



Disferlinopatía: Reporte de un caso infrecuente de distrofia muscular de cinturas asociado a variantes compuestas del gen *DYSF* identificadas por NGS y análisis de segregación familiar

Dysferlinopathy: Report of a rare case of limb-girdle muscular dystrophy associated with compound variants of *DYSF* gene identified by NGS and familial segregation analysis

Editado por:

María Fernanda Barboza-Dávalos.
Departamento de Biología Molecular y Genómica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México.

Víctor Ulises Rodríguez-Machuca^{1,2,3}, María Teresa Alejandra González-Rodríguez^{1,2,3}, Idalid Cuero-Quezada^{1,2,3}, Jorge Román Corona-Rivera^{1,2,3,4}, Alfredo Corona-Rivera^{1,2,3}, Lucina Bobadilla-Morales^{1,2,3,4*}

Cartel presentado en la XXXIV Semana de Investigación Científica, celebrada en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud en octubre 2023.

¹Laboratorio de Citogenética y genómica, Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ²Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ³Unidad de Citogenética, División de Servicios Auxiliares y de Diagnóstico, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México. ⁴Servicio de Genética Médica, División de Pediatría, Nuevo Hospital Civil "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México.

***Correspondencia**

Lucina Bobadilla-Morales. Correo: lucinabo@gmail.com

Recibido: 29 de noviembre, 2023

Aceptado: 16 de diciembre, 2023

Publicado: 1 de enero, 2024

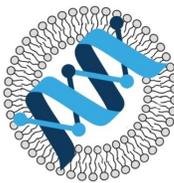
Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Machuca VU, González-Rodríguez MTA, Cuero-Quezada I, Corona-Rivera JR, Corona-Rivera A, Bobadilla-Morales L. Disferlinopatía: Reporte de un caso infrecuente de distrofia muscular de cinturas asociado a variantes compuestas de *DYSF* identificadas por NGS y análisis de segregación familiar. *Ósmosis Revista Médica Estudiantil*. 2024;(3):10-12.

Resumen

Las disferlinopatías son un grupo de enfermedades que se encuentran vinculadas a alteraciones en el gen *DYSF* (2p13.2) que codifica para la proteína disferlina, implicada en la reparación de la membrana del sarcolema en el músculo estriado. Este subtipo de distrofia muscular de cinturas, que tiene su inicio en la adolescencia tardía, muestra una preferencia por el involucro de grupos musculares específicos y de forma asimétrica. De este modo, se desarrolla una debilidad muscular progresiva que puede desencadenar, en últimas instancias, en complicaciones cardio-respiratorias. En este trabajo presentamos un caso de disferlinopatía en un paciente descrito como heterocigoto compuesto (con dos variantes en el gen *DYSF*). El diagnóstico molecular fue obtenido por medio de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés), y se completó el abordaje con análisis de segregación en familiares de primer grado. Las variantes identificadas de NM_001130987.2 (*DYSF*) fueron c.2779del y c.4253G>A. En las disferlinopatías, a menudo desafiantes por la similitud con otras patologías neuromusculares, el empleo de paneles de NGS es parte clave del diagnóstico. La presentación de este caso de disferlinopatía busca subrayar la importancia del diagnóstico molecular en las distrofias musculares, así como la información crucial que provee el análisis de segregación para el asesoramiento genético y determinación de los riesgos de recurrencia.

Palabras clave: Disferlinopatía; Distrofia muscular; Heterocigoto compuesto; Reporte de caso; Secuenciación de nueva generación (NGS); Segregación.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



Introducción

Las disferlinopatías comprenden un subtipo de distrofia muscular de la cintura escapular y pélvica causadas primordialmente por alteraciones en el gen *DYSF* (2p13.2). Este codifica la proteína disferlina, involucrada en las funciones de tráfico, fusión y reparación de las membranas sarcolemnales del músculo estriado [1,2]. La enfermedad aparece en la adolescencia tardía y su progresión es lenta [3]. Por su naturaleza proximal y debilitante, la distrofia es evidente inicialmente en la cintura escapular, hasta extenderse

