CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN PACIENTES CON AMAUROSIS CONGÉNITA DE LEBER TIPO 8: A PROPÓSITO DE UN CASO DE PACIENTE ASINTOMÁTICA

Carrillo Cruz Ana Paulina, Góngora Peniche Mariana, Medina Reynoso Mariana Montserrat, Recio Altamirano Ana María
Universidad Marista de Mérida

Introducción

La Amaurosis Congénita de Leber tipo 8 (LCA 8) es una retinopatía autosómica recesiva con heterogeneidad alélica y expresividad variable asociada con polimorfismos en *CRB1* [1]. En las variantes patogénicas se reduce la adhesión entre células gliales de Müller y fotorreceptores de la membrana limitante externa de la retina causando un fenotipo con pérdida visual severa antes de los 6 meses de edad, nistagmo y electrorretinograma (ERG) ausente [1,2,3]. Se presenta el caso de una paciente femenina de 18 años con variante patogénica c.498_506del y expresión asintomática.

Objetivos

Identificar la correlación genotipo - fenotipo en pacientes con Amaurosis Congénita de Leber tipo 8

1. Identificar las variables genéticas más frecuentes.
2. Describir el fenotipo clínico y de la retina de las variantes genéticas.
3. Comparar los fenotipos clínicos entre las variantes, así como con el caso clínico de la paciente asintomática.

Métodos

Diseño de estudio
Descriptivo, retrospectivo, y transversal

Estrategia de búsqueda
Búsqueda de los años 2000-2026 de reportes de caso de LCA8

PRISMA
Cribado por título y lectura del texto completo

Criterios de inclusión
Reportes de caso de pacientes con LCA8

Criterios de excusión
Estudios sobre LCA8 que no fueran reportes de caso.

Análisis
Matriz comparativa de 5 artículos con 7 variantes genéticas de LCA8, en contraste con la paciente asintomática

Resultados

A continuación se presenta la comparación genotipo-fenotipo de las variantes analizadas en contraste con el caso de la paciente asintomática:

