

Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en *POLG*

Report of a case of Alpers-Huttenlocher syndrome associated with a heterozygous pathogenic variant in *POLG*

César Misael Cerecedo-Zapata,* Graciela Alvarado-Jiménez,*
 Joanny Paola Alatraste-Cequera*

Palabras clave:

síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome hepatocerebral, síndrome por depleción de ADN mitocondrial, *POLG*, regresión del desarrollo psicomotor

Keywords:

Alpers-Huttenlocher syndrome, hepatocerebral syndrome, mitochondrial DNA depletion syndrome, *POLG*, regression of psychomotor development.

Resumen

Introducción: el síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH) es una condición de herencia autosómica recesiva asociada a *POLG*, se caracteriza por la tríada clásica de epilepsia refractaria a tratamiento con componente focal, regresión del desarrollo psicomotor y hepatopatía. Presentamos un caso clínico de una probando mexicana con características de SAH. **Caso clínico:** se trata de un paciente femenino de seis años y seis meses de edad con desarrollo psicomotor adecuado hasta los cuatro años, después se observa aparente pérdida de fuerza en miembros inferiores de inicio insidioso y presencia de dolor, así como movimientos mioclónicos en ambas extremidades, después se presenta deterioro cognitivo, presenta disartria flácida, adecuado control de cuello, no presenta control de tronco, deformación en equino de ambos pies. Electroencefalograma con múltiples descargas epilépticas, bilirrubina directa 1.69 mg/dL, ácido láctico sérico 20 mg/dL, imagen de resonancia magnética sin alteraciones, tamiz metabólico ampliado normal. Se reporta la presencia de una variante en *POLG* (c.1433 + 1G > A) en estado heterocigoto considerada patogénica. **Conclusión:** clínicamente presenta características de SAH, a pesar de presentar sólo una variante patogénica en *POLG*, no es posible descartar la presencia de variantes no evidenciables por la metodología usada. Hasta donde tenemos conocimiento, es el primer reporte de síndrome de Alpers en un individuo mexicano.

Abstract

Introduction: Alpers-Huttenlocher syndrome (AHS) is an autosomal recessive inheritance condition associated with *POLG*, characterized by the classic triad of epilepsy refractory to treatment with a focal component, regression of psychomotor development and liver disease. We present a clinical case of a Mexican proband with clinical diagnosis of AHS. **Clinical case:** a girl of six years six months with adequate psychomotor development until 4 years of age. Subsequently, she presents insidious muscle weakness in the lower limbs and pain and myoclonic movements in both. Subsequently, cognitive deterioration occurs, she presents flaccid dysarthria, adequate head control, no trunk control with equinus foot deformity. Electroencephalogram with multiple epileptic discharges, direct bilirubin 1.69 mg/dL, serum lactic acid 20 mg/dL, magnetic resonance of the brain without alterations. By molecular testing, it was demonstrated a heterozygous pathogenic variant in *POLG* (c.1433+1G>A). **Conclusion:** the proband presents characteristics of SAH clinically, she presents only one pathogenic variant in *POLG*, it is not possible to rule out the presence of non-obvious variants due to the methodology used. To our knowledge, this is the first report of Alpers syndrome in a Mexican individual.

* Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz, Sistema Estatal para el Desarrollo Integral de la Familia Veracruz.

Correspondencia:

César Misael Cerecedo-Zapata

E-mail: misael_207@hotmail.com

Recibido: 8 de Abril de 2022

Aceptado: 5 de Agosto de 2022



Citar como: Cerecedo-Zapata CM, Alvarado-Jiménez G, Alatraste-Cequera JP. Reporte de un caso de síndrome de Alpers-Huttenlocher asociado a una variante patogénica heterocigota en *POLG*. Invest Dis-capacidad. 2022; 8 (3): 110-114. <https://dx.doi.org/10.35366/107511>



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alpers-Huttenlocher (SAH), también conocido como poliodistrofia infantil progresiva y síndrome por depleción de ADN mitocondrial (ADNmit) 4A (OMIM #203700), es una condición de herencia autosómica recesiva asociada a *POLG*, el cual es un gen localizado en el locus 15q25 que codifica para la subunidad catalítica de la polimerasa gamma, enzima encargada de la reparación y replicación del ADNmit.¹

