



Reporte de caso

Lipofuscinosis neuronal cerioidea tipo 2 (CLN2): primer caso diagnosticado en Panamá, causado por una variante patogénica del gen TPP1 producida por una mutación sin sentido

[Neuronal ceroid ceroid lipofuscinosis type 2 (NCL2): first case diagnosed in Panama, caused by a pathogenic variant of the TPP1 gene produced by a nonsense mutation]

Austin-Ward, Enrique Daniel¹, Yadia Vergara²

1) Instituto de Investigaciones Científicas y Servicios de Alta Tecnología de Panamá (INDICASAT-AIP); 2) Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera (HEPOTH), Panamá, Rep. de Panamá.

Palabras Claves

lipofuscinosis neuronal cerioidea, gen TPP1, depósito lisosomal, epilepsia refractaria.

Keywords:

neuronal ceroid lipofuscinosis, TPP1 gene, lysosomal deposition, refractory epilepsy.

Correspondencia

Enrique Daniel Austin-Ward
enriquedaniel2002@yahoo.com

Recibido

28 de septiembre de 2022

Aceptado

20 de febrero de 2023

Publicado

30 de abril de 2023

Uso y reproducción

Publicación de libre uso individual, no comercial. Prohibida la distribución para otros usos sin el consentimiento el editorial.

Aspectos bioéticos

Los autores declaran no existir conflicto de interés asociado a este manuscrito.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para este trabajo.

Uso de datos

Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor corresponsal.

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente con Lipofuscinosis Neuronal Cerioidea tipo 2 (CLN2), condición genética producida por mutaciones en el gen TPP1. La CLN2 es una Enfermedad de Depósito Lisosomal (LSD), grupo de trastornos genéticos que forman parte de los Errores Innatos del Metabolismo, en los que se acumula un sustrato que no puede ser degradado a nivel de los lisosomas por la deficiencia en una enzima. En el caso de la CLN2, este déficit enzimático ocasiona un cuadro de deterioro neurológico acelerado con epilepsia refractaria, tratándose del primer caso descrito en la República de Panamá a la fecha. Esta condición es una enfermedad rara, y este reporte muestra la importancia de la necesidad de considerar la realización de paneles de diagnóstico genético cuando se presenta una epilepsia de difícil manejo en infantes.

Abstract

The clinical case of a patient with Ceroid Neuronal Lipofuscinosis type 2 (CLN2), a genetic condition produced by mutations in the TPP1 gene, is presented. CLN2 is a Lysosomal Deposition Disease (LSD), a group of genetic disorders that are part of the Inborn Errors of Metabolism, in which a substrate accumulates that cannot be degraded at the level of the lysosomes due to a deficiency in an enzyme. In the case of CLN2, this enzymatic deficit causes an accelerated neurological deterioration with refractory epilepsy, being the first case described in the Republic of Panama to date. This condition is a rare disease, and this report shows the importance of the need to consider genetic diagnostic panels when a difficult-to-manage epilepsy occurs in infants.

REPORTE DE CASO

Se trata de una niña de 6 años, segunda hija nacida por cesárea de una pareja no consanguínea. Durante el embarazo, ocurrió amenaza de aborto en la semana 20, pero no se informaron otros eventos o complicaciones. Su hermana mayor es sana.

Su desarrollo fue normal hasta los 2 años, cuando inicia con caídas frecuentes (crisis atónicas), mioclonías y deterioro cognitivo y motor progresivo, por lo que fue medicada con levetiracetam. A los 3 años no deambulaba sin asistencia y había iniciado la regresión del lenguaje. A esta edad, la Resonancia Magnética Cerebral (RMC) simple mostró atrofia cerebral y cerebelosa.

A los 4 años ya no tenía control cefálico, ni ningún tipo de lenguaje solo risa inmotivada y las crisis eran cada 5 minutos, de tipo atónicas y mioclónicas.

Debido al empeoramiento de las crisis, se decide agregar ácido valproico y benzodiacepinas, disminuyendo el número de crisis, pero aun considerablemente altas. Posteriormente se agrega Topiramato con el cual los padres reportan disminución considerable de las crisis. Los electroencefalogramas demostraban actividad multifocal con fácil generalización y disfunción.

Una RMC posterior también mostró una pérdida de sustancia cortico subcortical cerebral y cerebelosa, de mayor severidad en relación con el primer examen.

A los seis años, dependía por completo de deambulación asistida. Se indicaron pruebas genéticas para epilepsia, por lo cual se realizó un Panel de Epilepsia en InvitaeTM.

Este informe incluía una variante patogénica y otras cuatro variantes categorizadas inicialmente como Variantes de Significado Incierto (Variant of Uncertain Significance – VUS) en ese momento. Tanto la variante patogénica como las tres VUS estaban en heterocigosis.

La VUS restante, fue reportada como una variante en el gen TPP1 (Tripeptidil Peptidasa 1) en homocigosis (c.614T>C (p. Ile205Thr)). Este cambio provoca una variante con pérdida de sentido (missense).

Luego se realizó un ensayo enzimático para TPP1 en la Clínica Mayo y se informó un resultado de ausencia de actividad (<1 ng/h/mg Prot), lo que confirmó el diagnóstico de CLN2.

