



## REPORTE DE CASO

# Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad ultrarara causada por variante nueva y de novo en el gen PLA2G6

Jenny Adriana Morán Fernández<sup>1,2,3</sup> , Lina Johanna Moreno Giraldo<sup>1,2,3</sup> 

1) Grupo de investigación en Pediatría (GRINPED); 2) Departamento de Pediatría y Genética Médica, Universidad Libre Seccional Cali; 3) Grupo de Investigación Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET);

Recibido: 06 de junio de 2024 / Aceptado: 21 de octubre de 2024 / Publicado: 20 de noviembre de 2024

© Autor(es) 2024. Artículo publicado con Acceso Abierto.



## Resumen

**Introducción:** La hipotonía congénita, afección rara que engloba trastornos neuromusculares diversos, puede tener origen genético, como la distrofia neuroaxonal infantil (INAD), trastorno neurodegenerativo ultrararo de prevalencia desconocida. **Objetivo:** Utilizar técnicas genómicas para diagnóstico de precisión de enfermedades neuromusculares con baja prevalencia. **Métodos:** Reporte de caso de lactante, sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas, embarazo normal, hipotonía al nacimiento, retroceso en neurodesarrollo, nistagmus, estrabismo y atrofia cerebelosa. Ante sospecha de enfermedad de herencia autosómica recesiva vs de novo se solicitó estudio genético secuenciación mediante NGS (Secuenciación de Nueva Generación) + CNV (Variantes Número de Copias) para genes relacionados con hipotonía congénita (1,621 genes). **Resultados:** Se identificaron 2 variantes heterocigotas (doble heterocigoto–heterocigoto compuesto para el gen PLA2G6), la primera variante clasificación probablemente patogénica, duplicación de 5 nucleobases entre las posiciones 1,914 del ADNc, en exón 14 del gen. La segunda variante clasificación patogénica, cambio de una guanina por una adenina en posición 2,081 del ADNc, en exón 15 del gen. Variantes en este gen se asocian con 3 condiciones médicas de herencia autosómica recesiva: Distrofia neuroaxonal infantil 1, Neurodegeneración con acumulación de hierro cerebral 2B, Enfermedad de Parkinson 14. **Discusión y Conclusión:** La hipotonía congénita, vinculada a trastornos como la INAD, con manifestaciones antes de los 3 años de edad con sintomatología neurológica, mortalidad en la primera década y múltiples complicaciones. Las tecnologías genómicas, incluyendo fenotipado reverso, son fundamentales para entender su base genética, heterogeneidad fenotípica, guiar a un tratamiento dirigido, pronóstico, seguimiento, consejería genética y riesgo de heredabilidad, acercándonos a la medicina anticipatoria, preventiva y de precisión especialmente en condiciones ultrararas.

### Autor corresponsal

Jenny Adriana Morán Fernández

### Email

jennyresidenciaped@gmail.com

### Palabras clave

hipotonía congénita, PLA2G6, distrofia neuroaxonal infantil, neurodegenerativo.

### Aspectos bioéticos

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

### Financiamiento

Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

### Licencia y distribución

Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

### DOI

10.37980/im.journal.ggcl.20242380

## INTRODUCCION

La hipotonía implica una reducción en el tono muscular, lo que dificulta la movilización pasiva y puede afectar la fuerza muscular [4]. Los síntomas pueden variar, desde deterioro de la conciencia hasta problemas para alimentarse, convulsiones y posturas anormales [3]. Identificar la causa subyacente puede ser complicado y costoso, especialmente porque muchos casos no tienen una causa clara, lo que resulta en un desafío médico [4].

Los trastornos genéticos son responsables del 60% de los casos de hipotonía, mientras que alrededor del 80% de las hipotonías congénitas son de origen central, siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica la causa más común, seguida de otras afecciones que incluyen síndromes genéticos [3] como el asociado con variantes en el gen PLA2G6.

Variantes del gen PLA2G6 están relacionadas con 3 enfermedades neurológicas serias. Una de ellas es la Distrofia Neuroaxonal Infantil (INAD), enfermedad neurodegenerativa progresiva severa [5] que se manifiesta por lo general antes de los 3 años de edad [6,7]. También están vinculadas a la Distrofia Neuronal Atípica (ANAD) o NBIA2B que puede aparecer desde los 3 años hasta finales de la adolescencia, presentando síntomas como ataxia, rigidez y deterioro mental, entre otros y variantes asociadas con Distrofia-parkinsonismo de inicio en la edad adulta (entre los 20 y 40 años), que se caracteriza por síntomas como deterioro cognitivo y manifestaciones parkinsonianas [7].