Este síndrome fue originalmente descrito por Alpers en 1931² y reconocido como un síndrome neurodegenerativo asociado a disfunción hepática en 1976,³ se caracteriza por la tríada clásica de epilepsia refractaria a tratamiento con componente focal, regresión del desarrollo psicomotor y hepatopatía.⁴ Los afectados suelen tener una primera etapa asintomática donde el desarrollo psicomotor suele ser normal, posteriormente se presentan la encefalopatía y hepatopatía, ambas progresivas.^{5,6} A pesar de que la mayoría de los casos suelen tener un inicio temprano, existen individuos que muestran inicio en la adolescencia o adultez temprana, aunque también suelen tener una progresión y degeneración más lenta.⁷

La epilepsia es el primer síntoma en 50% de los casos, pueden ser crisis focales simples, primarias generalizadas o mioclónica, en ocasiones se presentan *status epilepticus* y conforme progresa se vuelve más refractaria a tratamiento.⁸ Es común la presencia de epilepsia parcial continua (EPC) que se caracteriza por crisis motoras que involucran sólo una porción del cuerpo con movimientos clónicos constantes y repetitivos, continuos por horas o días, con o sin efectos en la consciencia. La EPC no siempre es evidente en electroencefalograma, el cual incluso puede ser normal.^{9,10} Es común la presencia de mioclonías y coreoatetosis que pueden ser difíciles de distinguir de epilepsia mioclónica o EPC.¹¹

La espasticidad, ataxia y neuropatía suelen ser síntomas universales, progresivos con variable inicio y evolución, de igual forma el deterioro cognitivo puede ser progresivo, variable y se caracteriza por somnolencia, pérdida de la concentración, pérdida del lenguaje, irritabilidad y alteración en la respuesta emocional. El daño hepático es variable y, en algunos casos, súbito, puede iniciar muy temprano en el desarrollo de la condición o no ser evidente al momento de la muerte del afectado, se ha asociado al consumo de valproato de magnesio y al divalproato sódico.⁹

Interesantemente, en el presente trabajo presentamos un caso clínico de una probando mexicana con

características de SAH, lo cual es sumamente raro en nuestra población.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de seis años y seis meses de edad, originaria de Pacho Viejo, Coatepec, en el estado de Veracruz, no cuenta con seguridad social, la familia está formada por cuatro integrantes, con ingresos mensuales aproximados de \$2,660 pesos mexicanos. Se canalizó al Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz con diagnósticos de epilepsia focal con movimientos clónicos de miembros inferiores y alteración de la consciencia. La probando es producto de la gesta de padres sanos, no consanguíneos, única gesta de la pareja, nacida por cesárea a término, sin aparentes complicaciones o factores de riesgo para daño neurológico, somatometría adecuada.

Presentó desarrollo psicomotor adecuado hasta los cuatro años, cuando se observó aparente pérdida de fuerza en miembros inferiores de inicio insidioso y presencia de dolor, así como movimientos mioclónicos en ambas extremidades. Presentó deterioro cognitivo, notado por lenguaje incoherente, agresividad y comportamiento social inadecuado, comenzó a notar deformidad en ambos pies, a la edad de seis años perdió la capacidad de realizar marcha (*Figura 1*). Ha presentado tres eventos de crisis convulsivas tónico clónicas asociadas a la presencia de fiebre de origen infeccioso.

Actualmente se encuentra escolarizada con dificultad en su aprendizaje, presentando rabieta



Figura 1: Pie izquierdo en equino fotografiado a los seis años y seis meses de edad.

frecuentes, no logra alimentarse sin apoyo, lenguaje a nivel de oraciones, en ocasiones fuera de contexto, con omisión y sustitución de fonemas, habla inteligible por ser lenta y con alteración en su articulación, con actitud desinhibida e impulsiva, dificultad para tragar especialmente sólidos con atragantamientos frecuentes.

Mostró dificultad en tareas de razonamiento verbal, bajo desempeño en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, debido a su baja capacidad de atención sostenida y selectiva.

