

# Mutación heterocigota, autosómica recesiva del gen *RARS2* en una paciente colombiana de padres no consanguíneos

*Autosomal recessive heterozygote mutation of the RARS2 gene in a colombian patient with non- consanguineous parents*

Joanna L. Bendeck<sup>a</sup> , Ives Villamizar<sup>b</sup>, Carolina Prieto<sup>a</sup> , Luis G. Celis<sup>a</sup> 

## RESUMEN

Las nuevas metodologías de secuenciación masiva han permitido caracterizar e identificar variantes genéticas asociadas a diferentes patologías. En este trabajo se presenta el caso de una paciente con una mutación del gen *RARS2* que codifica la enzima arginino-ARNt ligasa para la codificación de proteínas. Esta alteración genética se manifiesta en hipoplasia pontocerebelosa tipo 6, con una prevalencia de <1/1 000 000, caracterizada por un cerebelo y un puente de menor tamaño asociados a un retraso grave en el neurodesarrollo. El análisis de caso permite un mejor conocimiento de enfermedades de origen genético, específicamente, de aquellas con patrones de herencia autosómicos recesivos de padres no consanguíneos. Su estudio sobre todo en lo relacionado con el ámbito familiar y socioeconómico, y su base genética, ayuda a una mejor calidad de vida de los pacientes y su familia.

**Palabras clave:** gen *RARS2*, arginino-ARNt ligasa, atrofias olivopontocerebelosas, herencia, genética.

## ABSTRACT

The latest method of next-generation sequencing has allowed the characterization and identification of genetic variants associated to diverse pathologies. In this article, we present the case of female patient with a mutation of the *RARS2* gene that encodes the enzyme for arginyl tRNA synthetase for coding of proteins. This genetic alteration manifests in pontocerebellar hypoplasia type 6, with a prevalence of <1/1,000,000, characterized by a cerebellum and pons that are smaller in size and are associated with severe neurodevelopmental delay. The analysis of the case of this patient provides better knowledge of diseases of genetic origin; specifically, regarding genetic diseases of autosomal recessive patterns of inheritance from non-consanguineous parents. The impact of these studies; specially within the family, social, economic and genetic aspects helps provide a better quality of life for these patients and their family.

**Key words:** *RARS2* gene, arginine-tRNA ligase, olivopontocerebellar atrophies, heredity, genetics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.e39>

**Cómo citar:** Bendeck JL, Villamizar I, Prieto C, Celis LG. Mutación heterocigota, autosómica recesiva del gen *RARS2* en una paciente colombiana de padres no consanguíneos. *Arch Argent Pediatr* 2022;120(1):e39-e42.

## INTRODUCCIÓN

Los avances biotecnológicos han revolucionado la investigación biomédica. El análisis del genoma humano ha permitido detectar alteraciones genéticas asociadas a determinadas patologías, lo cual tiene implicancias clínicas relevantes. Las enfermedades surgen de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, estas últimas asociadas con la desregulación de la expresión génica.<sup>1,2</sup> Las leyes mendelianas establecidas en el siglo XIX<sup>3</sup> han permitido entender la transmisión de enfermedades de carácter autosómico dominante, en las cuales solo se requiere que uno de los padres sea portador del gen para que la enfermedad se exprese, indistintamente si los padres son homocigotos o heterocigotos para el mismo gen. El patrón de herencia autosómico recesivo requiere que ambos padres sean portadores del gen para que se manifieste en el 25 % de la descendencia. También, se ha podido establecer que existe mayor prevalencia de enfermedades de carácter genético en padres consanguíneos, dado que existe mayor probabilidad de transmisión por compartir genes.<sup>4</sup> Sin embargo, se han descubierto, en padres no consanguíneos, enfermedades autosómico-recesivas de mutaciones de genes muy poco frecuentes.

Una de estas combinaciones poco frecuentes se evidencia en una paciente de padres no consanguíneos, expresada en una enfermedad de patrón autosómico recesivo, donde se requiere el gen heterocigoto de cada uno de los padres para expresar la condición. Esta mutación es la del gen *RARS2* (OMIN #611524) que codifica la enzima arginino-ARNt ligasa, que se manifiesta

a. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

b. Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

### Correspondencia:

Joanna L. Bendeck: joannabeac@unisabana.edu.co

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Patrocinio académico:** Universidad de La Sabana.

