

Mutaciones genéticas y su relación con el fenotipo clínico en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I en el noreste de México

Ana Laura Sánchez Suárez y Luz María Sánchez Sánchez*

Servicio de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Monterrey, Nuevo León

Resumen

Introducción: Las mutaciones del gen IDUA pueden variar dependiendo de la raza y los antecedentes genéticos de cada individuo. Este trabajo tiene como objetivo determinar las mutaciones del gen IDUA más frecuentes en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I) en el noreste de México y su relación con el fenotipo. **Resultados:** Se incluyeron siete pacientes del estado de Nuevo León con MPS I que aceptaron participar en el estudio. Cinco pacientes presentaron el fenotipo Hurler-Scheie (intermedio) y dos, el Hurler (severo). Cuatro pacientes (57.1%) presentaron la mutación p.W402X y dos (28.5%), la p.533R, mutaciones frecuentemente encontradas en otras partes del mundo. Tres pacientes (42.8%) presentaron una mutación no antes descrita, p.180Ser, y, por lo tanto, se desconocía la relación fenotipo/genotipo. Seis pacientes (85.7%) fueron heterocigotos y uno (14.2%), homocigoto. Hubo una buena relación fenotipo/genotipo en los pacientes con mutaciones descritas y sólo en un paciente el genotipo no concordó con el fenotipo esperado. **Conclusiones:** La mutación observada con mayor frecuencia en la población estudiada fue p.W402X. La mutación p.Trp180Ser no se encuentra enlistada ni como mutación patogénica ni como polimorfismo en la base de mutaciones del gen IDUA. En esta serie de casos hubo una adecuada correlación fenotipo/genotipo.

PALABRAS CLAVE: Mucopolisacaridosis de tipo 1. Mutación del gen IDUA. α -L-iduronidasa.

Abstract

Introduction: The mutations found in the IDUA gene depend on racial and genetic background. The aim of this paper is to determine the mutations of the IDUA gene in patients with MPS I in the Northeast of Mexico and the relationship with phenotype. **Results:** Molecular studies were performed in seven patients from Nuevo Leon with MPS I. Five patients had Hurler-Scheie phenotype and two had Hurler phenotype. Four patients (57.1%) had the mutation p.W402X, and two patients (28.5%) had the mutation p.533R, which are both common mutations found in MPS I. Three patients had a novel mutation p.180Ser, so the relationship phenotype/genotype is unknown. Six patients (85.7%) were heterozygotes and one (14.2%) was homozygote. There was a good phenotype/genotype relationship in patients with previously described mutations and only in one patient the genotype had no correlation with the expected phenotype. **Conclusions:** The most common mutation in these patients was p.W402X. The mutation p.180Ser has not been listed as a pathogenic mutation or as polymorphism in the data base of the IDUA gene. There was a good phenotype/genotype relationship. (Gac Med Mex. 2014;150:289-96)

Corresponding autor: Luz María Sánchez Sánchez, luzsanchez68@hotmail.com

KEY WORDS: Mucopolysaccharidosis type I. IDUA gene mutation. α -L-iduronidase.

Correspondencia:

*Luz María Sánchez Sánchez
Av. Lincoln y Gonzalitos, s/n
Col. Morelos, C.P. 64180, Monterrey, N.L.
E-mail: luzsanchez68@hotmail.com

Fecha de recepción: 08-11-2012

Fecha de aceptación: 13-02-2014

Introducción

La MPS I pertenece al grupo de enfermedades de depósito lisosomal que en la actualidad comprende cerca de 50 enfermedades genéticas. Son un conjunto de padecimientos de origen genético que presentan en común una actividad deficiente o nula de una o más enzimas lisosomales involucradas en el catabolismo de las proteínas, los carbohidratos y los lípidos, lo que tiene como consecuencia la acumulación de éstos en los lisosomas de diferentes tipos de células, dependiendo de la enfermedad¹.

La MPS I es una enfermedad crónica, progresiva y debilitante, en la cual hay deficiencia de α -L-iduronidasa, lo cual produce una acumulación progresiva de dermatán sulfato y heparán sulfato en el organismo y su excreción excesiva en la orina. Con la acumulación y almacenamiento progresivos y continuos de estas sustancias se produce daño tisular y orgánico, lo cual da como resultado pérdida de la función, deterioro clínico e incapacidad progresiva³⁻⁵. La incidencia estimada a nivel mundial de la MPS I es de alrededor de 1:100,000 a 1:280,000 nacimientos vivos y se hereda de forma autosómica recesiva, así que afecta a ambos sexos por igual. Se han identificado aproximadamente 100 mutaciones que causan la enfermedad².

