

Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), noviembre-diciembre 2024,
Volumen 8, Número 6.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6

**OFTALMOPATÍA EXTERNA COMO FORMA
DEBUTANTE DE MUTACIÓN DEL GEN POLG,
EN ESTADO HETEROCIGOTO, EN LA
POSICIÓN C.3323A>T, P.TYR1108PHE. A
PROPÓSITO DE UN CASO.**

EXTERNAL OPHTHALMOPATHY AS A DEBUTANTE FORM
OF POLG GENE MUTATION, IN HETEROZYGOUS STATE,
AT POSITION C.3323A>T, P.TYR1108PHE. APROPOS OF A
CASE.

Braulio Esteban López Reyes
Universidad Autónoma de Zacatecas

Melissa Carrillo Hernández
Universidad autónoma de Aguascalientes

Irma Martínez Tovar
Universidad Autónoma de Zacatecas

Luis Gerardo Hernández Cisneros
Universidad Autónoma de Zacatecas

Zahira Nahetzy Rodríguez Rodríguez
Universidad Autónoma de Zacatecas

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i6.14975

Oftalmopatía Externa como forma debutante de Mutación del gen polg, en estado heterocigoto, en la posición c.3323a>t, p.tyr1108phe. A propósito de un caso.

Braulio Esteban López Reyes¹

brauliol.reyes1203@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-3547-2243>

Universidad Autónoma de Zacatecas
Aguascalientes México

Melissa Carrillo Hernández

dra.melissa44carrillo@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5196-1269>

Universidad autónoma de Aguascalientes
México

Irma Martínez Tovar

irmamtzt@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-6201-5003>

Universidad Autónoma de Zacatecas
Aguascalientes, México

Luis Gerardo Hernández Cisneros

luis.gerardo24@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0003-6808-9363>

Universidad Autónoma de Zacatecas
Aguascalientes, México

Zahira Nahetzy Rodriguez Rodriguez

nahetzyrodriguez@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-7725-9259>

Universidad Autónoma de Zacatecas
Aguascalientes, México.

RESUMEN

La mutación POLG es una patología mitocondrial causada por alteraciones en el gen POLG que puede ser heredada de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, también puede aparecer como una nueva mutación en individuo sin antecedentes familiares de enfermedad.

La prevalencia de la enfermedad resulta complicada, debido a la heterogeneidad clínica y al infra diagnóstico.

En función de los aspectos clínicos se clasifica en dos grupos: formas de inicio infantil y formas de inicio más tardío, su cuadro clínico dependerá del inicio de la enfermedad. El diagnóstico se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de la anamnesis y la exploración física apoyado inicialmente por los resultados de exploraciones complementarias generales y específicas de disfunción mitocondrial.

Los defectos de mantenimiento del ADN mitocondrial son trastornos graves con mal pronóstico en la mayoría de las personas afectadas, no existe una terapia curativa para ninguno de estos trastornos, siendo principalmente sintomático.

A propósito, se presenta un caso de mutación del gen POLG, en estado heterocigoto, en la posición c.3323A>T, p.Tyr1108Phe en un adolescente; quien acude por presentación progresiva de pérdida de fuerza muscular de miembros inferiores, claudicación e incapacidad para la deambulacion, iniciando abordaje multidisciplinario.

Palabras clave: POLG, autosómica dominante, autosómica recesiva, disfunción mitocondrial, mtADN, heterocigoto.

¹ Autor principal

Correspondencia: brauliol.reyes1203@gmail.com

External ophthalmopathy as a debutante form of polg gene mutation, in heterozygous state, at position c.3323a>t, p.tyr1108phe. Apropos of a case.

ABSTRACT

POLG mutation is a mitochondrial pathology caused by alterations in the POLG gene that can be inherited in an autosomal dominant or autosomal recessive manner, and can also appear as a new mutation in individuals with no family history of the disease.

The prevalence of the disease is complicated due to clinical heterogeneity and underdiagnosis.

Depending on the clinical aspects, it is classified into two groups: infantile-onset forms and later-onset forms, the clinical picture depending on the onset of the disease. Diagnosis is based on clinical suspicion, suggested by anamnesis and physical examination, initially supported by the results of general and specific complementary examinations of mitochondrial dysfunction.

