

CARTA AL EDITOR

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.65883>

Esclerosis lateral amiotrófica positiva para mutación en el gen CYTB y negativa en SOD1 y ATXN2

Amyotrophic lateral sclerosis positive for mutation in the CYTB gene and negative for SOD1 and ATXN2

Recibido: 14/06/2017. Aceptado: 21/07/2017.

Iván Cervantes-Aragón¹ • Sergio Alberto Ramírez-García² • Diana García-Cruz³

¹ Universidad de Guadalajara - Centro Universitario de Ciencias de la Salud - Departamento de Biología Molecular y Genómica - Doctorado en Genética Humana- Guadalajara - México.

² Universidad de la Sierra Sur - Instituto de Investigaciones sobre la Salud Pública - Miahuatlán de Porfirio Díaz - México.

³ Universidad de Guadalajara - Centro Universitario de Ciencias de la Salud - Departamento de Biología Molecular y Genómica - Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” - Guadalajara - México.

Correspondencia: Diana García-Cruz. Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” CUCS, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, edificio P, piso 2. Teléfono: +5233 10585200, ext.: 33646. Guadalajara. México. Correo electrónico: dianagarcr@hotmail.com.

Cervantes-Aragón I, Ramírez-García SA, García-Cruz D. Esclerosis lateral amiotrófica positiva para mutación en el gen CYTB y negativa en SOD1 y ATXN2. Rev. Fac. Med. 2017;65(2):377-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.65883>.

Cervantes-Aragón I, Ramírez-García SA, García-Cruz D. [Amyotrophic lateral sclerosis positive for mutation in the CYTB gene and negative for SOD1 and ATXN2]. Rev. Fac. Med. 2017;65(2):377-8. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n2.65883>.

Señor editor, se examinó a una mujer de 28 años, originaria de Miahuatlán de Porfirio Díaz Oaxaca, México, remitida para descartar esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y miopatía mitocondrial por la unidad de rehabilitación básica. La paciente presentaba disfagia, debilidad muscular, calambres, fatiga e intolerancia al ejercicio, síntomas progresivos desde hace 2 años. Los familiares que la acompañaban refirieron que en ocasiones presentaba llanto sin causa alguna, así como odinofagia al pasar líquidos y comida sólida desde los 13 años, lo que había progresado a disfagia.

A la paciente se le detectó sordera sensorial derecha a los tres años de edad y diabetes *mellitus* un año atrás, la cual se manejó con metformina 500mg cada 8 horas. No se le documentó historia de crisis convulsiva o actividad epiléptica hasta la fecha. A la exploración física no se encontró oftalmoplejía externa ni ptosis palpebral, pero sí hiperreflexia de miembros pélvicos y atrofia de los músculos de miembros torácicos muy marcada en las eminencias tenar e hipotenar. En la tomografía de cráneo contrastada no se encontraron infartos fantasma, conocidos como *stroke-like*, pero la resonancia magnética simple de la columna vertebral mostró atrofia de las astas anteriores. En la historia familiar no se encontró ningún otro miembro afectado.

La exploración clínica y neuroimagenológica que se integra mediante los criterios del Escorial permitió sugerir la categoría diagnóstica de sospecha de ELA esporádica (ELAE). La paciente presentaba odinofagia y disfagia asociadas, hallazgos relacionados con la disfunción bulbar. A su ingreso a la unidad de rehabilitación, a la paciente se le solicitó una biometría hemática completa, la cual

resultó dentro de los parámetros normales, y una cuantificación de ácido láctico con resultado de 8mmol/L.

Con base en estos hallazgos clínicos, se realizó un tamizaje molecular y se buscó la amplificación de los repetidos CAG en el intrón 1 del gen ATXN2 y mutaciones en SOD1 (ambos responsables de ELA13 y ELA1, respectivamente), así como la detección de mutaciones en CYTB (responsable de miopatía mitocondrial con fibromialgia). Para la detección de repetidos (CAG)_n, se usaron los iniciadores PCR-Hot star, cag-F 5'-GGGCCCTCACCATGTGCG-3' y cag-R 5'-CGGGCTTGGGACATTGG-3' (Sigma Aldrich) con las condiciones de amplificación antes reportadas (2).

Para SOD1 se flanquearon los cinco exones con los iniciadores que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Iniciadores de exones para SOD1.

