los **ganglios basales**

# Clínica Post-Natal



# Clínica Post-Natal

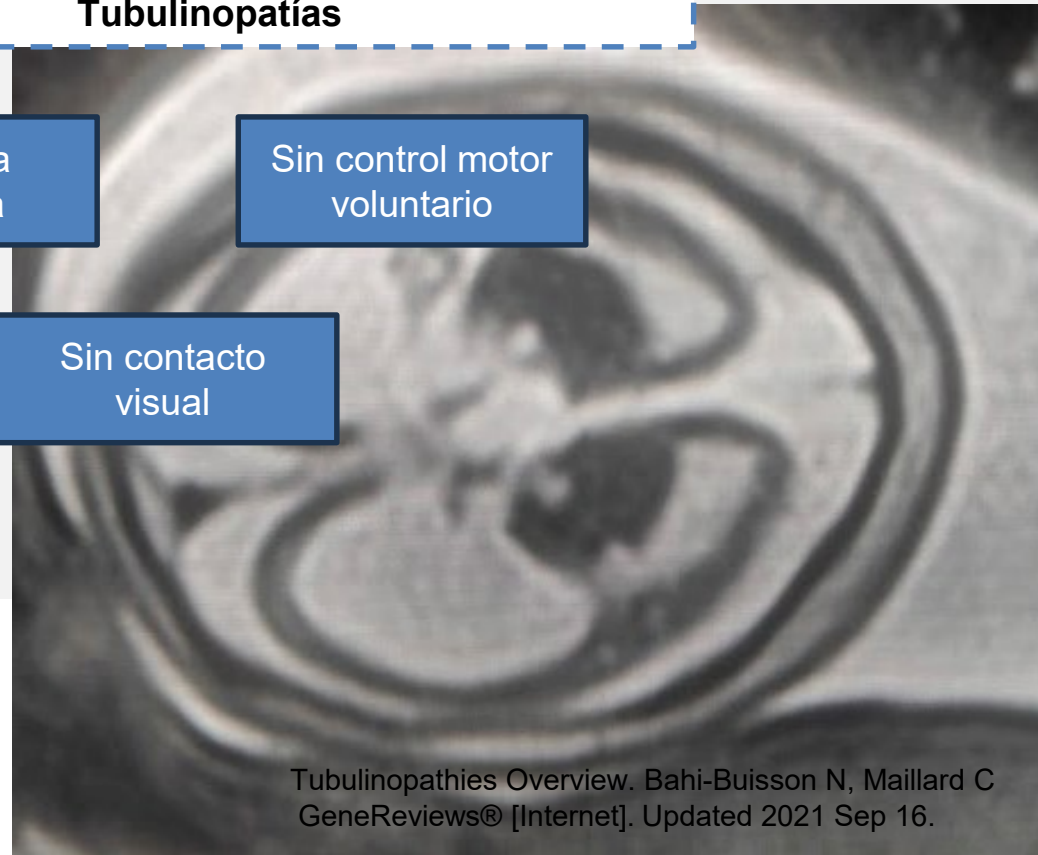
Alteración  
Motora

**Presente en la totalidad de los individuos con  
Tubulinopatías**

Tetraplejia  
Espástica

Sin control motor  
voluntario

Sin contacto  
visual



# Clínica Post-Natal

Discapacidad  
Intelectual

**Presente en la totalidad de los individuos con  
Tubulopatías**

DI severa a profunda

Varía según fenotipo

# Clínica Post-Natal

## Epilepsia

	Gender, Age	Epileptic Syndrome	Seizure Type	Age at Onset	Awake EEG BA	Awake EEG EA	Sleep EEG BA	Sleep EEG EA	Response to AEDs	MCDs on MRI	Genetic Findings
NON EPILEPTIC PATIENTS											
TUBA1A											
P78411 §	M, 7 yrs 6 mo	no	no	/	Irregular Asym Slowing BFA	no	Irregular Asym BFA Asynchronous	SA C bilateral Left predominance	/	No MCD	c.175G > A (p.G59S) <i>de novo</i>
P113708 § I-3	M, 56 yrs 4 mo	no	no	/	NA		NA	NA	/	Perisylvian-PMG	c.161G > A (p.S54N)
P113708 § II-1	F, 25 yrs 4 mo	no	no	/	Irregular Slowing Low voltage	0	NA	NA	/	Perisylvian-PMG	c.161G > A (p.S54N)
P113708 § II-2	F, 25 yrs 4 mo	no	no	/	Irregular Slowing Low voltage BFA	0	NA	NA	/	Perisylvian-PMG	c.161G > A (p.S54N)
P76111 §	F, 12 yrs 3 mo	no	no	/	Irregular Asym. Slowing BFA Low voltage	0	Irregular Asym Asynchronous	SA bilateral diffuse	/	No MCD	c.1160C > T (p.A387V) <i>de novo</i>
TUBB3											
P17816 §	F, 4 yrs	no	no	/	NO	NA	NA	NA	/	no MCD	c.1228G > A (p.E410K) <i>de novo</i>
105814 §	M, 4 yrs 9 mo	no	no	/	Irregular Slowing	0	Irregular Asym Asynchronous	SA Right PO and diffuse	/	no MCD	c.862G > A (p.E288K) <i>de novo</i>
P120818	M, 34 yrs	no	no	/	NA	NA	NA	NA	/	No MCD	c.689C > T (p.S230L)
P109418	M, 12 yrs	no	no	/	Irregular Slowing	SA PO bilateral	Irregular Asynchronous	SA paroxysmal PO bilateral	/	Perisylvian PMG	c.728C > T (p.P243L)

Depende del gen involucrado y anatomía cerebral

Encefalopatía epiléptica precoz

# Clínica Post-Natal

## Epilepsia

Table 1. Electrophysiological findings of our series.

