XV Simposio de Investigación
Genética Médica

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

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

Palabras clave: Amaurosis Congénita de Leber tipo 8; Relación genotipo-fenotipo, Gen *CRB1*; Variante asintomática

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.

Objetivo: Identificar la correlación genotipo-fenotipo en pacientes con LCA 8.

Métodos: Estudio a propósito de un caso, descriptivo, retrospectivo, y transversal entre los años 2000 y 2026 en PubMed, 5 artículos con reportes de caso de 7 pacientes con variantes en *CRB1* se compararon fenotípicamente con la paciente asintomática, a través de matriz comparativa.

Resultados: Se identificaron las variantes más frecuentes de *CRB1*, asociadas a degeneración progresiva con la edad [1,2,3]. Hasan describió que la pérdida gradual bilateral de la visión con vasculopatía retiniana se asocia a c.2555T>C [1,3]. Duan describió que la pigmentación retiniana moteada y salina con pigmentación macular se asocia a c.1499C>G, mientras que Sylla describió que el engrosamiento de retina y atrofia del epitelio pigmentario retiniano se asocia con c.3057T>5 [1,3]. Kuniyoshi describió que la esotropía e hipertropía, despigmentación del epitelio pigmentario y moteado de la mácula, se asocia a c.652+1_652+4delGTAA; mientras que las espículas óseas y retina engrosada se asocia a c.652 + 1_652 + 4delGTAA y c.652 + 1_652 + 2insT [1,3]. Por último, Khan describió que la atrofia macular central con aspecto moteado del fondo y placa atrófica excéntrica que respeta la mácula se asocian a c.2688T>A; mientras que la pigmentación paravenosa, espículas óseas y atrofia foveal, se asocia a c.2688T>A + c.498_506del, misma variante que tiene la paciente asintomática, con agudeza visual preservada y sin alteraciones retinianas [2].

Discusión y conclusiones: La paciente de 58 años descrita por Khan y la paciente asintomática presentan la variante c.498_506del (exón 2; gen *CRB1*) con modificación en p.(Ile167_Gly169del) que corresponde al dominio similar al factor de crecimiento epidérmico cuatro (EGF-4) que forma parte del dominio extracelular de la proteína CRB1 en todas sus isoformas y, por ende, clasificada como patogénica [1,3]. Se concluye que la paciente es asintomática debido a una mimetización genética de otras mutaciones ya que además de la variante en *CRB1*, presenta Síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil, es portadora en heterocigosidad de la variante c.333-48T>C del gen *FECH* y de la variante c.1456C>T del gen *PKLR*.

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.