

## CASO CLÍNICO

Niña de 10 meses que ingresa desde el Servicio de Urgencias por irritabilidad, tortícolis y escasa ganancia ponderal.

**Antecedentes familiares:** Padres sanos, hermano sano. No antecedentes en la familia de epilepsia ni enfermedades neurológicas.

**Antecedentes personales:** Embazado controlado. Parto con cesárea por miopía magna a las 38 semanas de gestación. Período neonatal inmediato sin incidencias. Ligeramente retraso en el desarrollo psicomotor con sostén cefálico a los 5 meses y sedestación a los 9 meses. No alteración del contacto social ni de la comunicación previo.

**Enfermedad actual:** Lactante de 10 meses que estando previamente sana, presenta hace 9 días un cuadro neurológico regresivo con involución psíquica, pérdida del contacto social, sonrisa e irritabilidad. Hipotonía axial severa con pérdida de sostén cefálico y la sedestación, perdiendo así mismo la manipulación propositiva. Cuadro que se mantiene desde el ingreso hasta la actualidad.

**Exploración física:** Peso 7 Kg, talla 68 cm, perímetro craneal 46cm. REG. Coloración normal de piel y mucosas. Buen estado de nutrición. Estado neurológico: no contacto social ni visual. Irritabilidad con llanto continuo a cualquier estímulo. Hipotonía axial severa, con ausencia de sostén cefálico y de sedestación. No manipulación propositiva. Exámen del abdomen: no visceromegalias.

**Pruebas complementarias:** Analítica del laboratorio: hemograma dentro de la normalidad, bioquímica: dentro de la normalidad excepto ácido láctico 24 mg/dL (rango de normalidad: 4,5-19,8 mg/dL), ácido pirúvico pendiente. Ecografía transfontanelar: sin hallazgos patológicos. Resonancia magnética nuclear (RMN) craneal: alteración anormal de la señal de la sustancia blanca periventricular fronto-parietal bilateral.

### **Análisis realizados:**

Aminoácidos en plasma: se observa incremento de glicina, treonina, alfa-alanina, metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina y valina.

Ácidos orgánicos en orina: se observa incremento de tiglilglicina.

Análisis enzimático de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial en músculo: se observa deficiencia de los complejos I y II.

Análisis enzimático de la actividad piruvato deshidrogenasa (PDH): Se observa una actividad PDH disminuida.

---

## RESOLUCION DEL CASO

**Diagnóstico:** El conjunto de resultados del perfil de ácidos orgánicos en orina, aminoácidos en plasma y de la deficiencia de actividad de PDH y de los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial, orientaron el diagnóstico hacia un defecto de la lipoilación de proteínas, ya que el ácido lipoico es cofactor necesario tanto para la PDH como para los complejos I y II de la cadena respiratoria.

En el estudio molecular realizado mediante "Next Generation Sequencing" se encontró una mutación en homocigosis en el gen NFU1: p.[Gly208Cys]+[Gly208Cys].

Se estudiaron los padres y se confirmó el estado heterocigoto en ambos.

**Tratamiento y evolución:** actualmente no existe un tratamiento eficaz para estas enfermedades. A la paciente del caso se le trató con antioxidantes, aunque dicho tratamiento no resultó efectivo, falleciendo a los dos años de vida.