	Gender, Age	Epileptic Syndrome	Seizure Type	Age at Onset	Awake EEG BA	Awake EEG EA	Sleep EEG BA	Sleep EEG EA	Response to AEDs	MCDs on MRI	Genetic Findings
EPILEPTIC PATIENTS											
TUBA1A											
P45617	F, 13 yrs 3 mo	Focal symptomatic epilepsy	Spasms, FS	18 mo, 3 yrs	Irregular Low voltage	0	Irregular BFA Asynchronous	SA EA Right TO	Controlled (ACTH; VPA)	Perisylvian dysgyria	c.466C > G (p.R156G)
P89815 §	F, 3 yrs 3 mo	Focal symptomatic epilepsy	FS	21 days	Irregular Asym Slowing BFA	SA paroxysmal Right CO	Irregular Asym Asynchronous	SA EA Right CO Left CT asynchronous	Controlled (LEV)	PMG-multi	c.4C > A (p.R2S)
17656 §	M, 13 yrs 4 mo	Focal symptomatic epilepsy	Myoclonic, focal SE, SF	3 mo	Irregular Slowing	0	Irregular Asym	SA paroxysmal -EA Left C PO	Controlled (VPA, ETS)	No MCD	c.1169G > A (p.R390H)
TUBB2B											
P76712 §	M, 10 yrs 9 mo	Focal symptomatic epilepsy	Spasms, FS	18 mo	Irregular Asym BFA	SA Left CT	Irregular Asym BFA	SA EA Left CT and diffuse	Partially controlled (VPA)	Generalized PMG + SCH	c.1060T > C (p.C354R) <i>de novo</i>
P38408 §	F, 16 yrs 8 mo	Focal symptomatic epilepsy	Spasm, FS	5 mo	Irregular Asym Slowing BFA	0	Irregular Asym BFA NEM	SA EA Right C	Controlled (VPA, LTG)	Generalized PMG + SCH	c.419G > C (p.G140A) <i>de novo</i>
P78511 §	F, 39 yrs	Focal symptomatic epilepsy	Spasms, FS	7 mo	Irregular Slow voltage BFA	SA paroxysmal bilateral diffuse positive ILS	NA	NA	Controlled (ACTH, PB, CBZ)	Symp_Gyr, periv heterotopia, subcortical linear heterotopia, small temporal lobes	c.1080_1084delCCTGAinsACATCTTC [p.L361_K362delinsHLQ] <i>de novo</i>

Depende del gen involucrado y anatomía cerebral

Encefalopatía epiléptica precoz



# Clínica Post-natal

**Table 1** Symptoms at disease onset in the study cohorts.

Symptoms at disease onset	<i>TUBA1A</i>	<i>TUBB2B</i>	<i>P</i> value
Developmental delay	10/35 28.6%	9/19 47.4%	0.234
Muscular hypotonia	13/35 37.1%	4/19 21.1%	0.358
Seizures	15/35 42.9%	7/19 36.8%	0.775
Feeding difficulties	5/35 14.3%	0/19 0.0%	0.149
Poor visual contact	3/35 8.6%	1/19 5.3%	1.0
Nystagmus	2/35 5.7%	0/19 0.0%	0.535
Other	4/35 11.4%	4/19 21.1%	0.431

Proportions are illustrated in numbers (top) and percentages (bottom).

<sup>a</sup>Significant difference.