Mitochondrial DNA maintenance defects are serious disorders with poor prognosis in most affected individuals, there is no curative therapy for any of these disorders, being mainly symptomatic.

Incidentally, we present a case of POLG gene mutation, in heterozygous state, at position c.3323A>T, p.Tyr1108Phe in an adolescent; who presented with progressive loss of muscle strength in the lower limbs, claudication and inability to ambulation, initiating a multidisciplinary approach.

Key words: POLG, autosomal dominant, autosomal recessive, mitochondrial dysfunction, mtDNA

Artículo recibido 15 octubre 2024

Aceptado para publicación: 20 noviembre 2024



INTRODUCCION

El gen POLG es aquel que proporciona las instrucciones para producir una proteína llamada polimerasa gamma (Pol γ). La POLG γ es una de las enzimas que conforman el aparato de replicación mitocondrial, y sus componentes están codificados por los genes POLG1 y POLG2, está compuesta por una subunidad alfa y dos copias de una proteína llamada subunidad beta, esta enzima desempeña un papel crucial en la replicación y reparación del ADN en las mitocondrias. (C. Rouzier, 2022).

Las mitocondrias son estructuras dentro de las células encargadas de convertir la energía de los alimentos en una forma utilizable por las células a través del proceso de fosforilación oxidativa. Estas mitocondrias contienen su propio ADN, conocido como ADN mitocondrial (mtDNA), el cual es esencial para su funcionamiento adecuado. La pol γ es la única ADN polimerasa activa en las mitocondrias y juega un papel fundamental en la replicación del mtDNA. (Cohen, 2010, updated 2024).

La mutación POLG es una patología mitocondrial causada por alteraciones en el gen POLG que puede ser heredada de manera autosómica dominante o autosómica recesiva, lo que significa que puede ser transmitida por uno o ambos padres afectados. También puede ocurrir como una nueva mutación en un individuo sin antecedentes familiares de la enfermedad. En función de los aspectos clínicos se pueden agrupar en formas de inicio infantil que incluyen: a) el síndrome de Alpers-Huttenlocher, y b) síndromes miohepatocerebrales de inicio infantil (MCHS, childhood myocerebrohepatopathy spectrum). Las formas de inicio más tardío incluyen: a) cuadros de afectación predominantemente ocular, con las llamadas oftalmoplejía crónica progresiva autosómica dominante o recesiva (adCPEO o arCPEO, autosomal dominant or recessive chronic progressive external opthalmoplegia); b) cuadros de ataxia-neuropatía, que incluyen el síndrome de ataxia recesiva mitocondrial (MIRAS, mitochondrial recessive ataxia syndrome) y la ataxia sensorial, neuropatía, disartria y oftalmoplejía (SANDO, sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis), y c) síndromes combinados a otros cuadros (ataxia sensorial y elementos clínicos de la entidad de la entidad MERRF (myoclonic encephalopathy and regged red fibers) acuñado MEMSA (myoclonic epilepsy myopathy sensory ataxic). (Berardo, 2011).

La prevalencia de estas enfermedades resulta extremadamente complicada. Algunos estudios sitúan la prevalencia de las enfermedades mitocondriales en general entre 1 de cada 5.000 a 10.000 habitantes.

El estudio más detallado al respecto, realizado en el noreste de Inglaterra, muestra una prevalencia



estimada de 9,6 casos de enfermedades mitocondriales causadas por mutación en el ADN cada 100.000, y de 2,9 casos de enfermedades causadas por mutaciones en el mtADN por 100.000 habitantes. Todos los estudios coinciden en la dificultad de llegar a calcular una prevalencia real debido al infra diagnóstico y heterogeneidad clínica. (Guallar, 2019).

