

## Presencia de la variante c.887-10A>G en el gen *TPP1* en pacientes con lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 2

*Presence of the c.887-10A>G variant in the TPP1 gene in patients with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2*

Sr. Editor

La lipofuscinosis ceroidea neuronal es un conjunto de 14 enfermedades neurodegenerativas infrecuentes de depósito lisosomal que, en conjunto, tienen una incidencia estimada de 1 a 3/100 000 nacimientos por año y una prevalencia de 2 a 4/1 000 000, aunque puede variar según el área geográfica. Las características son específicas en términos de edad de aparición y gen causante, con 537 variantes causales aproximadamente. La lipofuscinosis ceroidea neuronal tipo 2 (LCN2, OMIM #204500) presenta un patrón de herencia autosómica recesiva, es causado por variantes del gen *TPP1*, localizado en 11p15.4,<sup>1</sup> que conlleva a una deficiencia de la enzima tripeptidil peptidasa 1 (TPP1).<sup>2</sup> Se han descrito aproximadamente 131 variantes para los fenotipos clásicos y atípicos. Las variantes más frecuentes encontradas en todo el mundo son la c.509-1G>C y c.622C>T (p.Arg208X). En Latinoamérica la variante c.827A>T (p.Asp276Val) es una de las más frecuentes.<sup>1</sup>

Por lo general, los pacientes con LCN2 son asintomáticos durante los dos primeros años de vida. El primer síntoma es principalmente el retraso temprano del lenguaje,<sup>1</sup> mientras que las convulsiones polimórficas se manifiestan entre los síntomas primarios al momento de la consulta médica con una edad de inicio entre 2 y 4 años.<sup>1,2</sup> La ataxia suele manifestarse junto con la discapacidad cognitiva y el deterioro motor progresivo a la edad de 6 años, hasta la pérdida de movimientos voluntarios, el lenguaje y la deglución. Los pacientes también experimentan degeneración de la retina, movimientos anormales (mioclonos, espasticidad, distonía y corea).<sup>1</sup> El deterioro funcional es rápido y predecible para aquellos casos con fenotipo infantil tardío clásico y la muerte puede ocurrir a mediados de la adolescencia.<sup>2</sup> Por su parte, el fenotipo atípico cursa una presentación más variable con una sobrevida ligeramente mayor.<sup>1</sup> Los retrasos diagnósticos son comunes en la LCN2 debido a una presentación inespecífica y su diagnóstico no forma parte de los estudios de laboratorios de rutina.<sup>2</sup>

En la Región de Antofagasta (II), Norte de Chile, se han diagnosticado dos casos de LCN2 en la consulta de Genética Clínica, en un período de dos años (2022-2023) y fueron procedentes de la comuna de Antofagasta y Taltal. A nivel molecular estos pacientes presentaban dos variantes distintas en el gen *TPP1* (heterocigoto compuesto) y en cada uno coincidió la variante c.887-10A>G (intrón 7).

Esta variante se conoce también como IVS7-10A>G; presenta un efecto desconocido, el cambio de A (adenina) por G (guanina) recae en la región rica en A en el intrón 7 del gen *TPP1*, por lo que no cambia directamente la secuencia de aminoácidos codificada de la proteína TPP1. Predice la disrupción del sitio aceptor de *splicing* altamente conservado, por lo que induce un empalme alterado y probablemente da como resultado la ganancia de tres residuos de aminoácidos entre la prolina 295 y la glicina 296, pero se espera que preserve la integridad del marco de lectura. En el 2008, la variante fue descrita por primera vez en homocigosis en un paciente portugués con la forma juvenil de la enfermedad, que presentaba cierta actividad catalítica residual, lo que puede explicar el inicio tardío y el retraso en la progresión de la enfermedad.<sup>3</sup>

En el 2012, se presentó esta variante en 7/25 individuos estudiados (dos chilenos de un total de cuatro, y cinco argentinos), en todos los casos heterocigotos compuestos. Tres de los siete pacientes con la variante c.887-10A>G presentaron actividad residual y en otros dos se determinó actividad en muestra de sangre seca.<sup>4</sup> Otra publicación en Argentina hace referencia de esta variante en una población de 334 pacientes con ataxia, de los cuales 113 presentaron algún diagnóstico molecular.<sup>5</sup>

Los pacientes estudiados de las comunas de la Región de Antofagasta no presentaron un ancestro cercano común reconocido y ninguno de los apellidos de los padres y abuelos coincidieron. Además, como se describió en la literatura, la variante c.887-10A>G en el gen *TPP1* si bien no es una de las más comunes, ha sido igualmente descrita en pacientes chilenos y argentinos. El conocimiento de la distribución de las variantes génicas en una determinada localidad es de gran importancia ya que permite conocer la forma de presentación de la LCN2, inferir en el curso clínico de la entidad a través de la correlación genotipo-fenotipo, diagnóstico

precoz, asesoramiento genético familiar y plantear las opciones terapéuticas disponibles.

Francisco Cammarata-Scalisi<sup>1</sup>   
Maykol Araya Castillo<sup>2</sup>   
Michele Callea<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Pediatría. Genética Clínica.  
Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

<sup>2</sup> Laboratorio Clínico.

Hospital Regional de Antofagasta. Chile.

<sup>3</sup> Pediatric Dentistry and Special Dental Care Unit,  
Meyer Children's Hospital IRCCS, Florence, Italy.

Correspondencia para Francisco Cammarata-Scalisi:  
francocammarata19@gmail.com

## REFERENCIAS

1. Guelbert N, Espitia Segura OM, Amoretti C, Arteaga Arteaga A, Atanacio NG, Bazan Natacha S, et al. Classic and atypical late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis in Latin America: Clinical and genetic aspects, and treatment outcome with erliponase Alfa. *Mol Genet Metab Rep.* 2024;38:101060.
2. Nickel M, Gissen P, Greenaway R, Cappelletti S, Hamborg C, Ragni B, et al. Language delay in patients with CLN2 disease: Could it support earlier diagnosis? *Neuropediatrics.* 2023;54(6):402-6.
3. Bessa C, Teixeira CA, Dias A, Alves M, Rocha S, Lacerda L, et al. CLN2/TPP1 deficiency: the novel mutation IVS7-10A>G causes intron retention and is associated with a mild disease phenotype. *Mol Genet Metab.* 2008;93(1):66-73.
4. Kohan R, Carabelos MN, Xin W, Sims K, Guelbert N, Cismondi IA, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis type CLN2: a new rationale for the construction of phenotypic subgroups based on a survey of 25 cases in South America. *Gene.* 2013;516(1):114-21.
5. Perez Maturo J, Zavala L, Vega P, González-Morón D, Medina N, Salinas V, et al. Overwhelming genetic heterogeneity and exhausting molecular diagnostic process in chronic and progressive ataxias: facing it up with an algorithm, a gene, a panel at a time. *J Hum Genet.* 2020;65(10):895-902.