Exon 1	5'-CTGGTTTGCTTCGTAG-3' y 5'-ACTCAGCCCTGGGCACC-3'
Exon 2	5'-CAGCTGTTTTGCTTTGTTTCAG-3' y 5'-ACGTTTAGGGGCTACTCTAC-3'
Exon 3	5'-TTTTAGAATGTATTGGGAAC-3' y 5'-ACACGAATTATCTTAGCAC-3'
Exon 4	5'-CATCAGCCCTAATCCATC-3' y 5'-AAACCGGACTAACAATC-3'
Exon 5	5'-GGTATTGTTGGGAGGAGG-3' y 5'-GCTAGCAGGATAACAGATGAG-3'

Fuente: elaboración propia.

Las condiciones de amplificación fueron 95°4' (92°30", 60°25", 72°25")25ciclos.

Para CYTB se utilizaron los iniciadores 5'-ATACTCCTCAATAGCCATCTC-3' y 5'-CATCATGCGGAGATGTTTGTAT-3' (SigmaAldrich); las condiciones de amplificación fueron 95°4' (92° 1min, 65° 1min, 60° 30")30ciclos, extensión final 60°5"min.

En el caso del gen ATXN2 se detectaron los repetidos CAG por electroforesis en poliacrilamida al 12%. Los productos de PCR punto final de SOD1 y CYTB fueron secuenciados.

Los resultados de este estudio revelaron que la paciente es portadora de un genotipo 22/22 normal para ATXN2, negativo para mutaciones en los cinco exones del gen SOD1 y positivo para la variante G>T nt14770 en CYTB en estado heteroplásmico (Figura 1).

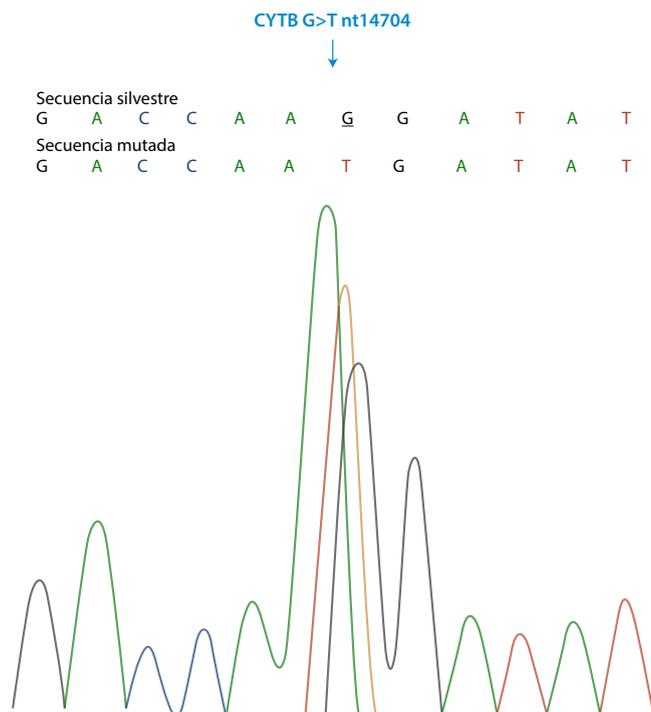


Figura 1. Mutación en estado heteroplásmico encontrada en el gen CYTB. Fuente: Elaboración propia.

La asociación del ELA con mutaciones en genes mitocondriales es posible, ya que el estrés oxidativo está relacionado con la biogénesis, la disfunción del metabolismo mitocondrial y el control de la producción de radicales superóxido (EROS) por SOD1 y 2 (4). En futuros estudios de epidemiología de ELA se deben buscar mutaciones o polimorfismos en genes mitocondriales como factores etiológicos, tal como se realizó en el presente caso, donde se exploró el gen CYTB por el fenotipo similar a fibromialgia con diabetes y sordera.

La asociación de diabetes con ELA puede explicarse por la mutación en el gen CYTB, lo que es posible ya que las mutaciones en el ADNmt se relacionan con miopatías, las cuales cursan con esta enfermedad (5). Es obligatorio descartar mutaciones en SOD1, las cuales son las responsables de la mayor parte de casos con ELA familiar; en el presente caso se descartaron y era lo esperado porque se trata de un caso esporádico (6). La expansión CAG en el gen ATXN2 entre el rango de repetidos de 27-33 ha sido implicada en el desarrollo de ELA y diabetes *mellitus*; este estado de permutación fue descartado por estudio molecular (2,7).

