

## CASO CLÍNICO/CASE REPORT

# Mutações no Gene *IBA57* como Causa de Leucodistrofia na Idade Pediátrica: Um Caso Clínico

## Mutations in the *IBA57* Gene as a Cause of Pediatric Leukodystrophy: A Case Report

👤 Leonor Ladeira Rodrigues <sup>1,\*</sup>; 👤 Patrícia Janeiro <sup>2</sup>; 👤 Tiago Proença dos Santos <sup>3</sup>; 👤 Joana Coelho <sup>3</sup>

1-Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa / Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

2-Unidade de Doenças Metabólicas, Departamento de Pediatria / Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

3-Unidade de Neurologia Pediátrica, Departamento de Pediatria / Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/CC/230035/2024>

### Informações/Informations:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 24, Número 1, abril-junho 2024. Versão eletrónica em [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt); Case Report, published in Sinapse, Volume 24, Number 1, April-june 2024. Electronic version in [www.sinapse.pt](http://www.sinapse.pt) © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

### Palavras-chave:

Criança;  
Leucoencefalopatas/genética;  
Mitocôndria/genética;  
Mutações;  
Proteínas de Transporte/genética.

### Keywords:

Carrier Proteins/genetics;  
Child;  
Leukoencephalopathies/genetics;  
Mitochondria/genetics;  
Mutation.

### \*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Leonor Ladeira Rodrigues  
Rua Henrique Franco 22 1ºF  
9000-767, Funchal, Portugal  
[rodriguesleonor@campus.ul.pt](mailto:rodriguesleonor@campus.ul.pt)

Recebido / Received: 2023-05-24

Aceite / Accepted: 2024-04-29

Ahead of Print: 2024-06-05

### Resumo

A produção de ATP no corpo humano é dependente da fosforilação oxidativa que, por sua vez, é regulada pelo DNA mitocondrial e nuclear.

Mutações nos genes envolvidos na cadeia mitocondrial de transporte de eletrões e no processo da fosforilação oxidativa foram recentemente descritos como causa de leucodistrofias. Estas são doenças genéticas que afetam primariamente a substância branca cerebral.

Um dos genes envolvido nesta doença é o gene *IBA57* (1q42.13) que é responsável por codificar uma proteína localizada na mitocôndria e que faz parte do cluster Fe/S. A proteína em questão chama-se *putative transferase CAF17* e está envolvida na maturação das proteínas mitocondriais 4Fe-4S.

Reportamos o caso de uma criança com uma doença neurodegenerativa e um padrão imagiológico indicativo de leucodistrofia. Após a análise genética, foram identificadas duas variantes em heterozigotia no gene *IBA57*.

### Abstract

ATP production in the human body relies on oxidative phosphorylation, which in turn is regulated by mitochondrial and nuclear DNA.

Recently, mutations in genes responsible for the mitochondrial electron transport chain and oxidative phosphorylation have been identified as a causative factor in leukodystrophies, genetic disorders that primarily impact the brain white matter.

One of the genes implicated in this disease is *IBA57* (1q42.13), which encodes a mitochondrial Fe/S cluster protein known as putative transferase CAF17. This protein is involved in the maturation of mitochondrial 4Fe-4S proteins.

We report the case of a child with a neurodegenerative condition and imaging indicative of leukodystrophy. Upon genetic analysis, two heterozygous variants in the *IBA57* gene were identified.

## Introdução

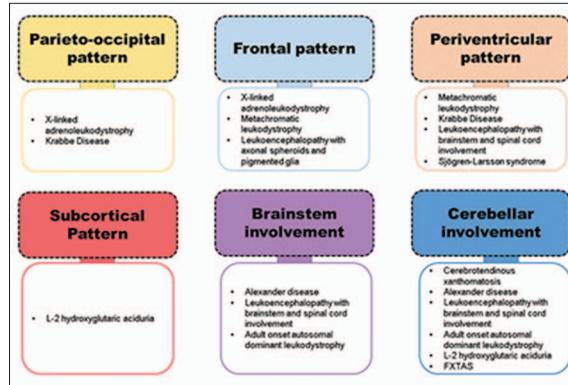
As leucodistrofias definem-se como doenças genéticas que afetam primariamente a substância branca do SNC. A classificação mais recente proposta (**Tabela 1**) divide esta entidade em 5 categorias. No entanto, ainda é difícil estabelecer uma correta integração nestas categorias devido a mecanismos patogénicos pouco claros.<sup>1</sup>

Perante a suspeita clínica de leucodistrofia, deverá ser efetuado um exame de imagem ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE).