La MPS I es fenotípicamente heterogénea, con una constelación diversa de síntomas que progresan de manera variable. La MPS I abarca un amplio espectro clínico, pero en la actualidad se reconocen tres fenotipos distintos: severo (síndrome de Hurler, MPS IH; MIM # 607014), que inicia con sintomatología antes de los 12 meses de edad, con una supervivencia no mayor de 10 años y retardo mental evidente antes de los tres años de edad; intermedio (Hurler/Scheie, MPS IH/S; MIM # 607015), que se presenta entre el año y los seis años de edad, con una supervivencia variable y retardo mental leve o ausente, pero no se manifiesta antes de los tres años de edad; y «atenuado» (síndrome de Scheie, MPS IS; MIM # 607016), cuando los síntomas son aparentes después de los cinco años de edad, puede tener una expectativa de vida normal y no hay retraso mental^{4,5}. El diagnóstico de la enfermedad se basa en una fuerte sospecha clínica y se confirma con la determinación de la actividad de la α -L-iduronidasa en leucocitos o fibroblastos, la cual es escasa o nula, así como con la cuantificación de los glucosaminoglicanos (GAGs) en orina⁶. El gen que codifica la α -L-iduronidasa (*IDUA*) está en el cromosoma 4p16.3 y contiene 14 exones y un polipéptido de 653 aminoácidos. Hasta el momento

han sido reportadas más de 100 mutaciones diferentes de *IDUA*. Sin embargo, a pesar de que estas mutaciones están presentes, también se han detectado mutaciones llamadas sin sentido que pueden permitir una actividad enzimática residual y variar el fenotipo de un paciente⁸⁻¹⁰. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son cuatro: p.W402X, p.Q70X, p.P533R y p.G51D, y son más comunes en poblaciones específicas^{12-14,16,19,20}.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, en el que se incluyeron siete pacientes con MPS I atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) n.º 25 de Monterrey (Nuevo León), que aceptaron participar en el estudio, previo consentimiento informado. Se tomaron muestras de sangre en tres tubos con anticoagulante EDTA con 3 cc de sangre cada uno. Las muestras fueron congeladas y enviadas en termos especiales a un laboratorio de genética capacitado para realizar el análisis molecular y la secuenciación completa del gen *IDUA* a partir de leucocitos totales, y mediante lisis celular se obtuvo el ADN genómico, que se sometió a PCR con iniciadores gen-específicos para amplificar los 14 exones que contienen la secuencia del gen *IDUA* traducida en los 653 aminoácidos que comprenden el precursor de la enzima α -L-iduronidasa, así como los bordes exón-intrón y parte de las secuencias de nucleótidos no traducibles del gen. Luego los amplicones se sometieron a electroforesis y a secuenciación automática con el programa BLAST y BioEdit para su comparación con la secuencia genómica de referencia (NG_008103.1 RefSeqGene) y del ARNm mensajero (mARN) (NM_000203.3) del gen *IDUA*. Una vez obtenidos los resultados de la secuencia genómica e identificadas las mutaciones presentadas por los pacientes, se relacionó con el fenotipo, y se comparó con lo reportado en otras poblaciones mundiales. Se consultó la base mundial de datos de mutaciones del gen *IDUA* (www.lumc.nl/LOVD2/mendelian_genes/variantes.php?select:db=IDUA&action=view_all). El objetivo del estudio fue determinar las mutaciones del gen *IDUA* en pacientes con MPS I del noreste de México y su relación con el fenotipo clínico.

Resultados

Se incluyeron siete pacientes con diagnóstico de MPS I, que llevaban un control y seguimiento en la UMAE n.º 25 de Monterrey (Nuevo León), y que aceptaron