Recibido: 2-2-2021

Aceptado: 29-6-2021

con síntomas congruentes con hipoplasia pontocerebelosa tipo 6.<sup>5</sup> Esta enfermedad tiene una prevalencia  $< 1/1\,000\,000$ ,<sup>6</sup> y se caracteriza por presentar un cerebelo y un puente de menor tamaño asociados con un retraso grave en el neurodesarrollo.

La mutación del gen *RARS2* tiene grandes implicaciones médicas, ya que altera el mecanismo de traducción celular para la codificación de proteínas.<sup>7</sup> Este gen nuclear codifica una proteína que se localiza en la mitocondria y cataliza la transferencia de la L-arginina al ARNt, siendo este un paso importante en la codificación de proteínas mitocondriales.<sup>8</sup>

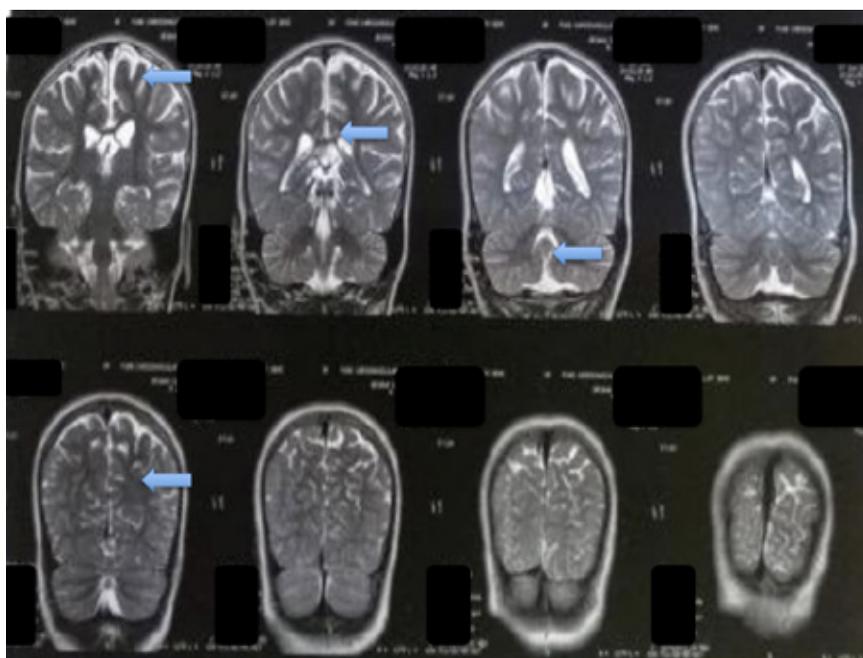
### CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 5 años de edad proveniente de Aguazul (Casanare, Colombia), hija de padres no consanguíneos, fue traída a evaluación médica por su madre, quien había consultado inicialmente por regresión en la adquisición de los hitos del neurodesarrollo.

Antecedentes perinatales: madre sana, embarazo controlado, parto de término, cesárea debido a rotura prematura de membranas y detención en la dilatación, adecuada adaptación neonatal. Hija única. Antecedentes familiares: tío paterno con convulsiones.

La paciente tuvo un desarrollo normal hasta los 4 meses de vida, cuando presentó el primer episodio de crisis convulsivas caracterizadas por movimientos generalizados de las 4 extremidades, con supravversión de la mirada y sialorrea. Dado el episodio, los padres solicitaron evaluación médica en la cual se realizó electroencefalograma (EEG), informado como normal para la edad. Posteriormente la paciente presentó una progresiva regresión en los hitos del neurodesarrollo previamente adquiridos: no se sentaba ni balbuceaba. Se solicitó evaluación de neuropediatría en Bogotá, al año de vida, oportunidad en la que se realizaron estudios por imágenes de resonancia magnética nuclear que mostraron retardo en la mielinización, marcado específicamente por ausencia de mielinización de los lóbulos occipitales y frontales; atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso (Figura 1). Asimismo, se solicitó EEG con videotelemetría –que evidenció patrón epiléptico anormal de carácter multifocal– y otros estudios complementarios: cariotipo 46, XX panel de epilepsia de 90 genes negativo, ácidos orgánicos negativos, acilcarnitinas normales, elevación de amonio de  $105,3\ \mu\text{mol/L}$  (valores normales: 0 a 48), elevación de ácido láctico de  $3,88\ \text{mmol/L}$

FIGURA 1. Resonancia magnética nuclear. Se evidencia retraso en la mielinización, marcado por ausencia de mielinización de los lóbulos occipitales y frontales, atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso



(valores normales: 0,2 a 2,2), potenciales evocados auditivos normales y potenciales evocados visuales: latencia prolongada bilateral y retraso de la conducción de la vía visual evocada.