En casos de ELAE, debe descartarse la expansión anormal del VNTR (GGGGCC)_n en el gen C9orf72, ya que puede explicar hasta un 30% de los casos de ELA (8). En el presente caso no se realizó detección molecular de este VNTR, ya que la paciente presentaba datos clínicos que orientaban a una enfermedad de sobreposición tanto de ELA como de una miopatía mitocondrial. Los hallazgos motivaron a buscar mutaciones en genes mitocondriales que pudieran explicar la diabetes, la intolerancia al ejercicio y la fibromialgia, condiciones asociadas al gen CYTB (1).

Se ha reportado un cuadro muy parecido en el síndrome de Wolfram, el cual presenta diabetes insípida, diabetes *mellitus* de inicio

temprano, sordera, atrofia óptica, convulsiones, retardo mental, anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia, relacionadas todas con una gran delección de 7.6kb en estado heteroplásmico que va del nucleótido 6466 al 14134; este último *locus* incluye región codificante del extremo carboxilo del gen CYTB (9). En la paciente fue descartado este síndrome por el cuadro clínico, ya que la paciente no presentó acidosis láctica, alteraciones hematológicas, retardo mental, epilepsia, polidipsia, poliuria, ni infecciones repetitivas, lo cual se corroboró con la secuenciación ya que no se comprobó delección del *locus* mitocondrial.

Se concluyó que la paciente analizada en el presente estudio es portadora de sospecha de ELAE asociada con la mutación G>T nt14770 en el gen CYTB.

Conflicto de interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Esta investigación tuvo apoyo financiero de la Secretaría de Educación Pública, Programa para el Desarrollo Docente, convocatoria 2012, Incorporación nuevos profesores de tiempo completo, otorgado a la Universidad de la Sierra Sur.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Marín-Aguilar F, Rybkina T, Cotán D, Pérez-Pulido A, *et al*. Mutation in cytochrome b gene of mitochondrial DNA in a family with fibromyalgia is associated with NLRP3-inflammasome activation. *J Med Genet*. 2016;53(2):113-22. <http://doi.org/f77vg8>.
2. Flores-Alvarado LJ, Dávalos-Rodríguez NO, García-Cruz D, Madrigal-Ruiz PM, Ruiz-Mejía R, Aguilar-Aldrete ME, *et al*. El polimorfismo (CAG)_n del gen ATXN2, nuevo marcador de susceptibilidad para diabetes mellitus tipo 2. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(5):318-24.
3. Beckstead WA, Ebbert MT, Rowe MJ, McClellan DA. Evolutionary pressure on mitochondrial cytochrome b is consistent with a role of Cytb17T affecting longevity during caloric restriction. *PLoSOne*. 2009;4(6):e5836. <http://doi.org/fnc8vg>.
4. Bozzo F, Mirra A, Carri MT. Oxidative stress and mitochondrial damage in the pathogenesis of ALS: New perspectives. *Neurosci Lett*. 2017;636:3-8. <http://doi.org/f9h4nr>.
5. Ramírez-García SA, Cabrera-Pivaral CE, Huacuja-Ruiz L, Flores-Alvarado LJ, Pérez-García G, González Rico JL, *et al*. Implicaciones en la atención primaria en salud de la genética y genómica en la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):e6-26.
6. Ghasemi M, Brown RH Jr. Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;a024125. <http://doi.org/ccqw>.
7. Daoud H, Belzil V, Martins S, Sabbagh M, Provencher P, Lacomblez L, *et al*. Association of Long ATXN2 CAG repeat sizes with increased risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68(6):739-42. <http://doi.org/dckcxd>.
8. Tripolszki K, Csányi B, Nagy D, Ratti A, Tiloca C, Silani V, *et al*. Genetic analysis of the SOD1 and C9ORF72 genes in Hungarian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging*. 2017;(53):e1-195. <http://doi.org/ccqw>.
9. Rötig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM, Rustin P, *et al*. Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy, and deafness (Wolfram syndrome, MIM 222300). *J Clin Invest*. 1993;91:1095-1098. <http://doi.org/dht694>.