



AMPLIANDO EL FENOTIPO DE LAS TITINOPATIAS EN ETAPA PEDIATRICA EN 2 FAMILIAS MEXICANAS

Jhonatan Rosas ¹, Stephanie Guarneros, ¹ Angélica Hernández² Servicio de Genética.
1. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Tamaulipas;Hospital Ángeles Tampico; 2. DIF Altamira
Palabras clave: *Distrofia , miopatía congénita, expresividad variable*
dr.rosas.genetica@outlook.com



Introducción y objetivo. Las titinopatías son un amplio espectro de enfermedades que afecta principalmente el músculo cardíaco y esquelético, que son causadas por variantes en el gen *TTN* que codifica la titina, una proteína sarcomérica. Los fenotipos son heterogéneas desde la miocardiopatía dilatada hasta trastornos musculares congénitos con diferentes modos de herencia. Muchos fenotipos adicionales relacionados con variantes en el gen *TTN* están surgiendo como consecuencia de la detección de secuenciación de nueva generación (NGS) en pacientes pediátricos con debilidad muscular o hipotonía. Presentamos 2 casos con fenotipo de miopatía congénita y distrofia muscular de cinturas en pacientes pediátricos de 2 familias mexicanas no relacionadas con variantes en el gen *TTN*.

Material y Método. Se obtuvo previo consentimiento informado muestra de sangre periférica para análisis de variantes asociadas a fenotipo neuromuscular , se realizó secuenciación de nueva generación (NGS) en laboratorio Invitae y Centogene para panel neuromuscular y exoma en caso 1, en el caso 2 se realizó NGS de panel asociado a enfermedades neuromusculares en laboratorio Invitae, de acuerdo a los hallazgos se extendió la búsqueda de las variantes a los familiares de interés.

Resultados. Caso 1. Paciente masculino de 9 años de edad, caso único, niegan consanguinidad, antecedentes prenatales de hipomovilidad fetal. Nacimiento vía abdominal por posición podálica, peso 3.4 kg , talla 46 cm ($p<3$). No lloró ni respiró al nacer, requirió maniobras de reanimación avanzada, hospitalizado en unidad de cuidados intensivos por 14 días. Presentó hipotonía y dificultad para la succión, llanto muy débil, desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 18 meses, sedestación a los 3 años, sin lograr marcha, dependiente de silla de ruedas. Actualmente con coeficiente intelectual de 93, antecedentes patológicos de hipotiroidismo congénito, criptorquidia bilateral. Neuroimagen con atrofia frontal y colpocefalia, probable lipoma lumbar, Ecocardiograma normal. 3 Luxaciones de hombro izquierdo. Fue diagnosticado como parálisis cerebral flácida por varios años hasta la edad de 6 años que se refirió al servicio de Genética. Se comparan fenotipos del probando y lo reportado [Tabla1]. A la exploración física con datos de hipotonía periférica, reflejos osteotendinosos abolidos dolicocefalo, paladar alto y estrecho, pectum excavatum, con fuerza 3/ 5 en escala de Daniels modificada distal y proximal bilateral, atrofia muscular generalizada[Imagen1-2]. Resultado de NGS con variantes en estado heterocigoto compuesto en el gen *TTN*: c.44815+1G>A y *TTN*:c.66769+4_66769+7del, la primera reportada en miopatía centronuclear y la segunda en acinesia fetal. Madre portadora de la primera variante y padre de la segunda variante.



Imagen 1-2. Observe la postura por la hipotonía y debilidad presente, así como la movilidad mediante giros

Caso 2 Se trata de paciente masculino de 12 años de edad con antecedentes heredofamiliares de miocardiopatía dilatada por rama materna y cardiopatías congénitas[figura3]. No antecedentes prenatales de importancia, desarrollo psicomotor adecuado. Inició su padecimiento actual a los 11 años con datos de marcha en puntas y debilidad muscular en cintura pélvica y escapular, se realizó estudio neurofisiológico con datos patrón miopático con afección proximal de las 4 extremidades. Exploración física: marcha en puntas, sin lograr marcha en talones, corre con dificultad, se valoró con escala de Daniels modificada, se presenta lado derecho/ izquierdo, deltoides fibras medias, anteriores y posteriores 3+/3+, bíceps braquial 4/4, dorsal ancho fibras superiores y medias 3+/3+ fibras interiores 4/4, flexores de muñeca derechos 5, izquierdos 4, extensores de muñeca derechos 5, izquierdos 4+, reflejos bicipital, tricipital, estilo radial ++/++. Extremidades inferiores integra y simétricas, arcos de movilidad pasivos completos, tono conservado. trofismo disminuidos de manera generalizada, flexores de cadera 4/4, cuádriceps 3+/3+, tensor de la fascia lata 3+/3+, glúteo medio y mayor 3+/3+, tibial anterior 3+/3+, tibial posterior 4/4, peroneos 4/4, isquiotibiales 3+/3+, soleo 4/4, gemelos 4/4, abdominales 4. Reflejos: Aquileo y patelar +++/+. Estudios de CPK y lactado normales. Se detectó variante en el gen *TTN* c.54811+1G>A en estado heterocigoto. Se analizó a madre portadora de la misma variante y algunos familiares de rama materna[Figura 3]