En 1952, Seitelberger, relata por primera vez la Distrofia Neuroaxonal Infantil (INAD), enfermedad con mecanismo de herencia autosómica recesiva, se manifiesta con regresión psicomotora, retroceso neurológico e hipotonía que progresa a tetraparesia espástica y deterioro de la visión. Los síntomas comienzan entre los 6 meses y los 3 años, y usualmente resultan en la muerte antes de los 10 años debido a complicaciones como neumonía aspirativa. Actualmente, no hay un tratamiento curativo para INAD, solo se cuenta con terapias de apoyo para aliviar síntomas y prevenir complicaciones [8]. La prevalencia de esta entidad es desconocida, clasificándola como un trastorno neurodegenerativo ultrararo [9]. En el contexto de estas enfermedades, el fenotipado reverso cobra importancia para establecer correlación genotipo/endotipo/fenotipo. Esto tiene el beneficio de ampliar la comprensión de las enfermedades genéticas, confirmar nuevas relaciones entre enfermedad y genotipo y analizar con más detalle fenotipos poco comunes [10].

A continuación, se describe un caso clínico de un lactante mayor con manifestaciones neuromusculares progresivas sin antecedentes familiares relacionados conocidos, padres no consanguíneos en el que mediante el uso de técnica genómica se llegó a un diagnóstico específico, y se pudo establecer correlación genotipo/fenotipo, con una condición médica de muy baja prevalencia poblacional, a fin de instaurar acciones médicas dirigidas e individualizadas, medidas preventivas, anticipatorias, y crear concientización en profesionales de la salud sobre el impacto

positivo del diagnóstico específico, manejo integral, acercándonos a la medicina de precisión, predicción, personalizada, preventiva, participativa en aras de realizarse a nivel poblacional.

Se solicitó un estudio genómico específico mediante secuenciación del exoma por NGS (Secuenciación de Nueva Generación) y análisis de CNV (Variantes del Número de Copias) para genes asociados con hipotonía congénita (1621 genes). El estudio identificó dos variantes heterocigotas probablemente patogénicas en el gen PLA2G6.

### CASO CLINICO

Paciente de 2 años de edad, producto de padres primigestantes en tercera década de la vida, no consanguíneos, con nacimiento a término y sin complicaciones. Sin alteraciones ecográficas prenatales, no exposición a tóxicos o teratógenos. Medidas antropométricas adecuadas para la edad gestacional. Sin historia familiar de enfermedades genéticas ni malformaciones congénitas. Cursa con retraso global severo del neurodesarrollo y retroceso de hitos adquiridos a la edad de un año y cuatro meses. Desde el nacimiento presenta hipotonía generalizada, nistagmus horizontal izquierdo y estrabismo. Fenotipo relacionado a frente prominente, pliegues epicánticos, retrognatia, oreja derecha sobre el límite de implantación, dientes espaciados e irregulares, hipotonía axial, no logra sostén cefálico, no gatea, no bidepesta ni marcha, aunque sonríe y busca la fuente sonora, no convulsiona, y se alimenta por boca.

Paciente con diagnóstico sindromático de hipotonía de origen central axial con estudios metabólicos a fin de descartar error innato del metabolismo -mitocondriopatías tipo gases venosos, amonio, ácido láctico, lactato/piruvato, perfil de carnitinas, acil-carnitinas, ácidos orgánicos, ácidos grasos, creatina-fosfocinasa, cetonas, glicemia, medición de aminoácidos, transaminasas, uroanálisis y anión-gap normales; resonancia magnética cerebral que reporta atrofia cerebelosa, motivo por el cual dada la complejidad de las manifestaciones clínicas, alto riesgo de enfermedad genética de novo vs de herencia autosómica recesiva se solicitó estudio genómico dirigido secuenciación exoma mediante NGS (Secuenciación de Nueva Ge-

Tabla 1. Variantes patogénicas identificadas del gen PLA2G6.