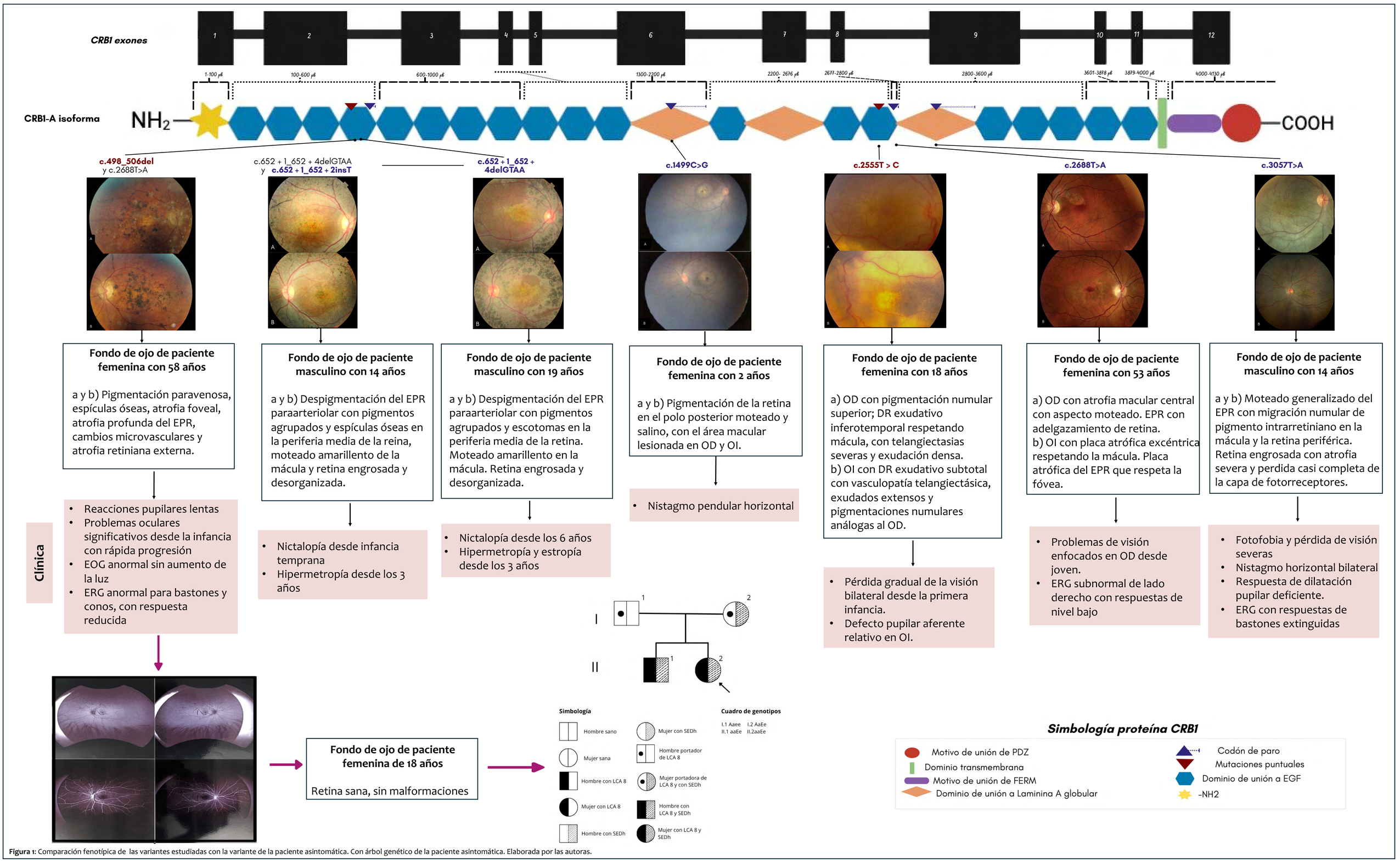


Figura 1: Comparación fenotípica de las variantes estudiadas con la variante de la paciente asintomática. Con árbol genético de la paciente asintomática. Elaborada por las autoras.

Discusión

La paciente del caso clínico posee la variante c.498_506del (exón 2 del gen *CRB1*) causante de la deleción p.(Ile167_Gly169del) tres aminoácidos que conforman el cuarto dominio de unión al factor de crecimiento epidérmico (EGF-4) en la región extracelular de la proteína CRB1 en sus tres isoformas (CRB1-A, CRB1-B y CRB1-C) [1,3]. La paciente de 58 años descrita por Khan presenta esta misma variante, sin embargo, muestra complicaciones severas que fueron progresando con la edad tras obtener su diagnóstico en la infancia temprana[2]. Dado que la clasificación de esta variante confirma su carácter patogénico, resulta prioritario analizar los factores biológicos o genéticos modificadores por los cuales la paciente del presente caso se mantiene asintomática hasta la fecha [1,2].

Conclusión

La hipótesis planteada es que la paciente es asintomática debido a un fenómeno de mimetismo genético o interacción por otros factores genéticos que alteran la expresión de la enfermedad [1,3]; ya que la paciente no solo presenta la variante c.498_506del en el gen *CRB1*, sino que también presenta diagnóstico de Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil (SEDh) y es portadora en heterocigosidad de la variante c.333-48T>C en el gen *FECH* (causante de protoporfiria eritropoyética) y de la variante c.1456C>T en el gen *PKLR* (causante de anemia hemolítica hereditaria no esferocítica).

Referencias bibliográficas

1.Duan W., Zhou T., Jiang H., Zhang M., Hu M., Zhang L. A novel nonsense variant (c.1499C>G) in CRB1 caused Leber congenital amaurosis-8 in a Chinese family and a literature review. BMC Med Genomics. 2022 Sep 17.
2.Khan S.A., Nestel A.R. CRB1 Gene Mutation Causing Different Phenotypes of Leber Congenital Amaurosis in Siblings. J Ophthalmic Vis Res. 2019 Oct 24.
3.Shamsnajafabadi H., Kaukonen M., Bellingrath J.S., MacLaren R.E., Cehajic-Kapetanovic J. In Silico CRISPR-Cas-Mediated Base Editing Strategies for Early-Onset, Severe Cone–Rod Retinal Degeneration in Three Crumbs homolog 1 Patients, including the Novel Variant c.2833G>A. Genes 2024, 15, 625.