El diagnóstico actual de las enfermedades mitocondriales se fundamenta en la sospecha clínica, sugerida por los datos de anamnesis y exploración física, debe sospecharse un defecto de la fosforilación oxidativa mitocondrial ante cualquier paciente que presente una asociación inexplicable de dos o más síntomas, con un curso clínico rápidamente progresivo, y que afecte tejidos y órganos aparentemente no relacionados que puede manifestarse a cualquier edad, en cualquier órgano que requiera energía, siendo los síntomas predominantes los neuromusculares. Apoyado posteriormente por los resultados de exploraciones complementarias generales y específicas de disfunción mitocondrial; análisis bioquímico en plasma, líquido cefalorraquídeo y orina, estudios del ADN, pruebas de anatomía patológica e histoquímica y neuroimagen. (Guallar, 2019).

No existe una cura específica para la mutación POLG en la actualidad. El tratamiento se basa en manejo de los síntomas individuales y en mejorar la calidad de vida de los pacientes. (Guallar, 2019).

La disfunción de POLG da como resultado el agotamiento del ADNmt y/o la acumulación de deleciones en el ADNmt. Las variantes patogénicas en POLG resultan en trastornos relacionados con POLG, un grupo de condiciones que pueden involucrar una amplia gama de fenotipos que incluyen convulsiones, pérdida de visión cortical, miopatía, neuropatía, deterioro o regresión del desarrollo e insuficiencia hepática.

Las mitocondrias son orgánulos citoplasmáticos que contienen la cadena respiratoria y cuya finalidad es la producción de energía mediante la síntesis de ATP. El DNA mitocondrial es muy característico, por lo que vamos a esquematizar sus peculiaridades: El DNA mitocondrial, formado por 16569 pares de bases, es circular, de herencia exclusivamente materna y no está envuelto en cromatina. Hasta un 97% del genoma mitocondrial es codificante. Está formado por 37 genes, de los cuales 13 codifican proteínas esenciales. En la formación de complejos del sistema de fosforilación oxidativa, 22 tRNAs y 2 rRNAs (BAYONA, 2018)



La ADN polimerasa c mitocondrial (POLc) es necesaria para la replicación del genoma mitocondrial (ADNmt). La holoenzima está formada por la subunidad catalítica POLcA, codificada por el gen POLG (MIM 174763), y por el factor de procesividad dimérico POLcB, codificado por el gen POLG2 (MIM 604983). (Lee, 2009). Los defectos en la replicación del ADNmt o en el metabolismo de los nucleótidos pueden provocar reordenamientos, deleciones, mutaciones puntuales o agotamiento del ADNmt, lo que a menudo resulta en disfunción mitocondrial y, en última instancia, enfermedad mitocondrial (Zeviani, 2004)