Se identificó 2 variantes heterocigotas probablemente patogénicas en el gen PLA2G6
<p><b>Una variante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duplicación de 5 nucleobases entre las posiciones 1.914 del ADNc, en el exón 14 del gen (c.1914_1918dup).</li> <li>• Cambio frameshift de corrimiento del marco de lectura, que lleva a un codón de parada prematuro en el aminoácido 667 (p.Ala640GlyfsTer28) en una proteína de 807 aminoácidos.</li> <li>• Produce un transcrito de ARNm degradado por el sistema NMD (Nonsense Mediated Decay) o una proteína no funcional.</li> <li>• Esta variante no se encuentra reportada en las bases de datos ClinVar, HGMD o LOVD; ni en literatura científica consultada. Su frecuencia alélica en población control es desconocida (gnomAD v.4).</li> </ul>
<p><b>La otra variante:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio de una guanina por una adenina en la posición 2.081 del ADNc, en el exón 15 del gen (c.2080G&gt;A).</li> <li>• Cambio missense de una glicina por una arginina en el codón 694 (p.Gly694Arg), un aminoácido altamente conservado a nivel evolutivo.</li> </ul>
<p>Variantes patogénicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las variantes patogénicas en el gen PLA2G6 (OMIM *603604), NCBIGene:8398 están asociadas con distrofia neuroaxonal infantil 1, número MIM 256600; neurodegeneración por acumulación de hierro en cerebro 2B, número MIM 610217; y enfermedad de Parkinson 14, número MIM 612953</li> </ul>
<p>Herencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mecanismo de herencia autosómica recesiva.</li> </ul>

neración) + CNV (Variantes Número de Copias) para genes relacionados con hipotonía congénita (1,621 genes), el cual identificó 2 variantes heterocigotas probablemente patogénicas en el gen PLA2G6 (Tabla 1).