La somatometría fue adecuada para edad y sexo, sin dismorfias, movimientos oculares sin alteraciones, disartría flácida, adecuado control de cuello, no presentó control de tronco, no realiza marcha, ligera espasticidad de predominio en miembros inferiores, reflejos normales, sin presencia de reflejos patológicos, temblor de intención en miembros superiores así como disimetrías, movimientos mioclónicos espontáneos, incontrolables en miembros inferiores y presencia de deformación en equino de ambos pies, sensibilidad sin alteraciones. En evaluaciones posteriores se observó deterioro cognitivo y aumento de los movimientos mioclónicos y espasticidad.

El electroencefalograma mostró múltiples descargas epilépticas, pruebas de función hepática con bilirrubina directa 1.69 mg/dL, sin elevación de enzimas de escape, ácido láctico sérico 20 mg/dL, imagen de resonancia magnética sin alteraciones, tamiz metabólico ampliado normal.

Ante este panorama, se realizó un análisis de secuencia, deleciones y duplicaciones mediante un panel multigen dirigido a genes nucleares de enfermedades mitocondriales y leucodistrofias, en donde se reportó la presencia de una variante en *POLG* (c.1433+1G>A) en estado heterocigoto, mediante análisis *in silico* se determinó que este cambio puede alterar el proceso correcto de corte y empalme en la maduración del RNAm, por lo que se considera que provoca un efecto deletéreo.

DISCUSIÓN

Con respecto a la variante observada, ésta afecta el sitio donante de empalme en el intrón 7, por lo que es esperado que altere la maduración del RNAm, canónicamente se considera que las variantes en los sitios donadores o receptores de empalme llevan a una pérdida de la función en el producto proteico, lo que es patogénico en el caso de *POLG*.^{12,13} De igual forma esta variante ya ha sido asociada a un caso

de síndrome de AHS, el cual también presentó otra variante patogénica en trans.¹⁴

En este caso la probando es originaria de una comunidad rural con 4,829 habitantes,¹⁵ por lo que se puede considerar endogámica, lo que es un factor de riesgo para condiciones y enfermedades recesivas; sin embargo, al no encontrar alguna variante en estado homocigoto no se considera de relevancia para el caso actual.

Resalta la instalación insidiosa y progresiva de debilidad muscular, movimientos clónicos en miembros inferiores secundarios a epilepsia focal, ataxia y deterioro cognitivo, así como los datos sugerentes de falla hepática y la elevación del ácido láctico, los cuales son datos que encajan clínicamente con SAH, aunque es necesario evidenciar la presencia de dos variantes patogénicas bialélicas para establecer el diagnóstico de certeza.⁹

El Alpers-Huttenlocher (SAH) forma parte de los síndromes de depleción de DNAm, suelen afectar más comúnmente músculo e hígado; sin embargo, pueden afectar al cerebro, corazón y riñón, son autosómico-recesivos y pueden provocar un fenotipo similar al observado en este caso, como es la coexistencia de disfunción hepática y alteraciones neurológicas, conocido como tipo hepatocerebral. Hasta el momento se han relacionado más de 15 genes a síndromes de depleción de DNAm (*TK2*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *RRM2B*, *DGUOK*, *TYMP*, *MPV17*, *TFAM*, *FBXL4*, *OPA1*, *ABAT*, *AGK*, *MGME1*, *SLC25A4*, *POLG* y *TWNK*) los cuales fueron analizados mediante el estudio molecular, sin presentar variantes de significado incierto o patogénico, a excepción de la mencionada en *POLG*.⁹

La oftalmoplejía externa progresiva es la única condición asociada a *POLG* que puede tener herencia autosómica dominante, y se caracteriza por la presencia de debilidad en los músculos extraoculares de inicio en la edad adulta, acompañado de miopatía generalizada, hipoacusia sensorineural, ataxia, neuropatía axonal, cataratas y parkinsonismo, el diagnóstico de ésta se corrobora con la presencia de una variante patogénica heterocigota en *POLG*.¹⁶ En este caso las características clínicas no son compatibles con la probando, por lo que no es posible interpretar el cuadro clínico y el estudio molecular como diagnóstico de oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante relacionada a *POLG*.