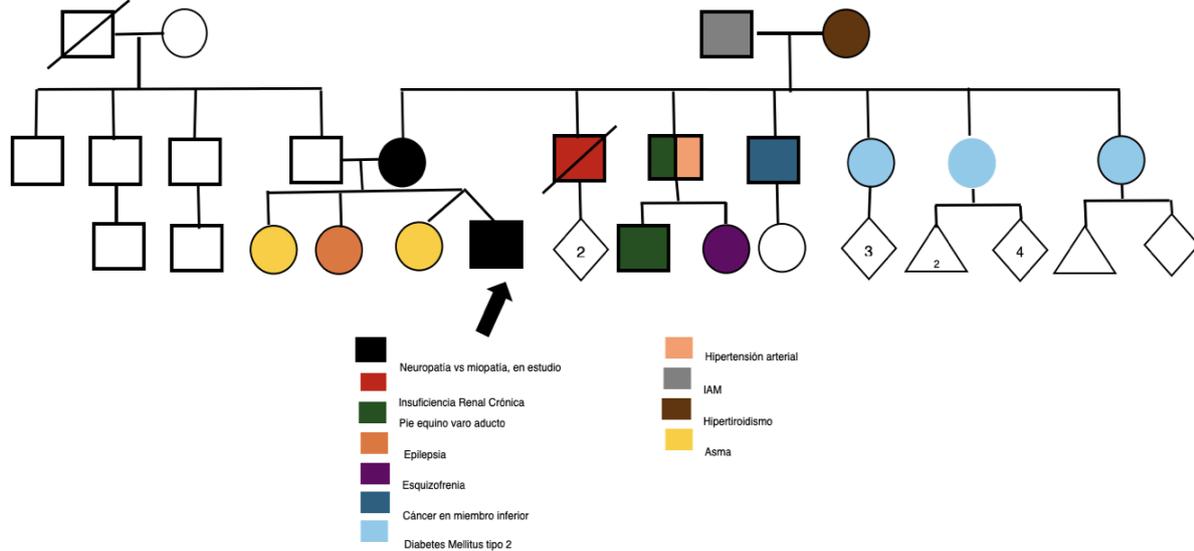
CASO CLÍNICO

Se presenta a consulta un paciente masculino de 16 años de edad, originario de Aguascalientes, Aguascalientes, México que comenzó en agosto de 2023 con disminución de la fuerza de miembros inferiores, acompañado de claudicación, dolor y vision borrosa lo cual aumenta de manera progresiva durante los siguientes 4 meses, hasta condicionar incapacidad para la deambulacion, por lo que es hospitalizado. Durante su internamiento presenta coluria, en estudios de laboratorio se advierten niveles de CPK de 980 u/l, por lo cual se integra diagnóstico presuntivo de rabiomiólisis. Se inicia valoración multidisciplinaria: recibe valoración por Neurología pediátrica (con quién continúa en estudio, no han integrado un diagnóstico), se solicitan estudios de laboratorio y gabinete (mismos que se adjuntan en este documento). En el examen físico se describe orientado en 3 esferas, cráneo normocéfalo, pabellones auriculares de adecuada implantación, ligeramente rotados hacia atrás, frente normal, cejas ligeramente curvas, fisuras palpebrales horizontalizadas, ptosis palpebral, pupilas isocóricas, normorreflécticas, movimientos oculares normales, puente nasal ligeramente alto, dorso nasal recto, base nasal ancha, filtrum grado 2, ambos bermellones gruesos, mentón normal. Cuello corto y ancho. Tórax simétrico, campos pulmonares con adecuada entrada y salida de aire, ruidos cardiacos rítmicos, sin agregados. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, no visceromegalias, ruidos peristálticos presentes adecuados en frecuencia. Extremidades superiores con arcos de movilidad completos, fuerza 5/5 en todos los segmentos. Extremidades inferiores con arcos de movilidad completos, fuerza 5/5 en todos los segmentos. Genitales, presenta cicatrices de cirugías para reparación de hipospadias. Resto de la exploración sin alteraciones.

Los antecedentes heredofamiliares del paciente, se ilustran en el siguiente árbol genealógico



Figura 1. Árbol genealógico.



Entre el resto de los antecedentes del paciente se refiere con 4 cirugías previas para reparación de hipospadias, asma en control y alergias a trimetopríma con sulfametoxazol. Es producto de la gesta 3, de embarazo gemelar bicorial, biamniótico, quien nació a las 36 semanas, por cirugía cesárea, aparentemente sin complicaciones, egresan a las 24 horas, llora y respira al nacer, Apgar 9, peso 2400 gr, talla 52 cm, se realizó tamiz metabólico, sin alteraciones.

Estudios de laboratorio y gabinete:

01/09/2023: CK total 884 U/L, CK MB 317 U/L.

08/03/2024: Resonancia Magnética de cráneo contrastada: Áreas de gliosis inespecífica frontal bilateral.

27/03/2024:

Tabla 1. Inmunohistoquímica

INMUNOHISTOQUÍMICA		
	Valor	Valor de referencia
AC. ANTI DNA UNA CADENA	0.34	<1.0
ANTI ANA (IGG)	0.23	<1.0
CPK	147.47 U/L	5-130
CPK MB	21.44 U/L	0-25

COMPLEMENTO C3	169	82-185
COMPLEMENTO C4	29.68	15-53
ANTIESTREPTOLISINAS	<49.47	0-100
FACTOR REUMATOIDE	<15	0-30

Tabla 2. Perfil de inmunoglobulinas

PERFIL DE INMUNOGLOBULINAS		
	Valor	Valor de referencia
INMUNOGLOBULINA A	161.52 mg/dl	63-484
INMUNOGLOBULINA G	1151.72 mg/dl	540-1822
INMUNOGLOBULINA M	145.46 mg/dl	22-240
INMUNOGLOBULINA E	<13.2 UL/ml	< 100