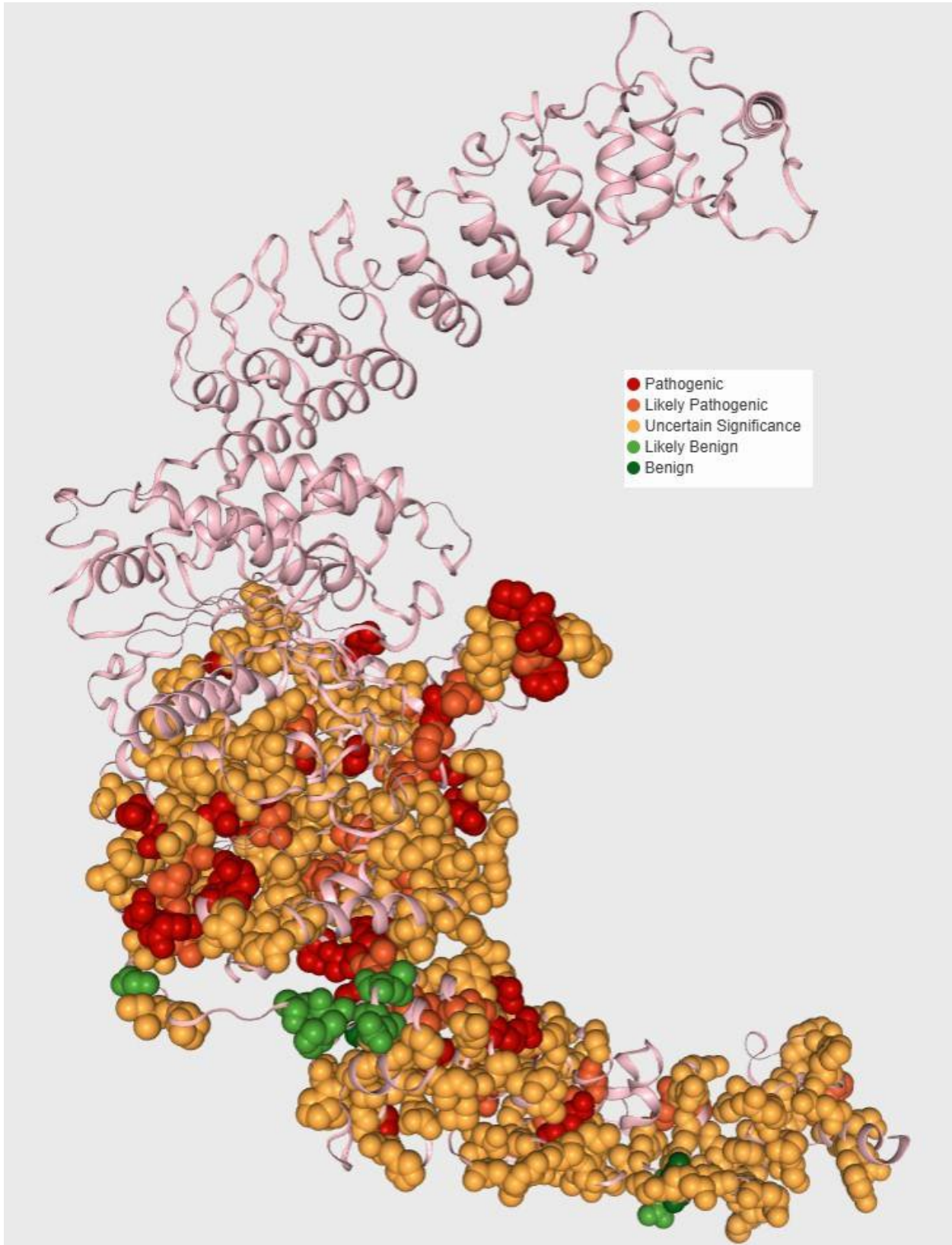
## DISCUSION

El gen PLA2G6 es identificado como el único gen comprometido hasta el momento con la generación de INAD, se encuentra en el cromosoma 22 en 22q13.1. Fué descrito por primera vez como un gen relacionado con INAD en el año 2006. PLA2G6 codifica la fosfolipasa A2 independiente del calcio del grupo VI, enzima que desempeña una función importante en la homeostasis de la membrana celular. En las variantes que alteran el gen PLA2G6 se produce una reparación fallida del daño oxidativo a las membranas de fosfolípidos, que conducen a cambios en la permeabilidad de la membrana [8,11]. Según la plataforma genómica de inteligencia artificial Mastermind (<https://mastermind.genomenon.com/>) es ratificado que la fosfolipasa A2, cataliza la liberación de ácidos grasos de los fosfolípidos y puede desempeñar un papel en la liberación de ácido araquidónico, en la remodelación de fosfolípidos, la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas, la apoptosis fas - mediada y el flujo iónico transmembranal en células B

estimuladas por glucosa. La proteína PLA2G6 también está asociada con el mantenimiento de la integridad y función mitocondrial, y se ha implicado en la regulación de la autofagia, una vía de degradación celular importante para la supervivencia y la homeostasis celular. Se han descrito varias variantes de transcripción que codifican múltiples isoformas, pero hasta la fecha solo se ha determinado la naturaleza completa de tres de ellas. Al usar esta plataforma Mastermind se clasifica PVS1 (ClinGen haploinsufficiency score 30; DECIPHER haploinsufficiency score (pHaplo score) 0.29; ClinVar (#P/LP LOF variants) / (all P/LP variants) para este gen 27.3%; ClinVar (# of P/LP LOF + CNV) / (# all P/LP) 31.6%; LOEUF from gnomAD6 0.86. - PP2 (ClinVar (P/LP missense)/(all P/LP) para este gen 57.80%.

El PLA2G6 - fosfolipasa A2 grupo VI, gen codificante de proteínas, se reportan variantes conocidas: Patogénicas + Probablemente patogénicas: 161, VUS (en español variantes de significado incierto): 364, Benignas + probablemente benignas: 131 con corte de frecuencia para regla BS1: 0.0004 (Figura 1). ClinGen reporta puntuación de haploinsuficiencia: 30. Dominio Probabilidad de AD: 0.1045. Ontología del Fenotipo Humano - HPO (Human Phenotype Ontology) - Número de enfermedades: 3. Top del Atlas

Figura 1: Modelo 3D de la proteína bajo modelaje SwissModel:6aun 81-752.



Fuente: Varsome / 3D Protein Viewer (<https://varsome.com/gene/hg38/PLA2G6>).

Tabla 2. Gen PLA2G6 - Fosfolipasa A2 grupo VI.