É recomendado a realização de um exame de imagem (RM-CE). Existem algumas características imagiológicas que podem indicar o diagnóstico. O primeiro passo é reconhecer o envolvimento simétrico da substância branca, o qual é comumente observado em doenças hereditárias, ao contrário de doenças adquiridas, cujo envolvimento é assimétrico. As sequências T2 e FLAIR são as mais indicadas para determinar o envolvimento da substância branca. As lesões na substância branca serão hiperintensas na sequência T2 e hipo/isointensas na sequência FLAIR.<sup>2</sup>

Além de reconhecer este envolvimento da substância branca, é igualmente importante identificar o padrão de afetação da mesma. Existem pelo menos seis padrões que devem sempre levantar a suspeita de diagnóstico de leucodistrofia (**Fig. 1**). No entanto, é crucial ressaltar que esse padrão pode sofrer alterações com a evolução da doença.<sup>2</sup>

De acordo com as características imagiológicas podem classificar-se como: leucodistrofia hipomielinizante: hiperintensidade da substância branca na sequência T2, mas com hipo/iso/hiperintensidade em T1; leucodistrofia desmielinizante: hiperintensidade da substância branca em T2 e hipointensidade em T1; não classificada.



**Figura 1.** Padrões de envolvimento da substância branca. Imagem retirada de Resende et al, 2019.<sup>2</sup>

## Doenças Mitocondriais

O ATP corresponde a mais de 90% da energia celular do nosso organismo. A sua produção no corpo humano é dependente de um processo chamado fosforilação oxidativa. Este processo envolve vários complexos presentes na membrana mitocondrial interna (complexo I-IV) e a enzima ATP sintetase (complexo V).<sup>3</sup>

Os clusters de ferro e enxofre (Fe/S) transportam os elétrons pela cadeia respiratória, sendo oxidados e reduzidos sucessivamente. Os clusters de Fe/S mais frequentes em eucariotas são o 2Fe-2S e o 4Fe-4S.<sup>4</sup>

Todo este processo é fortemente regulado pelo DNA mitocondrial (mtDNA) e DNA nuclear (nDNA) e o bom funcionamento deste processo depende da interação dos dois genomas.<sup>5</sup>

As doenças mitocondriais são o resultado de mutações herdadas ou esporádicas do mtDNA ou do nDNA que levam à função anormal de proteínas/moléculas de RNA localizadas na mitocôndria.<sup>5</sup>

O grau de disfunção vai depender da necessidade energética de cada tecido, sendo o cérebro e o músculo mais afetados.<sup>6</sup>

**Tabela 1.** Classificação das leucodistrofias

Classificação das leucodistrofias – alguns exemplos	
<b>Distúrbios da mielina</b> Leucodistrofia metacromática Fenilcetonúria	<b>Microgliopatias</b> Distúrbios relacionados com o CSF1R Doença Nasu-Hakola
<b>Astrocitopatias</b> Doença de Alexander Displasia oculodentodigital	<b>Leuco-vasculopatias:</b> Angiopatia amilóide cerebral Leucoencefalopatia com calcificações e quistos
<b>Leuco-axonopatias</b> Hipomielinização com catarata congénita Leucoencefalopatia com envolvimento do tronco cerebral e da medula e elevação do lactato	