Se inició terapia integral (lenguaje, ocupacional, física) y manejo farmacológico con anticonvulsivantes (levetiracetam y fenobarbital). Sin embargo, continuó con deterioro progresivo hasta presentar episodios con estatus convulsivo y mayor regresión de los hitos del neurodesarrollo para la edad: ya no caminaba. Debido al deterioro en la evolución de la paciente y los resultados de los estudios que sugerían una posible causa por alteración genética, se ampliaron los exámenes y se realizaron análisis de secuencia exómica en los padres y la paciente, que evidenciaron mutación heterocigota del gen *RARS2*, lo cual se consideró la causa de los síntomas de la paciente (Tabla 1).

Actualmente, la paciente continúa con terapia integral, cuidada por sus padres y en seguimiento y control por neurología pediátrica.

## DISCUSIÓN

La información genética contenida en el ADN se transcribe al ARNm y se traduce en una proteína que llevará a cabo un determinado proceso en el organismo.<sup>9</sup> No todos los genes se expresan. Sin embargo, por los patrones de herencia, existen combinaciones de genes recesivos que se pueden expresar. La enzima arginino-ARNt ligasa actúa a nivel mitocondrial para la codificación de proteínas y también en el ensamblaje del ARNt con los aminoácidos para codificar adecuadamente una proteína.<sup>7</sup> En el reporte del caso de esta paciente, se evidencia la mutación en el gen *RARS2*, ubicado en el cromosoma 6q15,<sup>10</sup> con herencia autosómica recesiva que genera alteraciones de la enzima mencionada y afecta la codificación, lo que resulta en una proteína defectuosa. Es por ello que, al darse esta mutación, se elimina o reduce la

acción de esta enzima, dando lugar a la hipoplasia pontocerebelosa tipo 6.<sup>9,10</sup>

Esta enfermedad genética fue reportada por primera vez en un estudio realizado en los hijos de padres consanguíneos de una familia judía sefardí descrita por Simon Edvardson en 2007, quien establece una relación entre esta mutación y la preferencia hacia el tejido cerebral por la vulnerabilidad de este, al proceso de *splicing*.<sup>11</sup>

Forma parte de las hipoplasias pontocerebelosas, un grupo heterogéneo de enfermedades raras que se caracteriza por hipoplasia y/o atrofia del cerebelo y el puente, con progresiva microcefalia. Los pacientes presentan un grave retraso en el neurodesarrollo, específicamente a nivel motor y cognitivo, que se manifiesta con crisis convulsivas.<sup>6</sup> La mayoría de estas alteraciones tiene un inicio prenatal. Se han registrado 6 tipos de hipoplasia pontocerebelosa que se clasifican según la alteración genética y los hallazgos clínicos, neuropatológicos y por imágenes. La hipoplasia pontocerebelosa de tipo 1 se relaciona con el gen *VRK1*; la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 2 con el gen *TSEN3*, 34 y 54; y en las hipoplasias pontocerebelosas de tipos 3, 4 y 5 se desconoce con claridad el gen afectado.<sup>12</sup>

En concreto, la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 6 se caracteriza por el desarrollo posnatal en los primeros meses de vida, durante la infancia.<sup>12</sup> Se manifiesta con encefalopatía epiléptica, hipotonía generalizada y apneas. En los estudios por imágenes, se observa una disminución del tamaño del vermis y los hemisferios cerebrales con atrofia cerebral progresiva. Estos hallazgos son congruentes con lo evidenciado en la paciente de este caso. Sus síntomas aparecieron a los 4 meses de vida con convulsiones. Posteriormente, se realizaron exámenes complementarios, como EEG con trazado característico de encefalopatía y estudios por imágenes que reflejan alteración

Tabla 1. Secuenciación exómica de los padres y de la paciente. Los dos padres son portadores heterocigotos de variantes en el gen *RARS2*

Gen	Variante	Cigosidad			Herencia	MAF%	Predicción <i>in silico</i>	Clasificación
		Caso	Madre	Padre				
<i>RARS2</i>	c.16c>T; p.Arg56Cys	Het.	Het.		AR	0,01	Principalmente patogénica	Significado incierto
<i>RARS2</i>	c.1679G>A p.Arg560His	Het.		Het.	AR	0,02	Principalmente patogénica	Significado incierto

MAF: frecuencia del alelo menor (por su sigla en inglés), AR: autosómica recesiva, Het.: heterocigota.