<p>Gen codificante de proteínas.</p> <p>Para este gen, reportan variantes conocidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patogénicas + Probablemente patogénicas: 161, VUS (en español variantes de significado incierto): 364, Benignas + probablemente benignas: 131 con corte de frecuencia para regla BS1: 0.0004.</li> <li>• ClinGen reporta puntuación de haploinsuficiencia: 30.</li> <li>• Dominio Probabilidad de AD: 0.1045.</li> <li>• Ontología del Fenotipo Humano – HPO (Human Phenotype Ontology) - Número de enfermedades: 3.</li> <li>• Top del Atlas de proteínas humanas: Cáncer de mama y 3 más (100%) Tejidos: 57.</li> </ul>
<p>Proceso biológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimiotaxis, metabolismo de lípidos, metabolismo de fosfolípidos</li> </ul>
<p>Afectación de la enfermedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante de la enfermedad, distonía, neurodegeneración, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo</li> </ul>
<p>Función molecular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unión a calmodulina, hidrolasa</li> </ul>
<p>Clase de proteínas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genes relacionados con enfermedades, enzimas, genes relacionados con enfermedades humanas, proteínas metabólicas, posibles objetivos farmacológicos, proteínas intracelulares previstas, proteínas de membrana previstas, proteínas relacionadas con la vía RAS</li> </ul>
<p>Distribución del cáncer de ARN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Detectado en todos.</li> <li>• Especificidad del cáncer por ARN: Baja especificidad del cáncer;</li> <li>• Dominios: inicio 481 y final 665;</li> <li>• Identificación de Uniprot: O60733.</li> </ul>

de proteínas humanas: Cáncer de mama y 3 más (100%) Tejidos: 57.

**Proceso biológico:** Quimiotaxis, Metabolismo de lípidos, Metabolismo de fosfolípidos; **Afectación de la enfermedad:** variante de la enfermedad, distonía, neurodegeneración, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo; **Evidencia de Hpa Evidencia a nivel de proteínas:** Función molecular: unión a calmodulina, hidrolasa; **Clase de proteínas:** genes relacionados con enfermedades, enzimas, genes relacionados con enfermedades humanas, proteínas metabólicas, posibles objetivos farmacológicos, proteínas

intracelulares previstas, proteínas de membrana previstas, proteínas relacionadas con la vía RAS; Distribución del cáncer de ARN: detectado en todos; Especificidad del cáncer por ARN Baja especificidad del cáncer; Dominios: inicio 481 y final 665; Identificación de Uniprot: O60733 (Tabla 2).

En el caso que se presenta se identificó 2 variantes heterocigotas de significancia clínica probablemente patogénicas en el gen PLA2G6, identificadas mediante la realización de estudio genómico: Secuenciación exoma tecnología NGS + CNV en genes asociados con hipotonía congénita.

Las variantes patogénicas en el gen PLA2G6 (OMIM \*603604), NCBI Gene: 8,398 están asociadas con Distrofia neuroaxonal infantil 1, número MIM 256600; Neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro 2B, número MIM 610217; y Enfermedad de Parkinson 14, número MIM 612953; todas con mecanismo de herencia autosómica recesiva.

La INAD se manifiesta entre los 6 meses y los 3 años de edad con un rápido deterioro motor y cognitivo o regresión neurológica [12,13]. Se presenta hipotonía troncal temprana que progresa hacia una tetraparesia, generalmente espástica, con pérdida total del control muscular voluntario; síntomas visuales, como estrabismo, nistagmo pendular, movimientos descoordinados del ojo, atrofia óptica y pérdida de la visión. Algunos casos presentan crisis convulsivas [13,14]. El curso de la enfermedad termina en mortalidad en la primera década. La mayoría tienen atrofia cerebelosa apreciable en la resonancia magnética con hiperintensidad en T2, siendo la característica más temprana de la enfermedad, también pueden presentar hierro cerebral elevado o atrofia óptica, mostrar cuerpos esferoides en el sistema nervioso central e inflamación patológica de los axones [8,12]. La acumulación de hierro cerebral, con hiperintensidad de globo pálido aislado en T2, es un marcador neurorradiológico tardío que se presenta en el 50% de los casos, sin embargo, es muy específico [12]. El diagnóstico de INAD debe sospecharse en individuos con las características clínicas y hallazgos en la resonancia mencionados en una edad relativamente

temprana, pero finalmente la confirmación diagnóstica está dada por las pruebas genéticas [14], principalmente la confirmación del estado de PLA2G6, junto con los fenotipos clínicos asociados [15].