Adaptado de van der Knaap and Bugiani, 2017.<sup>1</sup>

Mutações nos genes envolvidos na cadeia mitocondrial de transporte de elétrons e no processo da fosforilação oxidativa foram recentemente identificados como causa de leucodistrofias. Um dos possíveis mecanismos de envolvimento da substância branca nas doenças mitocondriais é através da depleção de ATP e criação de espécies reativas de oxigénio (EROS), o que culmina em células disfuncionais a transmitir sinal do SNC e do SNP.<sup>7</sup>

A síndrome de disfunção mitocondrial múltipla (SDMM) é a classe de doenças mitocondriais causadas por mutações no nDNA. Esta caracteriza-se por um envolvimento multissistémico que pode incluir fraqueza muscular, acidose láctica, hiperglicemia, leucodistrofia e insuficiência respiratória, sendo uma síndrome que pode ser rapidamente fatal. Atualmente 6 tipos de SDMM foram identificados através de mutações nos genes *NFUI*, *BOLA3*, *ISCA1*, *ISCA2*, *PMPCB* e *IBA57*. Estas doenças são raras, sendo poucos os casos descritos até à data.<sup>8</sup>

Um exemplo é o gene *IBA57* (1q42.13), que é responsável por codificar uma proteína localizada na mitocôndria e que faz parte do cluster Fe/S. A proteína designada *putative transferase CAF17*, está envolvida na maturação das proteínas mitocondriais 4Fe-4S (*IBA57 Gene - GeneCards | CAF17 protein | CAF17 antibody*, n.d.). Uma mutação neste gene resultará na síndrome de disfunção mitocondrial múltipla tipo 3 (SDMM3).<sup>9</sup>

Relativamente ao tratamento, este é essencialmente de suporte, controlando as comorbilidades causadas por estas doenças. No entanto, existem tratamentos que tentam compensar o défice causado por estas mutações. Estes variados componentes podem ser dados individualmente ou como um “cocktail”, no entanto, não há consenso. Um exemplo é a riboflavina (vitamina B2) que aumenta significativamente a atividade do complexo I, contribuindo para o melhor desempenho da cadeia mitocondrial.<sup>10</sup>

### Caso Clínico

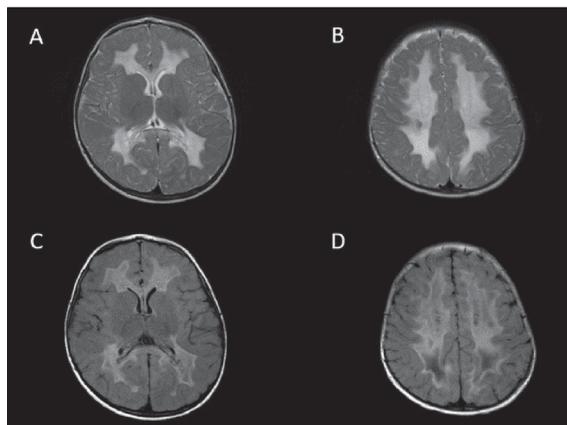
Descreve-se o caso clínico de uma criança de 2 anos do sexo masculino, filha de pais saudáveis, não consanguíneos, melanodérmicos, naturais de Luanda; sem doenças hereditárias conhecidas, nomeadamente doenças neurológicas.

Relativamente aos antecedentes pessoais, destaca-se ter se tratado de uma gestação vigiada até às 32 semanas em Angola e, posteriormente, em Portugal. As ecografias e análises pré-natais não apresentavam alterações.

A criança nasce às 41 semanas e 2 dias, por cesariana por paragem de progressão do trabalho de parto. Apresentava índice de Apgar 9/10 e a somatometria ao nascer era adequada. O período neonatal decorreu sem intercorrências. Apresentou desenvolvimento psicomotor adequado até aos 15 meses de idade, altura em que se verificou uma perda da capacidade de marcha autónoma. Sem registo de outros sintomas.

