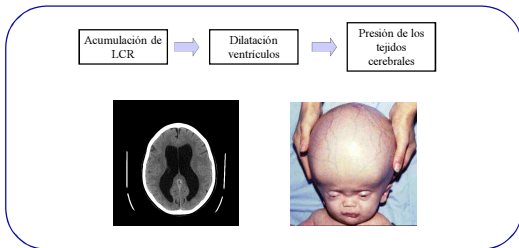


NUEVA MUTACIÓN ASOCIADA A HIDROCEFALIA EN EL GEN L1CAM

R. Bermejo¹, M. Edo¹, N. Villena¹, AB. Rodrigo¹, R. Marín², G. Gutiérrez², JD. Arroyo¹
 1. Progenie Molecular, Valencia. 2. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Introducción

La hidrocefalia es un trastorno caracterizado por la acumulación de líquido cefalorraquídeo en el cerebro, dilatando los ventrículos cerebrales y generando presión sobre el tejido nervioso. La patología puede manifestarse clínicamente mediante inflamación de la cabeza, retraso mental, pulgares aductos y paraparesia.



La base genética más común de hidrocefalia son las mutaciones del gen L1CAM (Xq28) que codifica para la proteína de Adhesión Celular L1. Ésta posee una región extracelular con 6 dominios *immunoglobulin-like* y 5 dominios homólogos de fibronectina, una región transmembrana y un dominio intracelular en el extremo C-terminal. Está implicada en la migración y diferenciación de las neuronas. Se ha descrito una posible correlación fenotipo-genotipo de la enfermedad que clasifica la severidad de los síntomas según el dominio donde se localice la mutación.

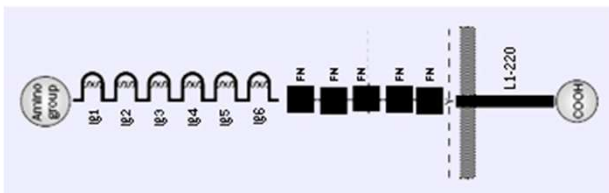


Figura 1. Estructura de la proteína L1CAM mostrando los 6 dominios de Ig, los 5 dominios de fibronectina, el segmento transmembrana y el dominio citoplásmico y la región C-terminal.

Materiales y Métodos

Caso clínico: Varón de 18 meses (abril 2010) con hidrocefalia, retraso en el desarrollo psicomotor y pulgares aductos. Sin antecedentes familiares.

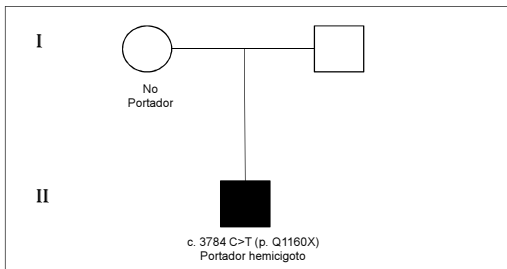
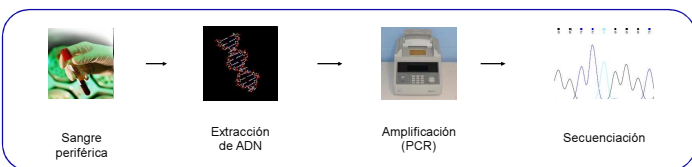


Figura 2. Árbol genealógico del paciente.

Método: se realizó el estudio del ADN del gen L1CAM mediante secuenciación automática bidireccional de todas las regiones codificantes.



Resultados

El paciente presentó el cambio no descrito hasta el moomento 3748 C>T (Q1160X) en hemigiosis. Este cambio origina un codón de parada prematuro de la proteína. La madre del paciente era "no portadora", lo que indica que la mutación detectada en el caso índice es de aparición esporádica y sugiere que se trata de la base genética de la patología.

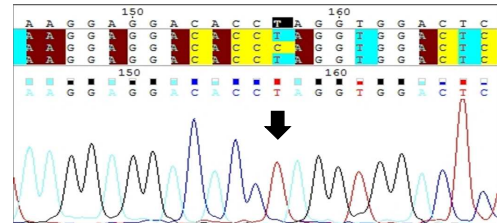


Figura 3. Imagen de la secuencia obtenida. Se observa el cambio c.3478 C>T (p.Q1160X) detectado en el gen L1CAM.

CAMBIO	ESTADO	LOCALIZACIÓN	DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN
c.3478 C>T (p.Q1160X)	hemigiosis	exón 26	no descrito	Posiblemente patogénico

Name	Start	End	Length (AA)
Sign.pept.	1	19	19
Ig 1	33	133	101
Ig 2	134	230	97
Ig 3	238	330	93
Ig 4	331	422	92
Ig 5	423	515	93
Ig 6	516	609	94
Fn 1	612	710	99
Fn 2	714	808	95
Fn 3	812	914	103
Fn 4	918	1012	95
Fn 5	1017	1108	92
Transmembrane	1113	1143	31
Cytopl.	1143	1257	115

c.3478 C>T (p.Q1160X) →

Tabla 1. Distribución de los dominios de L1CAM. Se indica la localización del cambio detectado en la región citoplásmica.

El cambio detectado se localiza en la región citoplásmica de la proteína. Se ha descrito que las mutaciones en esta región corresponden con un fenotipo leve y pulgares aductos, tal y como sucede con el paciente. Este dato apoya la consideración del carácter patológico de la mutación y corrobora la correlación fenotipo-genotipo de la enfermedad descrito en la bibliografía.

Conclusiones

La mutación 3748 C>T (Q1160X) debe ser considerada base genética de la hidrocefalia ligada al cromosoma X.

Bibliografía

Weller S, Gartner J. 2001. Genetic and clinical aspects of X-linked Hydrocephalus (L1 disease): mutations in the L1CAM gene. Hum Mutat. 2001;18(1):1-12.