En una serie de casos de 28 pacientes con INAD en el 2020 (16 pacientes de Riyadh, Arabia Saudita, 8 pacientes de América del Norte y del Sur y 4 pacientes de Europa encontraron que el deterioro del habla y la pérdida de los hitos motores gruesos fueron los signos más comunes de la enfermedad, el nistagmo se presentó en 60.7%, convulsiones en un 42.9%, enfermedad gastrointestinal en un 42.9%, deformidades esqueléticas en un 35.7% y estrabismo en 28.6% [9]. En 2021, en Irán, se realizó una serie de casos con 3 pacientes pediátricos con INAD, estos mostraron hipotonía y regresión psicomotora antes de los tres años, seguidos de características espásticas. Uno desarrolló distrofia de conos y otro convulsiones y patrones anormales en EEG, hallazgos poco comunes en INAD [6]. En otro estudio publicado en 2023 que incluyeron 18 casos de INAD, se halló que la regresión motora gruesa fue el síntoma inicial más frecuente y que la atrofia cerebelosa fue el hallazgo en imágenes cerebrales más prevalente, observado en más del 50% de los individuos [16]. En el caso descrito, las manifestaciones comienzan antes de los 3 años de edad, asociado a retraso severo del neurodesarrollo con regresión progresiva neurológica, hipotonía axial, alteraciones visuales como nistagmo y estrabismo, siendo estas características tempranas de la enfermedad; y en las imágenes de la resonancia con atrofia cerebelosa. El diagnóstico fue confirmado mediante técnicas genómicas actuales (NGS y CNV) con detección de genes relacionados con hipotonía congénita y hallazgo de variante heterocigota compuesta en el gen PLA2G6, asociada con distrofia neuroaxonal infantil (INAD).

En la base de datos de Orphanet, es referenciado que la prevalencia de INAD es desconocida, con descripción de más de 150 casos, la mayoría de los cuales son INAD clásicos. En la base de datos profesional Human Gene Mutation Database (HGMD), se han registrado más de 200 variantes en PLA2G6. Se han informado un total de 218 variantes en PLA2G6 y se han descrito más de 130 variantes que causan INAD [8].

Las terapias innovadoras como el reemplazo enzimático y la terapia génica para INAD están en fases iniciales de desarrollo, lo que significa que los tratamientos disponibles siguen siendo paliativos [15] y de sostén, abarcando manejo de la espasticidad, convulsiones y alimentación por sonda enteral o gastrostomía, para prevenir broncoaspiración. La terapia quelante de hierro no es recomendada. La progresión es muy rápida, la espasticidad grave, el deterioro cognitivo progresivo y la discapacidad visual pueden conducir a un estado vegetativo [14].

Los padres de alguien afectado pueden ser portadores (heterocigotos obligados) de una variante PLA2G6 patógena sin presentar síntomas. Cada hermano de un individuo afectado tiene un 25% de probabilidad de estar afectado, un 50% de ser portador asintomático y un 25% de no estar afectado ni ser portador. En estas situaciones la asesoría genética es crucial para ayudar a las familias a tomar decisiones médicas y personales informadas [17].

Se realizó búsqueda de esta variante en asistentes de inteligencia artificial. Según el primer asistente de variantes genéticas de GenAI, VarChat (<https://varchat.engenome.com/>) el cual para la variante genómica p.Gly694Arg informa que esta variante no está descrita en la literatura y representa una mutación de sentido erróneo en el gen PLA2G6, donde la glicina en la posición de aminoácido 694 es sustituida por arginina. Este cambio de un solo aminoácido es causado por una mutación puntual a nivel de nucleótidos, que altera el codón de uno que codifica glicina (GGG/GGA/GGT/GGC) a uno que codifica arginina (AGA/AGG/CGT/CGC/CGA/CGG). La sustitución de un residuo de glicina pequeño y no polar por un residuo de arginina más grande y cargado positivamente puede tener implicaciones significativas para la estructura y función de la proteína, potencialmente llevando a una actividad enzimática alterada, estabilidad de la proteína o interacciones con otras moléculas. La disregulación o mutaciones en PLA2G6 han sido asociadas con una variedad de trastornos neurodegenerativos, lo que indica su papel significativo en la salud y función neuronal. Por lo tanto, la variante p.Gly694Arg podría tener implicaciones para la actividad enzimática normal de PLA2G6 y podría contribuir a la patogénesis de las enfermedades asociadas. Pa-

ra la variante p.Ala640GlyfsTer28 en el gen PLA2G6 es informado que no está descrita en la literatura. La variante relatada es una mutación de cambio de marco de lectura que resulta de una inserción o deleción que altera el marco de lectura del gen.