## DEFICIENCIA DE LIPOILACION DE PROTEINAS POR MUTACIONES EN NFU1

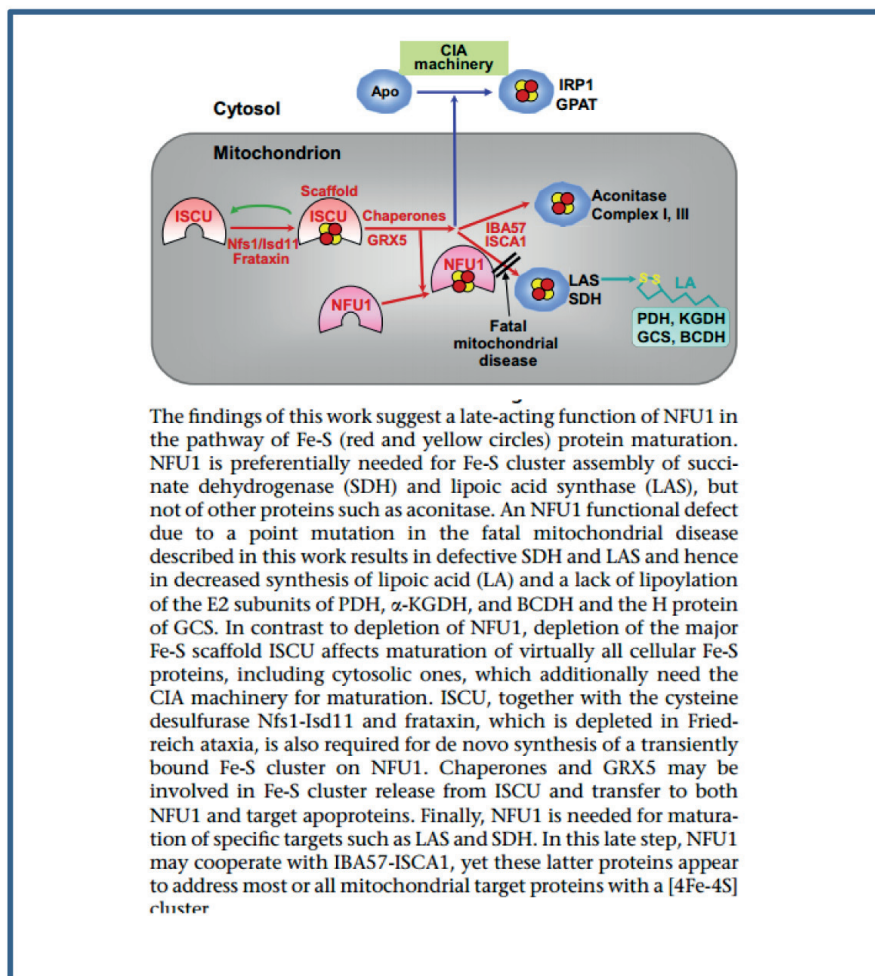
La lipoilación de proteínas es un proceso post-traduccional que une el ácido lipoico a las proteínas dianas. El ácido lipoico es un cofactor esencial para la actividad de los siguientes complejos enzimáticos: PDH,  $\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) y deshidrogenasa de cetoácidos de cadena ramificada (BCKDH) y al sistema de degradación de glicina (GCS). Para la síntesis de ácido lipoico también es necesaria la biosíntesis de clusters de sulfuro de hierro (Fe-S) y la proteína NFU1 está implicada en este último proceso (Figura 1). Un fallo en estas vías implica una disminución de la actividad PDH, KGDH, BCKDH, GCS y de los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial, ya que el ácido lipoico y los clusters Fe-S son necesarios para estos enzimas.

Este grupo de patologías presenta un perfil de ácidos orgánicos en orina específico con presencia de: incremento de 2-cetoglutarato, 2-hidroxiadipato y 2-cetoadipato o de acilglicinas como la tiglilglicina, junto con un incremento de glicina en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo y una disminución de los niveles de ácido lipoico unido a proteínas que se detecta mediante análisis por western-blot. Por lo que, los resultados bioquímicos pueden orientar hacia este grupo de patologías y así proseguir con el diagnóstico molecular por NGS.

Estos pacientes se caracterizan por presentar: leucoencefalopatía y en algunos casos, retraso psicomotor, epilepsia, cardiomiopatía, hipotonía e hipertensión pulmonar.

El defecto en NFU1 es un ejemplo de cómo la deficiencia de un cofactor puede causar una enfermedad mitocondrial.

---



The findings of this work suggest a late-acting function of NFU1 in the pathway of Fe-S (red and yellow circles) protein maturation. NFU1 is preferentially needed for Fe-S cluster assembly of succinate dehydrogenase (SDH) and lipoic acid synthase (LAS), but not of other proteins such as aconitase. An NFU1 functional defect due to a point mutation in the fatal mitochondrial disease described in this work results in defective SDH and LAS and hence in decreased synthesis of lipoic acid (LA) and a lack of lipoylation of the E2 subunits of PDH,  $\alpha$ -KGDH, and BCDH and the H protein of GCS. In contrast to depletion of NFU1, depletion of the major Fe-S scaffold ISCU affects maturation of virtually all cellular Fe-S proteins, including cytosolic ones, which additionally need the CIA machinery for maturation. ISCU, together with the cysteine desulfurase Nfs1-Isd11 and frataxin, which is depleted in Friedreich ataxia, is also required for de novo synthesis of a transiently bound Fe-S cluster on NFU1. Chaperones and GRX5 may be involved in Fe-S cluster release from ISCU and transfer to both NFU1 and target apoproteins. Finally, NFU1 is needed for maturation of specific targets such as LAS and SDH. In this late step, NFU1 may cooperate with IBA57-ISCA1, yet these latter proteins appear to address most or all mitochondrial target proteins with a [4Fe-4S] cluster

**Figura 1:** Biosíntesis de clústers Fe-S.

*The American Journal of Human Genetics* 2011: 89, 656–667.