Foi avaliado em consulta de neuropediatria, destacando-se: fácies harmonioso, sem dismorfias, normocefálico, sem lesões cutâneas, contacto ocular fugaz, sem interesse visual pelos estímulos apresentados, nistagmo horizontal bilateral, fundoscopia com identificação de atrofia óptica bilateral, discreta hipertonia periférica e hipotonia axial, presença de sinais piramidais (reflexos osteotendinosos (ROT) vivos e com aumento de área, reflexo cutâneo plantar-extensor bilateralmente); não conseguia realizar marcha autónoma, mas conseguia dar alguns passos com apoio bilateral. Não foi possível obter um exame fidedigno da avaliação da sensibilidade.

A RM-CE documentou alteração difusa da substância branca bilateralmente de forma simétrica, abrangendo regiões periventriculares, corpo caloso, coroa radiada e centro oval, poupando as fibras U (**Fig. 2**).



**Figura 1.** RM-CE realizada aos 15 meses. As imagens em T2 (a e b) mostram hiperintensidade nas regiões periventriculares, corpo caloso, coroa radiada e centro oval da substância branca. As imagens em FLAIR (c e d) evidenciam zonas de restrição entre a substância branca e a cinzenta.

Um painel NGS de leucodistrofias e leucoencefalopatias identificou duas variantes em heterozigotia no gene *IBA57* de significado incerto mas potencialmente patogénicas: c.478\_479del, p.(Trp160Glyfs\*8): variante *frameshift*, que cria um codão STOP prematuro (apesar de não ter sido previamente descrita, terá um impacto deletério; classi-

ficada como provavelmente patogénica); e c.772G>A, p.(Gly258Ser): variante *missense* (também não descrita previamente, mas prevista como sendo deletéria; classificada como variante de significado clínico incerto).

A criança iniciou idebenona, ubidecarenona, riboflavina, fisioterapia e terapia da fala semanais. Paralelamente foi pedido a pesquisa das variantes familiares no gene *IBA57* aos pais.

Atualmente, aos 2 anos de idade, apresenta-se estável, sem novos sintomas. Mantém quadro compatível com paraparésia espástica, conseguindo realizar marcha com apoio.

## Discussão

Atualmente estão descritos três fenótipos relacionados com o défice de *IBA57*, sendo que dois destes estão associados a uma morte precoce e sintomas mais debilitantes. O outro fenótipo é considerado de menor gravidade.

O primeiro caso reportado de um doente com leucodistrofia e mutação no gene *IBA57* foi publicado em 2013. Foram descritos dois irmãos gémeos, filhos de pais consanguíneos de origem marroquina. A ecografia pré-natal mostrou restrição de crescimento intrauterino, polidrâmnios, microcefalia e aumento do sistema ventricular cerebral. Ao nascimento apresentavam fácies dismórfico, encefalopatia, hipotonia global e ausência de reflexos primitivos. A RM-CE documentou alterações da substância branca, hipoplasia do corpo caloso e do bulbo raquidiano, polimicrogiria frontoparietal bilateral e edema citotóxico no córtex frontal e occipital. A sequenciação do exoma detetou uma mutação do gene *IBA57* em homozigotia (c.941A>C (p.Gln314Pro)). A mesma mutação foi identificada em ambos os pais em heterozigotia. Ambos faleceram com poucos dias de vida.<sup>11</sup>

Outro fenótipo foi reportado em 2015 num doente com pais consanguíneos de origem marroquina que apresentou aos 6 meses regressão do desenvolvimento psico-motor. A RM-CE revelou alterações multifocais da substância branca, corpo caloso, braço posterior da cápsula interna, mesencéfalo e medula. O quadro clínico deteriorou-se e o doente faleceu aos 17 meses. O exoma detetou uma mutação em homozigotia do gene *IBA57* (c.436C>T (p.Arg146Trp)) no doente e os pais eram heterozigóticos para esta mutação.<sup>12</sup>

Outro caso semelhante foi reportado em 2022 num doente com pais consanguíneos de origem cubana que

apresentou um desenvolvimento psico-motor adequado até ao 1 mês de idade. O exame neurológico revelou hipotonia, reflexo de sucção diminuído, disfagia e episódios de opistótonos após o choro. O exame oftalmológico revelou um desvio intermitente do olhar e ausência do reflexo da ameaça. A RM-CE revelou alterações na substância branca subcortical e periventricular, nos nervos óticos e na medula. O quadro clínico progrediu e o doente faleceu aos 3 meses. O exoma detetou uma mutação em homozigotia do gene *IBA57* (c.310G>T (p.Gly104Cys)) no doente.<sup>13</sup>