La designación 'p.Ala640GlyfsTer28' indica que la alteración ocurre en la posición de aminoácidos 640, donde se espera que una alanina (Ala) sea reemplazada por una glicina (Gly), y este cambio conduce a un cambio de marco de lectura. La 'fs' denota que la mutación de cambio de marco de lectura resultará en una serie de 28 aminoácidos aberrantes antes de encontrar un codón de terminación prematura (Ter). Se predice que este codón de parada prematura resultará en un producto proteico trunco o podría potencialmente desencadenar la degradación mediada por ARNm de sentido erróneo, lo que conllevaría a niveles reducidos de la proteína PLA2G6. La variante p.Ala640GlyfsTer28 en el gen PLA2G6 probablemente tenga un efecto perjudicial en la función de la proteína, contribuyendo a la patogénesis de estas enfermedades neurodegenerativas ya mencionadas.

Estas variantes no reportadas en las bases de datos descritas, ni en la literatura, con frecuencia alélica en población control desconocida, aunado al conocimiento sobre la funcionalidad, bases biológicas, haploinsuficiencia, factores moleculares, estructura y función proteica, estudios funcionales, uso de herramientas de inteligencia artificial y de acuerdo con Richards, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. 2015 [18], American College of Medical Genetics and Genomics, Association for Molecular Pathology, ClinGen, estas variantes se clasifican como probablemente patogénica, motivo por el cual se puede establecer correlación genotipo/endotipo/ fenotipo; asociado a la importancia de la comprensión sobre la heterogeneidad fenotípica-genotípica y posibles probabilidades de expresión de otras condiciones médicas relacionadas con variantes deletéreas en este gen.

## CONCLUSIONES

Las enfermedades neuromusculares se consideran un desafío médico y causa importante de morbilidad y mortali-

dad pediátrica, se relacionan con discapacidad progresiva, impacto significativo en la calidad de vida de quienes las padecen y sus familias, por lo que llegar al diagnóstico específico es fundamental. La hipotonía congénita se encuentra vinculada con un sin número de trastornos como el INAD, lo que hace difícil hacer el diagnóstico específico, de ahí radica la importancia de la implementación de pruebas diagnósticas genómicas actuales, que confirmen la condición, a fin de instaurar un plan terapéutico definido, tomar medidas preventivas, evitar complicaciones y elevar el bienestar tanto del paciente como de su familia.

El fenotipado reverso es importante en estas enfermedades, mejorando la comprensión genética, validando nuevas asociaciones genotipo-endotipo-fenotipo y explorando fenotipos poco comunes. Además de su utilidad en medicina preventiva anticipatoria, especialmente en casos con heterogeneidad fenotípica como este gen, en los que es importante realizar un seguimiento continuo. Esto permitirá determinar si el gen se manifiesta de manera distinta en diferentes etapas de la vida del paciente. Las contribuciones de la genómica son significativas además de ayudar a entender enfermedades complejas y establecer su diagnóstico, reduce la cantidad de procedimientos y tratamientos innecesarios, alivia la carga emocional al confirmar un diagnóstico, orienta en la realización de pruebas genéticas familiares, facilita la asesoría genética y la planificación familiar, proporciona una perspectiva sobre la gravedad del pronóstico y ayuda a determinar los tratamientos más efectivos en aras de una medicina hiperpersonalizada sobre todo en estas condiciones médicas de muy baja prevalencia poblacional.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que, para la elaboración de este proyecto, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de la institución de origen del paciente sobre la publicación de datos; en el documento no aparecen datos que permitan la identificación del paciente.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaran que han obtenido el consentimiento informado firmado por el responsable del paciente.

## **SOBRE LOS AUTORES**

### ***Jenny Adriana Morán Fernández***

Pediatría, de la Universidad Libre seccional Cali, Colombia, y parte del Grupo de investigación en Pediatría (GRINPED).

### ***Lina Johanna Moreno Giraldo***

Es médico pediatra, con maestría y doctorado en Genética Médica. Adscrita a Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Es parte del Grupo de investigación en Pediatría (GRINPED), y Líder Línea de investigación Neurogenética y Enfermedades Metabólicas (NEUROMET).