La deficiencia del complejo mitocondrial IV debida a alteraciones en genes nucleares puede asociarse a encefalopatía y falla hepática, en este caso fueron analizados la mayoría de los genes asociados, sin

encontrar variantes de significado incierto o patogénico. Cabe resaltar que no fueron analizados COX4I1, COX6A2, PET117, COX5A, ni COXFA4, genes asociados a deficiencia de complejo mitocondrial IV tipo 17, 18, 19, 20 y 21 respectivamente, de los cuales sólo se ha descrito hepatopatía en el tipo 20, asociada al gen COX5A, cuyo fenotipo es de inicio más temprano y letal a los pocos meses de vida, por lo que no es compatible con el caso en discusión.¹⁷⁻¹⁹

El síndrome de Leigh es una condición con una amplia heterogeneidad genética, que se caracteriza por la presencia de retraso y/o regresión del desarrollo psicomotor, distonía y ataxia, que puede asociarse a falla hepática y se caracteriza por la presencia de lesiones hiperintensas en secuencia T2 mediante imagen de resonancia magnética; sin embargo, no se presentó ninguna alteración en IRM compatible con síndrome de Leigh.²⁰

Por otro lado, en un estudio de 2,697 individuos con fenotipo compatible con trastornos asociados a *POLG*, 156 presentaron características de un fenotipo recesivo y se evidenció sólo una variante patogénica en *POLG*, por lo que los autores proponen la existencia de una segunda variante patogénica no detectada por la metodología usada, como pueden ser mutaciones en el promotor, regiones intrónicas profundas, inversiones, alteraciones en la regulación epigenética o posible herencia digénica.¹⁴

Existen casos de oftalmoplejía externa progresiva debidos a herencia digénica de *POLG* con *TWINK* y con *SLC25A4* (también llamado *ANT1*) por lo que ante la presencia de sólo una variante patogénica en *POLG* se recomienda el análisis de secuencia de *TWINK* y otros genes causantes de síndromes por depleción de ADN mitocondrial, si es que clínicamente se sospecha de alguna condición recesiva asociada a *POLG* para descartar herencia digénica.^{9,14,21,22} En este caso fueron secuenciados: *TK2*, *SUCLA2*, *SUCLG1*, *RRM2B*, *DGUOK*, *TYMP*, *MPV17*, *TFAM*, *FBXL4*, *OPA1*, *ABAT*, *AGK*, *MGME1*, *SLC25A4* y *TWINK*, en ninguno de ellos se encontraron variantes patogénicas o de significado incierto, por lo que se descartada la presencia de una herencia digénica por *POLG* y algún otro gen actualmente asociado al mismo fenotipo. Por lo que no se puede descartar la herencia digénica con otro gen aún no asociado a este fenotipo o a este mecanismo.

El análisis cuantitativo de ADNmit está indicado en este caso, ya que de existir datos de depleción en ADNmit reforzaría la sospecha de SAH; sin embargo, la falta de alteraciones no lo descartaría, ya que se recomienda realizar secuenciación de *POLG* incluso

en ausencia de alteraciones en el DNA mitocondrial, por no ser un dato no obligatorio para establecer el diagnóstico.¹⁴

Consideramos en este caso el diagnóstico de SAH a pesar de que sólo una variante patogénica en *POLG* pudo ser detectada mediante el estudio molecular, no es posible descartar la presencia de variantes patogénicas en el promotor o en regiones intrónicas profundas, así como alteraciones epigenéticas o inversiones. Es recomendable realizar un análisis de las regiones no estudiadas, en este caso en búsqueda de otra variante patogénica en *POLG*, así como el análisis de secuenciación en los padres, aunque al no contar con seguridad social, ni con ningún otro patrocinio se vuelve una opción difícil de alcanzar a corto o mediano plazo. Este caso es muy especial, ya que engloba todas las características con la presencia de una mutación compatible con síndrome de Alpers, pero con una sola variante patogénica.

Hasta donde tenemos conocimiento, es el primer reporte de síndrome de Alpers en un individuo mexicano; por otro lado, la variante patogénica detectada no había sido descrita previamente en nuestra población, lo que lo hace ser un caso raro y de relevancia clínica para su estudio.