De acuerdo con la Escala de calificación clínica para CLN2, que se basa en una evaluación combinada de las puntuaciones del Análisis primario y el Análisis de apoyo, tiene una puntuación de 3, principalmente a expensas de la puntuación del Análisis de apoyo. Actualmente la paciente está siendo considerada para Terapia de Reemplazo Enzimático (ERT).

PRUEBAS MOLECULARES

La secuenciación del panel de genes asociados con la epilepsia se realizó utilizando la tecnología Illumina a partir de una muestra de sangre venosa periférica; la extracción de ADN se llevó a cabo utilizando el paquete DNeasy de Qiagen. Para determinar la concentración y pureza del ADN, las muestras se evaluaron mediante un espectrofotómetro (NanoDrop), obteniendo valores aproximados de 500 ng/uL y una densidad óptica (DO) promedio A260/A280 de 1.80. Posteriormente se realizó la secuenciación masiva de librerías NexteraTM utilizando la plataforma Illumina. Alineación con el genoma de referencia GRCh37.

Todas las regiones seleccionadas presentaron una profundidad mayor o igual a 32,2 x y un umbral mínimo de confianza de mapeo Q30 con una lectura total de 27 320 632 bibliotecas NexteraTM Illumina. Se realizó el enriquecimiento y análisis de las regiones codificantes y también se consideraron las secuencias intrónicas.

Posteriormente se analizaron las variantes genéticas obtenidas en el panel inicial de epilepsia. Los resultados se compilaron en un archivo de salida tipo Variant Call Format (VCF), donde se registraron las variantes encontradas. Se consultaron las bases de datos poblacionales Exac, 1000Genomas, OMIM y GnomAD para determinar la existencia de las variantes reportadas.

RESULTADOS

El cambio c.614T>C en homocigosis en el gen TPP1, que consiste en una modificación del aminoácido isoleucina en la posición 205 por una actividad treonina (Tabla 1) (<1 nmol/h/mg Prot), confirma un diagnóstico CLN2 como hemos dicho anteriormente. Se identificaron cuatro variantes heterocigóticas. La primera variante encontrada es el cambio de nucleótido: c.869G>A, que modifica el aminoácido arginina en la posición 290 por una histidina en el gen ARSA.

La segunda variante se trata del cambio de nucleótido c.215G>A que genera el cambio de arginina en la posición 72 por glutamina en el gen ADAR. La tercera variante es un cambio de glicina a valina en la posición 834 del gen COL18A1, seguida de la p. Variante Arg3420Gln en el gen PCLO.

El análisis bioinformático de todas las variantes encontradas, utilizando un software bioinformático, reportó un significado clínico patogénico en las variantes reportadas en los genes ARSA, COL18A1 y TPP1; la variante en el gen ADAR tenía un significado clínico benigno y la variante en PCLO se clasificó como de significado poco claro. Además, todas las variantes han sido reportadas actualmente.

Tabla 1. Resultados del panel de genes para epilepsia y análisis de variantes bioinformáticas

Gen	Variante	Cigocidad	In Silico Pathogenicity Predictor				
			Provean	Mutation Taster	UMD-Predictor	POLYPHEN	HSF
TPP1	c.614T>C (p.Ile205Thr)	homocigoto	Patogénico	NR	Patogénico		NR
ARSA	c.869G>A (p.Arg290His)	heterocigoto	Benigno	NR	Benigno	Benigno	Benigno
ADAR	c.215G>A (p.Arg72Gln)	heterocigoto	Patogénico	Patogénico	Patogénico	Patogénico	Patogénico
COL18A1	c.2501G>T (p.Gly834Val)	heterocigoto	Patogénico	NR	Probable-mente Patogénico	Benigno	Benigno
PCLO	c.10259G>A (p.Arg3420Gln)	heterocigoto	Patogénico	Patogénico	Patogénico	Patogénico	Patogénico

DISCUSIÓN

Las Enfermedades de Depósito Lisosomal (EDL) (Lysosome Storage Disease-LSD), son un grupo de condiciones hereditarias causadas por una acumulación de un subproducto metabólico causado a su vez por un déficit en la actividad enzimática de las enzimas lisosomales, encargadas de procesos de degradación en este organelo [1].

Dentro de este grupo de patologías, Las lipofuscinosis ceroides neuronales son un grupo de trastornos neurodegenerativos progresivos llamados así por la apariencia histológica del material de almacenamiento que contiene lipopigmentos autofluorescentes.

El término enfermedad de Batten se ha aplicado colectivamente a este grupo de trastornos, aunque la comprensión más reciente de la base molecular de la enfermedad ha llevado a un sistema de nomenclatura en el que los subtipos se designan mediante un número basado en el gen y el fenotipo asociado. Por ejemplo, Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2 (CLN2). Esta última, es causada por mutaciones en el gen que codifica la enzima TPP1 (tripeptidil peptidasa 1). Actualmente se conocen 13 genes que causan la lipofuscinosis neuronal ceroides. La mayoría tiene un patrón de herencia autosómico recesivo [1].