Abstract

Dysferlinopathies are a group of diseases that are linked to alterations in the *DYSF* gene (2p13.2) that codes for the dysferlin protein, involved in the repair of the sarcolemmal membrane in striated muscle. This subtype of limb-girdle muscular dystrophy, which has its onset in late adolescence, shows a preference for the involvement of specific muscle groups in an asymmetric manner. Thus, progressive muscle weakness develops which can ultimately lead to cardio-respiratory complications. In this paper we present a case of dysferlinopathy in a patient described as compound heterozygous (with two variants in the *DYSF* gene). Molecular diagnosis was obtained by next-generation sequencing (NGS), and the approach was completed with segregation analysis in first-degree relatives. The identified variants of NM_001130987.2 (*DYSF*) were c.2779del and c.4253G>A. In dysferlinopathies, often challenging because of similarity to other neuromuscular pathologies, the use of NGS panels is a key part of the diagnosis. The presentation of this case of dysferlinopathy seeks to highlight the importance of molecular diagnosis in muscular dystrophies, as well as the crucial information that segregation analysis provides for genetic counseling and determination of recurrence risks.

Keywords: Case report, Compound heterozygous; Dysferlinopathy; Muscular dystrophy; Next-generation sequencing; Segregation.

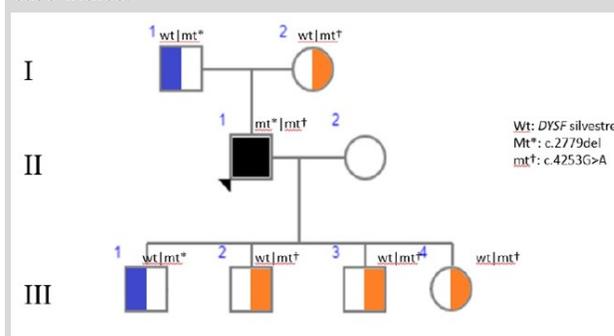
con afectación asimétrica a los músculos iliopsoas, cuádriceps e isquiotibiales; eventualmente, la evolución de la enfermedad obliga al uso de auxiliares para la movilización. Dentro de las complicaciones severas de las disferlinopatías están los problemas cardio-respiratorios.

Reporte de caso

Se presenta el caso de un masculino de 47 años con antecedente de desarrollo psicomotor normal, que fue referido por enfermedad neuromuscular inespecífica. A través de la anamnesis se informó que a los 18 años inició con pies en garra, tropiezos, dificultad para deambulación y caídas. Posteriormente, se hizo evidencia de hipertrofia de gastrocnemios y debilidad ascendente con involucro de los miembros torácicos. A los 35 años, se corroboró la pérdida total de fuerza en miembros pélvicos, con atrofia muscular. Actualmente, el paciente cursa con fuerza disminuida en miembros torácicos, reflejos patelares disminuidos, con bipedestación y marcha ausentes. Se reportan los siguientes resultados paraclínicos: creatinfosfoquinasa (CPK) de 75 mg/dl; aldolasa de 7U/L; electrocardiograma (ECG) normal; y radiografía de columna con cifo-escoliosis moderada. A partir de la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) se detectaron dos variantes patogénicas en el gen NM_001130987.2 (*DYSF*): c.2779del y c.4253G>A. La primera de estas implica una delección del nucleótido 2,779 en la cadena codificante, y la

segunda variante una transición entre purinas en la posición 4,253 en la cadena codificante. El análisis de segregación evidenció padres e hijos portadores de alguna de estas dos variantes (Figura 1).

Figura 1. Pedigrí del propósito mostrando las variantes identificadas con la secuenciación de nueva generación. El análisis de segregación evidenció que las variantes provenían de cada uno de los padres. Los hijos son heterocigotos obligados al recibir uno de los 2 alelos del caso índice.