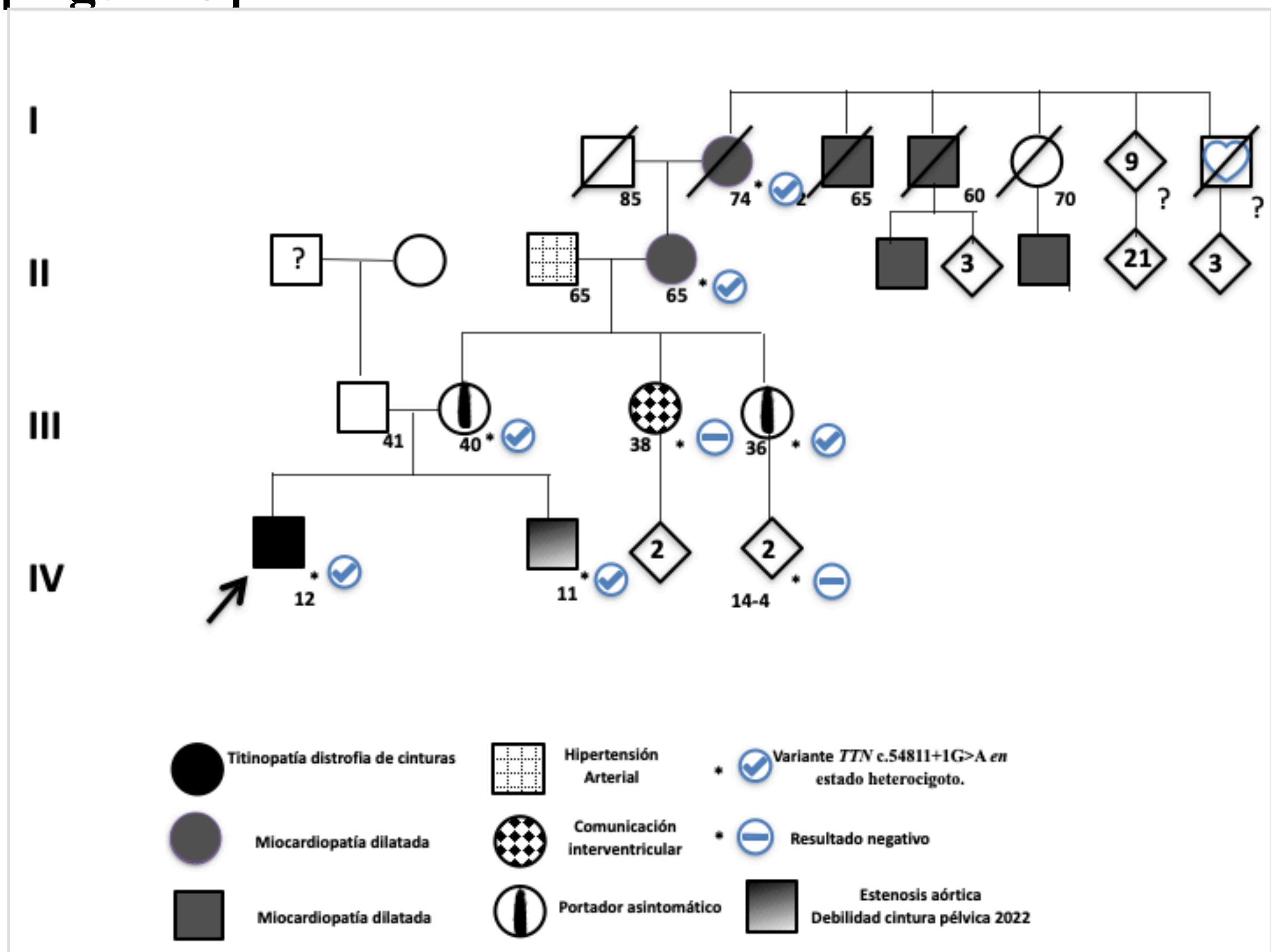


Figura 3 Genealogía que ejemplifica la expresividad variable y penetrancia incompleta

Conclusiones. A nuestro entendimiento, el presente es el primer reporte en México de 2 casos asociados a las titinopatías en etapa pediátrica, ampliando el fenotipo de las miopatías congénitas o de las distrofias de cinturas en pacientes con hipotonía o debilidad muscular en estudio, agregando al mismo, alteraciones esqueléticas como el pectum excavatum o la hiperlaxitud articular en las miopatías congénitas. A su vez reportamos el primer caso asociado a distrofia muscular de cinturas en etapa pediátrica con una variante en estado heterocigoto, la única reportada hasta la fecha era la tipo 10 con variantes homocigotas, la cual no esta relacionada a miocardiopatía como fue el caso de la familia 2, que denota la expresividad variable y la penetrancia probablemente incompleta intrafamiliar, donde incluso el hermano menor comienza con datos de debilidad muscular. El diagnóstico es de suma importancia ya que modifica el tratamiento, seguimiento, recurrencia, tamizame de familiares y pronóstico de los pacientes, que en ocasiones se confunde con parálisis cerebral por las comorbilidades asociadas a una causa genética primaria.

Fenotipo	Caso1	Literatura (5)
Biopsia	NR	Centronuclear
Presentación al nacimiento	+	2/5
Marcha	-	2/5
CPK elevada	-	1/5
Alteración respiratoria	+	4/5
Problemas de alimentación	+	1/5
Debilidad facial	+	4/5
Pladar ojival	+	3/5
Compromiso cardíaco	-	0/5
Escoliosis	-	4/5
Alteración cognitiva	-	0/5
Electromiografía anormal	-	3/5
Velocidades de conducción nerviosa anormal	+	2/5
Reflejos osteotendinoso abolido	+	5/5
Luxaciones	+	0/5
Pectum excavatum	+	0/5
Contractura articular/muscular	+	1/5
Alteraciones en la neuroimagen	+	0/5
Hipotiroidismo congénito	+	SR
Criptorquidia	+	SR
Dolicocefalia	+	SR

Tabla 1. Comparación entre fenotipo de caso 1 y reporte en la literatura de miopatía congénita asociada a *TTN* (centronuclear) , + presente, - ausente, SR sin reportar, NR no realizada