Tabla 3. Electroforesis de proteínas

ELECTROFORESIS DE PROTEÍNAS		
	Valor	Valor de referencia
PROTEÍNAS TOTALES	7.3 g/dl	6-8 g/dl
ALBÚMINA	4.9 g/dl	3.2-5.3 g/dl
FRACCIÓN ALFA I	0.1 g/dl	0.1-0.4 g/dl
FRACCIÓN ALFA II	0.7 g/dl	0.4-1 g/dl
FRACCIÓN BETA	0.8 g/dl	0.2-1.2 g/dl
FRACCIÓN GAMMA	0.8 g/dl	0.7-1.7 g/dl
RELACIÓN A/G	2.01	

Tabla 4. Biometría hemática

BIOMETRÍA HEMÁTICA Y VSG		
	Valor	Valor de referencia
LEUCOCITOS	5.1	4.6-10.2
ERITROCITOS	5.9	4-6.1
HEMOGLOBINA	16.6	12-18
HEMATOCRITO	50.2	37-53
PLAQUETAS	172,000	142,000-424,000
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR	3	0.0-15

Tabla 5. Secuenciación Sanger

GEN/TRANSCRITO	EXÓN	VARIANTES	CIGOTIPADO	CLASIFICACIÓN ACMG	FENOTIPOS ASOCIADOS	HERENCIA
POLGM_002693.3	EXÓN 21	c.3323A>T p.Tyr1108 Phe	Heterocigota	Probablemente patogénica	Desórdenes neurológicos relacionados a POLG	Autosómica dominante e/ Autosómica recesiva

Secuenciación Sanger

Se identificó en el DNA de Orlando Alid Galván Rosales la variante en el gen POLG, en estado heterocigoto, en la posición c.3323A>T, p.Tyr1108Phe, clasificada por la ACMG como Probablemente Patogénica, asociada con patrones de herencia tanto Autosómica dominante, como Autosómica Recesiva (se adjunta resultado de laboratorio).

Dicho gen está asociado con una condición genética denominada Oftalmoplejía Externa Progresiva con un patrón de herencia Autosómica Dominante, la cual se caracteriza por: hipoacusia neurosensorial, oftalmoplejía externa progresiva, ptosis palpebral, cataratas (inicio tardío), disfagia, gastroparesia, pseudoobstrucción gastrointestinal, intolerancia al ejercicio, debilidad muscular progresiva, atrofia muscular, debilidad de músculos faciales, debilidad de las extremidades, fibras rojas irregulares observadas en la biopsia muscular, disminución de la actividad de la citocromo C oxidasa, ataxia, parkinsonismo, disartria, temblor en reposo, bradiquinesia, epilepsia, disminución sensorial, neuropatía axonal sensorial, depresión, lo anterior con una expresividad variable, generalmente de inicio en la edad adulta (Entrada - *174763 - POLIMERASA, ADN, GAMMA; POLG - OMIM).

Sin embargo, hay que tomar en cuenta que, de acuerdo con la metodología empleada en el estudio de exoma ampliado, y según lo refiere el reporte de laboratorio, no se puede descartar la presencia de una segunda variante en una región no codificante, lo que se podría asociar a otras enfermedades con un patrón de herencia autosómico recesivo en estado heterocigoto compuesto para el gen POLG.

También se han reportado otras condiciones de inicio en la adultez por mutaciones en POLG, como son los siguientes:

Síndromes epilépticos, los cuales son una de las causas genéticas más frecuentes de epilepsia mitocondrial. Presentan una gran similitud con síndromes mitocondriales clásicos, como: MERRF y MELAS. Síndromes de ataxia: puede ser sensorial o cerebelosa. Incluyen disartria, encefalopatía con convulsiones, oftalmoplejía y neuropatía periférica. Trastornos similares a encefalopatía neurogastrointestinal mitocondrial (MNGIE), caracterizada por diarrea persistente y caquexia, dismotilidad gastrointestinal, ptosis, miopatía proximal y neuropatía sensorial. Síndromes de trastorno del movimiento: parkinsonismo es el trastorno del movimiento extrapiramidal más frecuente observado en pacientes con mutaciones en POLG.