## **REFERENCIAS**

- [1] Matijević A, Mikulić D, Matolić G, et al. Congenital hypotonia of an unclear origin. *Liječ Vjesn* 2022; godište 144; (Supl. 2). DOI: <https://doi.org/10.26800/LV-144-supl2-CR12>
- [2] Kalfon L, Baydany M, Samra N, et al. Congenital Hypotonia: Cracking a SAGA of consanguineous kindred harboring four genetic variants. *Molecular genetics & genomic medicine*, 10(1), e1849. 2022. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1849>
- [3] Aillon López V, Luna Barrón B, Taboada López G. Hipotonia congénita y síndromes genéticos. *Cuad. - Hosp. Clín.* vol.57 no.2 La Paz.2016.
- [4] AlBanji MH, AlSaad AN, AlAnazi RF, et al. Utility of Hypotonia Diagnostic Investigations: A 12-year Single Center Study, *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, Volume 25, 2020, 100665, ISSN 2214-4269. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100665>
- [5] Wada H, Kojo S, Seino, K. Mouse models of human INAD by Pla2g6 deficiency. *Histology and histopathology*, 28(8), 965–969.2013. <https://doi.org/10.14670/HH-28.965>
- [6] Jafarzadeh Esfehiani R, Eslahi A, Beiraghi Toosi M, et al. PLA2G6 gene mutation and infantile neuroaxonal degeneration; report of three cases from Iran. *Iranian journal of basic medical sciences*, 24(9), 1190– 1195. 2021. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.55082.12340>
- [7] Guo YP, Tang BS, Guo JF. PLA2G6-Associated Neurodegeneration (PLAN): Review of Clinical Phenotypes and Genotypes. *Frontiers in neurology*, 9, 1100. 2018. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01100>
- [8] Zou Y, Luo H, Yuan H, et al. Identification of a Novel Nonsense Mutation in PLA2G6 and Prenatal Diagnosis in a Chinese Family With Infantile Neuroaxonal Dystrophy. *Front Neurol*. 2022 Jul 6;13:904027. PMID: 35873758; PMCID: PMC9298276. doi: 10.3389/fneur.2022.904027.
- [9] Altuame FD, Foskett G, Atwal PS, et al. The natural history of infantile neuroaxonal dystrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 15:109. 2020. doi: 10.1186/s13023-020-01355-2
- [10] Wilczewski C, Obasohan J, Paschall J, et al. Genotype first: Clinical genomics research through a reverse phenotyping approach. *American journal of human genetics*, 110(1), 3–12. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.12.004>
- [11] Deng X, Yuan L, Jankovic J, et al. The role of the PLA2G6 gene in neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews* Volume 89, August 2023, 101957. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101957>
- [12] Lodice A, Spagnoli C, Salerno GG, et al. Infantile neuroaxonal dystrophy and PLA2G6-associated neurodegeneration: An update for the diagnosis. *Brain & development*, 39(2), 93–100. 2017. PMID: 27884548 DOI: 10.1016/j.braindev.2016.08.012
- [13] Babin PL, Rao SNR, Chacko A, et al. Infantile Neuroaxonal Dystrophy: Diagnosis and Possible Treatments. *Frontiers in genetics*, 9, 597.2018. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00597>
- [14] Infantile neuroaxonal dystrophy, ORPHANET, URL: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/35069>
- [15] Lyu Y, Wang T, Lin M, et al. A rare inherited homozygous missense variant in PLA2G6 influences susceptibility to infantile neuroaxonal dystrophy: a case report. *Translational pediatrics*, 13(3), 484–491. 2024. <https://doi.org/10.21037/tp-23-568>
- [16] Dehnavi AZ, Bemanalizadeh M, Kahani SM, et al. Phenotype and genotype heterogeneity of PLA2G6-associated neurodegeneration in a cohort of pediatric and adult patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 18(1), 177.2023. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02780-9>
- [17] Gregory A, Kurian MA, Maher ER, et al. PLA2G6-Associated Neurodegeneration. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301718.
- [18] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Comité de Garantía de Calidad del Laboratorio ACMG. Estándares y directrices para la interpretación de variantes de secuencia. *Genet Med*. 2015 Mayo; 17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. Epub 5 de marzo de 2015. PMID: 25741868; PMCID: PMC4544753.