O fenótipo de menor gravidade descrito em 2015 apresenta uma combinação de sinais e sintomas denominados como SPOAN (*spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy*). Os casos pertencem a uma família consanguínea de origem árabe. Os 11 sujeitos mostraram um desenvolvimento psicomotor inicial adequado. Entre os 3 e os 12 anos apresentaram dificuldade na marcha com perda da sensibilidade superficial distal, sugerindo neuropatia periférica e presença de sinais piramidais – quadro compatível com paraparésia espástica. Nenhum dos sujeitos apresentou epilepsia, oftalmoplegia, escoliose, contraturas dos membros nem dificuldades cognitivas.<sup>14</sup>

A fundoscopia revelou atrofia do nervo ótico e diminuição da acuidade visual. A RM-CE e das órbitas revelou atrofia bilateral do nervo ótico e alterações multifocais na substância branca. Foi efetuado exoma que revelou mutação a nível do gene *IBA57* (c.678A.G (p.Q226Q)).

Foi efetuado o *follow-up* de 4 crianças, durante um período de 7 anos e todos apresentaram uma evolução lentamente progressiva, com perda da acuidade visual e deterioração motora.

Em 2017 foi publicado um artigo que identificou 8 novas mutações do gene *IBA57* (**Tabela 2**) em 11 crianças que apresentavam leucodistrofia. Todos os indivíduos tinham pais não consanguíneos. À instalação da doença, sete apresentavam um desenvolvimento psicomotor normal e os restantes um ligeiro atraso, sendo que a média de idades de início dos sintomas foi aos nove meses. Em todos os casos, a apresentação inicial foi de regressão

**Tabela 2.** Mutações do gene *IBA57*.<sup>14</sup>

c.286T>C	c.188G>A
c.701A>G	c.307C>T
c.782T>C	C.754G>T
c.697C>T	C.22C>T

motora. Este estudo define os três fenótipos anteriormente descritos como *congenital*, *infantile* e *childhood*.<sup>15</sup>

O doente que apresentamos foi referenciado à consulta de neurologia pediátrica por uma regressão do desenvolvimento psicomotor aos 15 meses. Ao exame objetivo apresentava discreta hipertonia periférica e hipotonia axial, dificuldade em manter-se sentado, hiperreflexia, reflexo cutâneo-plantar extensor bilateralmente e marcha em pontas apenas com apoio bilateral. Mais tarde, foi diagnosticado, na consulta de oftalmologia, atrofia bilateral do nervo ótico e diminuição da acuidade visual. A RM-CE mostrou alterações difusas a nível da substância branca. É notável as semelhanças com o fenótipo de menor gravidade denominado de SPOAN descrito na literatura.

A aparente estabilização clínica do caso descrito pode sugerir que as variantes identificadas resultem em proteínas capazes de manter um nível adequado de resposta na cadeia mitocondrial e que, em conjunto com o tratamento de suporte adequado, seja possível que a condição clínica não progrida, conforme relatado.

Os autores destacam a relevância do relato deste caso clínico por diversos motivos, principalmente por se tratar da primeira descrição desta entidade, numa revista nacional. Além disso, o fenótipo SPOAN apresentado revela características atenuadas e manifesta-se de maneira mais tardia, podendo contribuir para um subdiagnóstico dessas entidades. Deste modo, enfatiza-se a importância crescente de reportar casos encontrados na prática clínica, visando conscientizar sobre a existência dessas entidades e promover uma melhor compreensão e identificação por parte da comunidade médica.