Se informa esta serie de enfermedades asociadas a mutaciones en el gen POLG ya que en la mayoría se comparten signos y síntomas. Desencadenantes ambientales y toxinas

El ácido valproico está contraindicado en todos los pacientes con mutaciones en POLG, ya que puede precipitar insuficiencia hepática. Los pacientes con mutaciones en POLG son hipersensibles a varios fármacos que inhiben la función mitocondrial, como: ciertos antibióticos, estatinas, anestésico y quimioterapéuticos. Deberán usarse con precaución.

Actualmente faltan terapias basadas en la evidencia para los trastornos relacionados con mutaciones en POLG. No se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados para estas condiciones, y las terapias sintomáticas son la base del tratamiento. Para los pacientes con mutaciones en POLG se recomiendan valoraciones y seguimiento por los siguientes servicios médicos: otorrinolaringólogo, audiólogo, oftalmólogo, gastroenterólogo, médico de rehabilitación, neurología, y psiquiatría.

DISCUSION Y CONCLUSION

La mutación del gen POLG es una enfermedad mitocondrial que abarca un espectro de trastornos metabólicos hereditarios, es una enfermedad rara, de prevalencia extremadamente complicada de establecer a causa de la marcada variabilidad clínica lo cual puede retrasar el diagnóstico, siendo uno de los principales desafíos de las enfermedades mitocondriales.

El cuadro clínico es muy variable por lo que es una patología infra diagnosticada. La sospecha de estas patologías mediante una adecuada anamnesis y la exploración física es muy importante ya que nos permitirá identificar de manera precoz la presencia de enfermedades mitocondriales y otorgar un tratamiento específico que mejore el pronóstico, supervivencia y calidad de vida del paciente.

Actualmente existen mejoras en las técnicas de secuenciación masiva que han mejorado sustancialmente el diagnóstico en niños, pero aún no se cuentan con marcadores que faciliten al clínico la realización de un diagnóstico de este tipo de patologías.

El tratamiento de pacientes con enfermedades mitocondriales sigue siendo un desafío, en su mayor parte el tratamiento es sintomático.

El pronóstico es malo para los pacientes con mutación del gen POLG, dependerá de la variabilidad del cuadro clínico y del momento del diagnóstico, al ser una patología sin manejo específico debe recibir un abordaje multidisciplinario.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- A. Berardo. El espectro clínico de las mutaciones en POLG. *Neurol Arg.* 2011;3(2);106-112.
- B.H. Cohen. POLG-related disorders. University of Washington. 2010 mar 16 (updated 2024 feb 29)
PMID: 20301791.
- C. Rouzier, et al. Enfermedades mitocondriales. *EMC-Pediatría*, volumen 57, June 2022, pages 1-10.
[doi:10.1016/S1245-1789\(22\)46497-3](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(22)46497-3)
- D. Guallar García. Mitochondrial DNA maintenance defects. Mutations in POLG gene. Report of a clinical case. Universidad de Zaragoza. Facultad de medicina 2019-2020.
- Cohen BH. Miopatías mitocondriales y metabólicas. *Continuum.* 2019;25:1732–1766.
- Goethem GV, Schwartz M, Lofgren A et al. (2003). Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. [online] *European Journal of Human Genetics* (2003) 11, 547–549. Available at:
<https://www.nature.com/articles/5201002> [Accessed 31 May 2018]
- Siibak T, Clemente P. (2017). A multi-systemic mitochondrial disorder due to a dominant p.Y955H disease variant in DNA polymerase gamma. [online] *Human Molecular Genetics*, Volume 26, Issue 13, 1 July 2017, Pages 2515–2525. Available at:
<https://academic.oup.com/hmg/article/26/13/2515/3738507> [Accessed 31 May 2018]
- Lee, Y.-S., Kennedy, W.D. and Yin, Y.W. (2009) Structural insight into processive human mitochondrial DNA synthesis and disease-related polymerase mutations. *Cell*, 139, 312–324.
- Zeviani, M. and Di Donato, S. (2004) Mitochondrial disorders. *Brain*, 127, 2153–2172