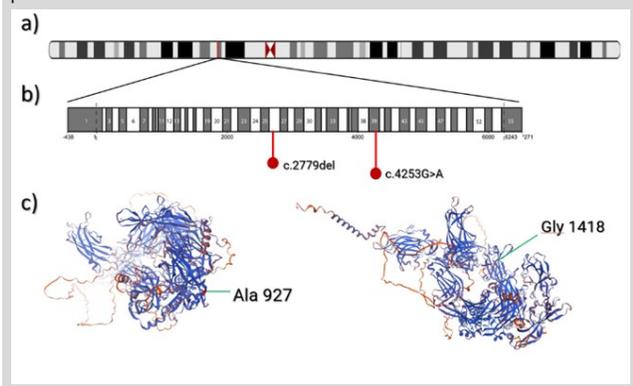


Conclusión

Las alteraciones en el gen *DYSF* causan formas infrecuentes (18.4%) de distrofia muscular de cinturas (escapular y pélvica) y extremidades [1,2,4]. Por su baja incidencia y el desarrollo insidioso de sus manifestaciones, además de sus múltiples diferenciales, como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndromes miasténicos, o atrofia muscular espinal, esta distrofia representa un diagnóstico desafiante [1]. Por ello, el empleo de paneles de NGS dirigidos a genes asociados a enfermedades neuromusculares facilita la identificación del

genotipo responsable del cuadro clínico (Figura 2) [1].

Figura 2. a) Localización cromosómica del gen *DYSF* [2p13.2]. b) Representación esquemática de los exones que componen a *DYSF* junto a la localización de las variantes patogénicas encontradas por secuenciación de nueva generación. c) Modelo 3D de la disferlina que muestra los sitios en los que la secuencia de aminoácidos se ve afectada: p.Ala927Leufs*21 para la variante c.2779del y p.Gly1418Asp para la variante c.4253G>A.



Aparte de tratarse de un padecimiento poco frecuente, cabe destacar el patrón de herencia de la mutación en este paciente como un hallazgo que ha llevado a los autores a presentar este reporte de caso. Al tratarse de una enfermedad autosómico-recesiva, la mayoría de los casos de disferlinopatías se deben a variantes homocigotas, ya sea por consanguinidad o isodisomía uniparental; en raras ocasiones, como en este paciente, se encuentran heterocigotos compuestos. Esto quiere decir que el paciente presenta en el mismo locus (gen *DYSF*) dos mutaciones distintas, una en cada cromosoma.

Con este reporte, es posible apreciar que el análisis de segregación en familiares realizado posteriormente al diagnóstico molecular del caso índice proporciona información crítica para otorgar asesoramiento genético a los portadores identificados. De esta manera, se permite delinear claramente el riesgo de recurrencia [1].

Consideraciones éticas/Consentimiento informado

Los autores declaramos que obtuvimos el consentimiento informado del paciente para el uso de sus datos para fines académicos y de investigación.

Agradecimientos

A nuestro paciente y sus familiares quienes hicieron posible este trabajo.

Conflicto de intereses/Financiamiento

Los autores declaran no tener conflicto de intereses ni fuentes de financiación externas.

Referencias bibliográficas

1. Aoki M, Takahashi T. Dysferlinopathy. 2004 Feb 5 [Updated 2021 May 27]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1303/>
2. Nishino I, Ozawa E. Muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol.* 2002 Oct;15(5):539-44. doi: 10.1097/00019052-200210000-00004. PMID: 12351997.
3. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: {#253601}; Last edited: {09/25/2018}: <https://www.omim.org/entry/253601?search=limb-girdle%20muscular%20dystrophy%20type%202B&highlight=%22limb%20girdle%22%202b%20dystrophy%20limb-girdle%20muscular%20type>
4. Wicklund MP, Kissel JT. The limb-girdle muscular dystrophies. *Neurol Clin.* 2014 Aug;32(3):729-49, ix. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.005. PMID: 25037088.