**TUBA1A** tiende a tener más dimorfismos faciales y microcefalia



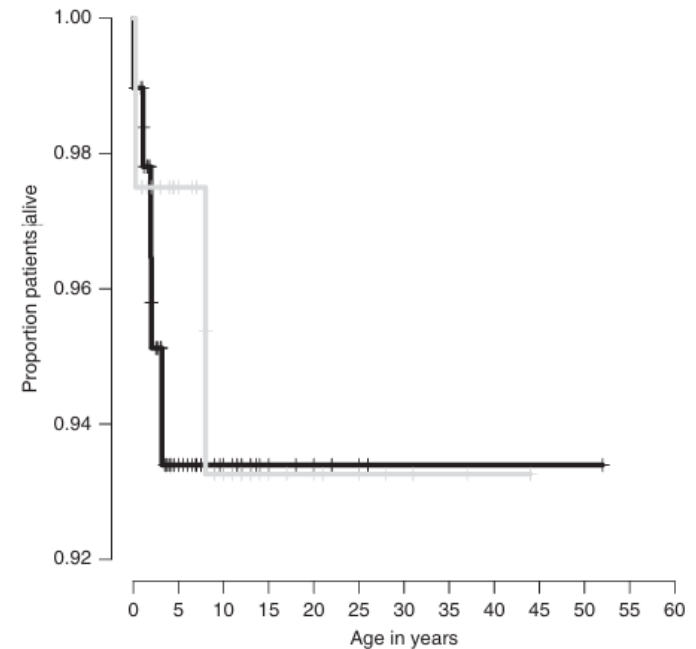
Concordante con el Caso Clínico

# Pronóstico

## Estudio de modelaje de historia natural TUBA1A y TUBB2B

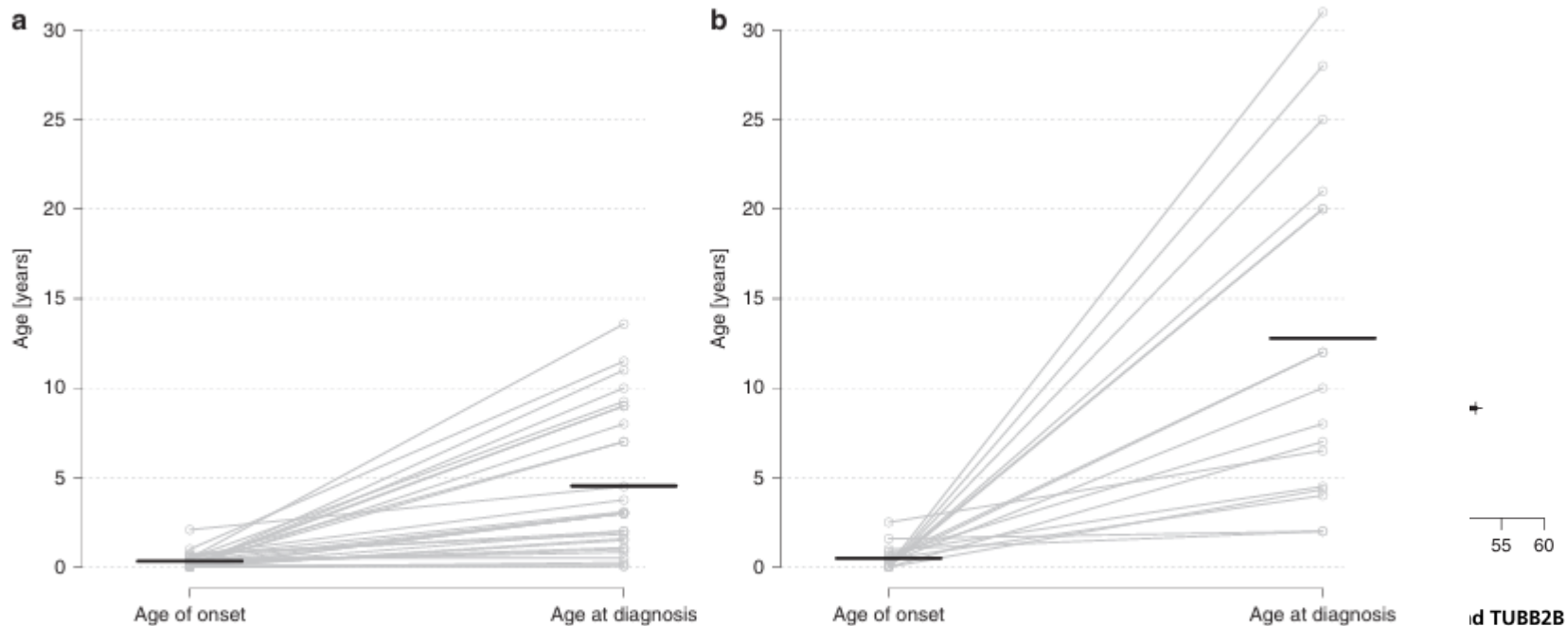
63 estudios = 245 casos  
190 TUBA1A - 55 TUBB2B

Variantes	Inicio Síntomas	Mortalidad 7%	Retraso de Dg
<b>TUBA1A</b>	4 meses	3.2 años	4.2 años
<b>TUBB2B</b>	6 meses	8 años	12.3 años



**Fig. 1 Age of onset and age at diagnosis of TUBA1A (a) and TUBB2B (b) tubulinopathy.** Estimated overall survival distribution for patients with TUBA1A ( $N=97$ , black) and TUBB2B tubulinopathies ( $N=40$ , gray). Censored individuals are marked with a +. Log-rank test,  $p=0.8$ .

# Pronóstico



**Fig. 2 Age of onset and age at diagnosis of *TUBA1A* (a) and *TUBB2B* (b) tubulinopathy.** Data were available for  $N_{TUBA1A} = 29$  and  $N_{TUBB2B} = 17$  individuals, respectively. Horizontal lines indicate the mean. The slopes of connecting lines represent the diagnostic delay between onset of the disease and the time of diagnosis.



# Lisencefalia por Tubulinopatías

## *Variante TUBA1A*

Dr. Rodrigo Jeria León  
Dr. Sergio De La Fuente  
Dra. Cecilia Okuma