Referencias

1. Ropp PA, Copeland WC. Cloning and characterization of the human mitochondrial DNA polymerase, DNA polymerase gamma. *Genomics*. 1996; 36 (3): 449-458.
2. Alpers B. Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum. *Arch NeurPsych*. 1931; 25 (3): 469-505.
3. Huttenlocher PR, Solitare GB, Adams G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis. *Arch Neurol*. 1976; 33 (3): 186-192.
4. Nguyen KV, Sharief FS, Chan SS, Copeland WC, Naviaux RK. Molecular diagnosis of Alpers syndrome. *J Hepatol*. 2006; 45 (1): 108-116.
5. Harding B, Alsanjari N, Smith S, Wiles C, Thrush D, Milles D et al. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers' disease) presenting in young adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1995; 58 (3): 320-325.
6. Harding BN. Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome): a personal review. *J Child Neurol*. 1990; 5 (4): 273-287.
7. Wiltshire E, Davidzon G, DiMauro S, Akman HO, Sadleir L, Haas L et al. Juvenile Alpers disease. *Arch Neurol*. 2008; 65 (1): 121-124.

8. Saneto RP, Cohen BH, Copeland WC, Naviaux RK. Alpers-Huttenlocher syndrome. *Pediatr Neurol.* 2013; 48 (3): 167-178.
9. Cohen BH, Chinnery PF, Copeland WC. POLG-Related disorders. 2010. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26471/>
10. Worle H, Kohler B, Schlote W, Winkler P, Bastanier CK. Progressive cerebral degeneration of childhood with liver disease (Alpers Huttenlocher disease) with cytochrome oxidase deficiency presenting with *epilepsia partialis continua* as the first clinical manifestation. *Clin Neuropathol.* 1998; 17 (2): 63-68.
11. Horvath R, Hudson G, Ferrari G, Fütterer N, Ahola S, Lamantea E et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain.* 2006; 129(Pt 7): 1674-1684.
12. ncbi.nlm.nih.gov. 2022. VCV000280017.9 - ClinVar - NCBI. [On line] [Accessed 23 August 2022] Available in: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/280017/?oq=280017&m=NM_002693.3\(POLG\):c.1433%201G%3EA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/280017/?oq=280017&m=NM_002693.3(POLG):c.1433%201G%3EA)
13. Baralle D, Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet.* 2005; 42 (10): 737-748.
14. Tang S, Wang J, Lee NC, Milone M, Halberg MC, Schmitt ES et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: an ever expanding molecular and clinical spectrum. *J Med Genet.* 2011; 48 (10): 669-681.
15. inegi.org.mx. 2022. [online] [Accessed 25 August 2022] Available in: https://www.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/702825198039.pdf
16. Van Goethem G, Dermaut B, Lofgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet.* 2001; 28 (3): 211-212.
17. omim.org. 2022. Phenotypic series - PS220110 - OMIM. [Accessed 25 August 2022] Available in: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS220110>
18. Von Kleist-Retzow J, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Parfait B, Chretien D, Rustin P et al. A high rate (20%–30%) of parental consanguinity in cytochrome-oxidase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1998; 63 (2): 428-435.
19. Baertling F, Al-Murshedi F, Sánchez-Caballero L, Al-Senaidi K, Joshi NP, Venselaar H et al. Mutation in mitochondrial complex IV subunit COX5A causes pulmonary arterial hypertension, lactic acidemia, and failure to thrive. *Hum Mutat.* 2017; 38 (6): 692-703.
20. Lake NJ, Compton AG, Rahman S, Thorburn DR. Leigh syndrome: one disorder, more than 75 monogenic causes. *Ann Neurol.* 2016; 79 (2): 190-203.
21. Van Goethem G, Lofgren A, Dermaut B, Ceuterick C, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Digenic progressive external ophthalmoplegia in a sporadic patient: recessive mutations in POLG and C10orf2/Twinkle. *Hum Mutat.* 2003; 22 (2): 175-176.
22. Da Pozzo P, Rubegni A, Rufa A, Cardaioli E, Taglia I, Gallus GN, Malandrini A, Federico A. Sporadic PEO caused by a novel POLG variation and a Twinkle mutation: digenic inheritance? *Neurol Sci.* 2015; 36 (9): 1713-1715.