en la mielinización del lóbulo occipital y frontal; atrofia frontotemporal cortical, cuerpo calloso adelgazado e hipoplasia del vermis cerebeloso; lo cual confirma los hallazgos clínicos con el estudio genético de los padres que muestra la mutación heterocigota del gen *RARS2*.<sup>13</sup>

Como se mencionó anteriormente, los genes se expresan de forma autosómica dominante o autosómica recesiva, y esta última se caracteriza por tener mayor prevalencia en parejas que comparten consanguinidad.<sup>4</sup> Sin embargo, la relevancia del caso presentado se da por la manifestación de la hipoplasia pontocerebelosa de tipo 6 en una paciente de padres no consanguíneos, una característica de poca frecuencia, y más en un lugar con una población de aproximadamente 40 000 habitantes.

En cuanto al manejo de estos pacientes, se requiere una adecuada alimentación, terapia física, y controles con servicios especializados como neuropediatría y medicina de rehabilitación. En cuanto al aspecto familiar, se debe reforzar la asesoría genética, como se hizo con estos padres. También, se debe tener en cuenta el impacto de estas enfermedades sobre el cuidador,<sup>14</sup> ya que poseen un efecto significativo sobre la dinámica familiar por la asistencia que requieren los pacientes. Además, la necesidad de atender la variedad de problemáticas en estos pacientes se vuelve más difícil en lugares más alejados de ciudades principales, y esto agrega un componente económico importante y de salud pública.

Según la literatura encontrada, se ha informado el caso de una paciente de sexo femenino de padres no consanguíneos de origen británico con síntomas congruentes con hipoplasia cerebelosa de tipo 6 y con una mutación del gen *RARS2*.<sup>13,15</sup> Sin embargo, no se había reportado un caso en Colombia con esta mutación, lo cual es un ejemplo de cómo la penetrancia genética ha ido extendiéndose. ■

#### Agradecimiento:

A la iniciativa #poramortodossomosheroes del departamento de Aguazul, Casanare, Colombia.

#### REFERENCIAS

1. Gayon J. From Mendel to epigenetics: History of genetics. *C R Biol.* 2016; 339(7-8):225-30.
2. Casey G. Genetics, epigenetics and disease. *Nurs NZ.* 2016; 22(9):20-4.
3. Amberger JS, Hamosh A. Searching Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): A Knowledgebase of Human Genes and Genetic Phenotypes. *Curr Protoc Bioinformatics.* 2017; 58:1.2.1-12.
4. Oniya O, Neves K, Ahmed B, Konje JC. A review of the reproductive consequences of consanguinity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 232:87-96.
5. Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, Doimo M, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in *RARS2*: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36(1):43-53.
6. Namavar Y, Barth PG, Poll-The BT, Baas F. Classification, diagnosis and potential mechanisms in Pontocerebellar Hypoplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6:50.
7. Medline Plus. *RARS2 Gene arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial.* National Library of Medicine. 2018. [Acceso: 29 de junio de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/rars2/>
8. National Center for Biotechnology Information. Gene. *RARS2 arginyl-tRNA synthetase 2, mitochondrial [Homo sapiens (human)].* [Acceso: 29 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57038?report=full\\_report](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57038?report=full_report)
9. Tahmasebi S, Khoutorsky A, Mathews MB, Sonenberg N. Translation deregulation in human disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19(12):791-807.
10. van Dijk T, Baas F, Barth PG, Poll-The BT. What's new in pontocerebellar hypoplasia? An update on genes and subtypes. *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13(1):92.
11. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, et al. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet.* 2007; 81(4):857-62.
12. Maricich SM, Aqeeb KA, Moayedi Y, Mathes EL, et al. Pontocerebellar hypoplasia: review of classification and genetics, and exclusion of several genes known to be important for cerebellar development. *J Child Neurol.* 2011; 26(3):288-94.
13. Lühl S, Bode H, Schlötzer W, Bartsakoulia M, et al. Novel homozygous *RARS2* mutation in two siblings without pontocerebellar hypoplasia - further expansion of the phenotypic spectrum. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1):140.
14. Riechmann J, Willems LM, Boor R, Kieslich M, et al. Quality of life and correlating factors in children, adolescents with epilepsy, and their caregivers: A cross-sectional multicenter study from Germany. *Seizure.* 2019; 69:92-8.
15. Rankin J, Brown R, Dobyns WB, Harington J, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6: A British case with PEHO-like features. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A(8):2079-84.