Em conclusão, o reconhecimento precoce destas entidades pode ser desafiante, dada a heterogeneidade fenotípica que existe. Todavia, a investigação genética tem vindo a aumentar a consciência para estas doenças e tem ajudado a defini-las etiologicamente. O diagnóstico etiológico é de extrema importância, porque permite definir a história natural da doença, conhecer o prognóstico e oferecer aconselhamento genético à família. ■

#### Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

F LLR: Pesquisa e elaboração do manuscrito.

JC: Revisão do manuscrito.

PJ, TPS: Avaliação clínica do doente.

Todos os autores aprovam a versão final a ser publicada.

LLR: Research and elaboration of the manuscript.

JC: Revision of the manuscript.

PJ, TPS: Clinical evaluation of the patient.

MCS, HQ: Research and elaboration of the manuscript.

All authors approved the final version to be published.

#### Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

#### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

#### References / Referências

- van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies: a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol.* 2017;134:351–82. doi: 10.1007/s00401-017-1739-1
- Resende LL, de Paiva AR, Kok F, da Costa Leite C, Lucato LT. Adult leukodystrophies: a step-by-step diagnostic approach. *RadioGraphics.* 2019;39:153–68. doi: 10.1148/rg.2019180081
- Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. *Lehninger Principles of Biochemistry.* 8th ed. Basingstoke: Macmillan; 2021.
- Shi R, Hou W, Wang ZQ, Xu X. Biogenesis of Iron-Sulfur Clusters and Their Role in DNA Metabolism. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:735678. doi: 10.3389/fcell.2021.735678.
- Nasseh IE, Tengan CH, Kiyomoto BH, Gabbai AA. Doenças mitocondriais. *Rev Neuroci.* 2019;9:60–9. doi: 10.34024/rnc.2001.v9.8921
- Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet.* 2000;355:299–304. doi: 10.1016/s0140-6736(99)05225-3.
- Lerman-Sagie T, Leshinsky-Silver E, Waternberg N, Luckman Y, Lev D. White matter involvement in mitochondrial diseases. *Mol Genet Metab.* 2005;84:127–36. doi: 10.1016/j.ymgme.2004.09.008.
- Zhan F, Liu X, Ni R, Liu T, Cao Y, Wu J, et al. Novel IBA57 mutations in two chinese patients and literature review of multiple mitochondrial dysfunction syndrome. *Metab Brain Dis.* 2022;37:311–7. doi: 10.1007/s11011-021-00856-8.
- GeneCards®: The Human Gene Database. IBA57 Gene - GeneCards | CAF17 Protein | CAF17 Antibody. [accessed Jan 2023] Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IBA57>
- Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16:292. doi: 10.1007/s11940-014-0292-7.
- Ajit Bolar N, Vanlander AV, Wilbrecht C, Van der Aa N, Smet J, De Paepe B, et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes severe myopathy and encephalopathy. *Hum Mol Genet.* 2013;22:2590–602. doi: 10.1093/hmg/ddt107.
- Debray FG, Stümpfig C, Vanlander AV, Dideberg V, Josse

- C, Caberg JH, et al. Mutation of the iron-sulfur cluster assembly gene IBA57 causes fatal infantile leukodystrophy. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38:1147-53. doi: 10.1007/s10545-015-9857-1.
13. Lang SH, Camponeschi F, Joya E, Borjas-Mendoza P, Tekin M, Thorson W. Multiple Mitochondrial Dysfunction Syndrome Type 3: A Likely Pathogenic Homozygous Variant Affecting a Patient of Cuban Descent and Literature Review. *Genes.* 2022;13:2044. doi: 10.3390/genes13112044.
  14. Lossos A, Stümpfig C, Stevanin G, Gausson M, Zimmerman BE, Mundwiller E, et al. Fe/S protein assembly gene IBA57 mutation causes hereditary spastic paraplegia. *Neurology.* 2015;84:659-67. doi: 10.1212/WNL.0000000000001270.
  15. Liu M, Zhang J, Zhang Z, Zhou L, Jiang Y, Wang J, et al. Phenotypic spectrum of mutations in IBA57, a candidate gene for cavitating leukoencephalopathy. *Clin Genet.* 2018;93:235-41. doi: 10.1111/cge.13090.