Presentamos una variante patogénica del gen TPP1 no informada previamente en un paciente, aunque predicha por análisis in silico. La enzima tripeptidil peptidasa 1 actúa como una peptidasa, dividiendo los péptidos en grupos de tres aminoácidos.

Este caso es especialmente importante para nuestro país, dado que se trata del primer paciente con CLN2 diagnosticado hasta la fecha.

Se ha encontrado que al menos 131 variantes en el gen TPP1 causan la enfermedad CLN2. Las mutaciones en TPP1 causan por lo menos tres fenotipos diferentes de CLN2. La enfermedad CLN2, infantil tardía clásica (MIM# 204500), se inicia entre los 2 y 4 años, siendo la epilepsia el síntoma principal en la mayoría de los casos [2]. Después de los síntomas iniciales, se desarrollan deterioro

mental y del habla, espasmos mioclónicos, ataxia y falla visual. La muerte ocurre típicamente entre los 6 y los 15 años.

En un segundo fenotipo, la enfermedad CLN2, juvenil, ocurre una aparición de la enfermedad entre los 6 y los 10 años. Finalmente, se han informado de por lo menos tres casos con enfermedad CLN2, infantil y de inicio antes del primer año [2]. Otras mutaciones en TPP1 pueden producir ataxia espinocerebelosa autosómica recesiva tipo 7 (ARSCA7) y otras presentaciones clínicas [3].

En nuestro caso, los primeros síntomas aparecieron a los 2 años, por lo que correspondería a una CLN2 variante infantil tardía clásica. La mayoría de las variantes del gen TPP1 que causan la enfermedad CLN2 cambian los aminoácidos individuales en la tripeptidil peptidasa 1, lo que provoca una disminución grave de la actividad enzimática. Una reducción en la enzima funcional da como resultado la descomposición incompleta de ciertos péptidos.

La enfermedad CLN2 se caracteriza por la acumulación de proteínas o péptidos y otras sustancias en los lisosomas. Estas acumulaciones ocurren en las células de todo el cuerpo; sin embargo, las células nerviosas parecen ser particularmente vulnerables a sus efectos. Las acumulaciones pueden causar daño celular que conduce a la muerte celular. La muerte progresiva de las células nerviosas en el cerebro y otros tejidos conduce a los signos y síntomas de la enfermedad CLN2 [4].

El uso de pruebas moleculares como prueba de diagnóstico de primera línea para enfermedades neurológicas de inicio pediátrico se ha convertido en una necesidad para el manejo adecuado de estas afecciones [5].

La clasificación oportuna y la notificación pública de las variantes de TPP1 son esenciales para ayudar al diagnóstico temprano y al tratamiento eficaz de CLN2, en el que se produce una neurodegeneración irreversible antes de llegar a un diagnóstico a los 5 años.

El desarrollo de las Terapias de Reemplazo Enzimático (ERT), y en un futuro cercano, la terapia génica, han abierto un nuevo panorama para el tratamiento de las EDL, y entre ellas la CLN2, dando a estos pacientes y a sus familias el manejo efectivo de su condición y la oportunidad de una mejor calidad de vida [6,7].

CONCLUSIONES

El uso de pruebas moleculares como prueba de diagnóstico de primera línea para enfermedades neurológicas de inicio pediátrico se ha convertido en una necesidad para el manejo adecuado de estas afecciones.

El desarrollo de las Terapias de Reemplazo Enzimático (ERT), y en un futuro cercano, la terapia génica, han abierto un nuevo panorama para el tratamiento de las EDL, y entre ellas la CLN2.

Agradecimientos

Gracias al Dr. Enrique A. Jiménez MD, FACC, FSCAI, Cardiólogo Intervencionista en Overton Brooks VA Medical Center, Shreveport, Louisiana; Director Asociado del Programa de Residencia de Cardiología en la Universidad Estatal de Luisiana en Shreveport, Luisiana, por sus contribuciones.

REFERENCIAS

- [1] Sun A, Lysosomal storage disease overview. 2018. *Ann Transl Med.* Dec; 6(24): 476.
- [2] Kousi, M., Lehesjoki, A.-E. and Mole, S.E. 2012. Update of the mutation spectrum and clinical correlations of over 360 mutations in eight genes that underlie the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Hum. Mutat.*, 33: 42-63.
- [3] Williams RE, Mole SE. 2012. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology.* Jul 10;79(2):183-91.
- [4] Ma L, Prada AM, Schmidt M, Morrow EM. 2021 Generation of pathogenic TPP1 mutations in human stem cells as a model for neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 disease. *Stem Cell Res.* May;53:102323.
- [5] Gardner E, Bailey M, Schulz A, Aristorena M, Miller N, Mole SE. 2019. Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. *Hum Mutat.* Nov;40(11):1924-1938.
- [6] Schiffmann R, O Brady R. 2002. New prospects for the treatment of lysosomal storage diseases. *Drugs* 62(5):733-42.
- [7] Massaro, G.; Geard, A.F.; Liu, W. et al. 2021 Gene Therapy for Lysosomal Storage Disorders: On-going Studies and Clinical Development. *Biomolecules*, 11, 611.