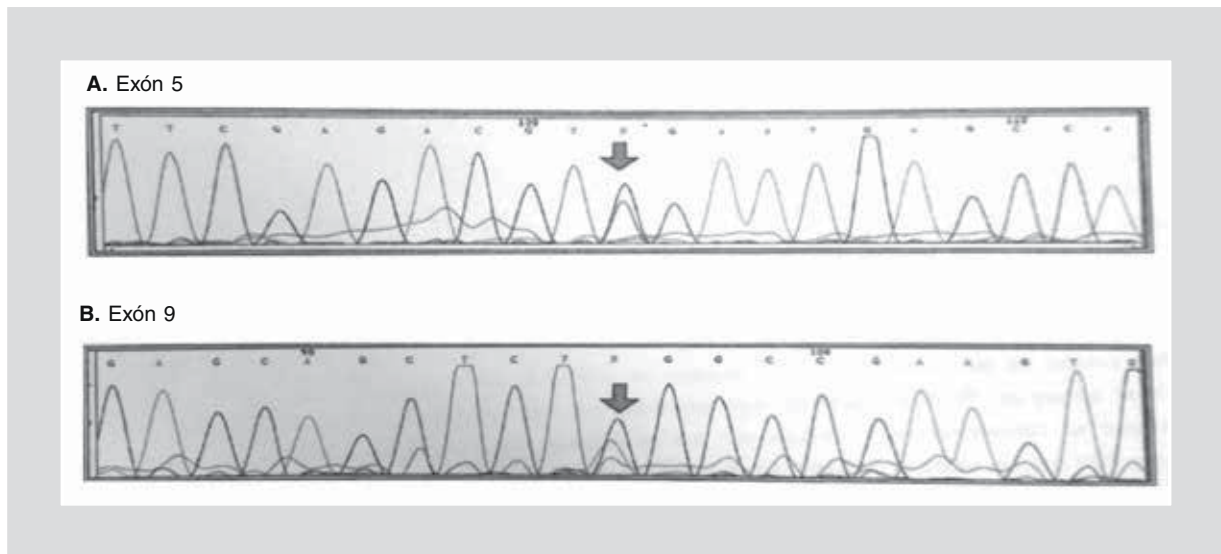


Figura 1. A: electroferograma parcial del exón 5 del gen IDUA (cadena F) correspondiente a los pacientes 1, 2 y 3. El análisis del electroferograma con la secuencia genómica del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual de sentido erróneo c.539>C o p.Trp180Ser (flecha). **B:** electroferograma parcial del exón 9 del gen IDUA (cadena F) correspondiente a los pacientes 1, 2 y 3. El análisis del electroferograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual sin sentido c.1205G>A o p.Trp402Stop (flecha). Los resultados indican que los pacientes presentan un genotipo heterocigoto compuesto [p.Trp180Ser] + [p.Trp402X].

participar en el estudio mediante consentimiento informado. Todos los niños eran originarios y residentes del estado de Nuevo León. Ninguno tenía padres consanguíneos. Los pacientes tenían baja o nula actividad de la enzima α -L-iduronidasa, que corroboró la sospecha clínica de la enfermedad. Los pacientes tenían una edad comprendida entre los 3 y los 18 años, con una mediana de 8.9; cinco (71.4%) eran masculinos y dos (28.6%), femeninos. Cinco pacientes (71.4%) presentaban un fenotipo intermedio (Hurler-Scheie) y dos (28.6%), uno severo (Hurler).

Los pacientes 1, 2 y 3 eran hermanos y tenían 15, 17 y 18 años de edad. El diagnóstico clínico se sospechó a los dos o tres años de edad, pero no se pudo corroborar hasta varios años después, cuando estuvo disponible la prueba de la actividad enzimática de α -L-iduronidasa. Iniciaron el tratamiento seis años antes, cuando la terapia de sustitución enzimática llegó a México. En los tres hermanos la secuenciación automatizada de los amplicones reveló un genotipo heterocigoto compuesto en el gen IDUA para dos mutaciones de tipo puntual [c.539G>C] + [c.1205G>A], que a nivel de la proteína se describen como [p.Trp180Ser] + [p.Trp402X], ubicadas en los exones 5 y 9, respectivamente. La mutación p.Trp402X se ha identificado en el 50% de las mutaciones condicionantes de MPS I en pacientes de origen caucásico; sin embargo, la variante p.Trp180Ser no se encuentra enlistada ni

como mutación patogénica ni como polimorfismo en la base de mutaciones del gen IDUA (www://grenada.lumc.nl/LOVD2/mendelian_genes/variantes.php?select:db=IDUA&action=view_all). Estos pacientes presentan un fenotipo Hurler-Scheie, pero el fenotipo resultante en pacientes heterocigotos compuestos con estas mutaciones no ha sido descrito (Fig. 1).

El paciente 4 era el más pequeño de todos: tenía tres años de edad en el momento del estudio. Fue diagnosticado a los dos años de edad e inició la terapia de reemplazo enzimático en los siguientes seis meses. Presentaba retraso mental leve, pero su facies no estaba tan infiltrada, por lo que se catalogó como fenotipo Hurler-Scheie. La secuenciación del gen IDUA reveló dos mutaciones puntuales: [c.46_57del12] + [c.385+1G>C]. La mutación c.46_57del12 ocurre en el exón 1 y es del tipo microdelección en marco de lectura que, a nivel de la proteína, se denomina [p.Ser16_Ala19del]. La otra mutación es de tipo puntual y elimina el sitio donador del *splicing* del intrón 3. Estas mutaciones ya han sido descritas previamente en la MPS I. La mutación c.46_57del12 se ha identificado en pacientes homocigotos o en conjunto con otro tipo de mutaciones amorfas (heterocigotos compuestos), tanto en fenotipos severos (Hurler) como intermedios (Hurler-Scheie). La mutación c.385+1G>C se ha identificado en pacientes con fenotipo Hurler, por lo que el genotipo heterocigoto compuesto documentado

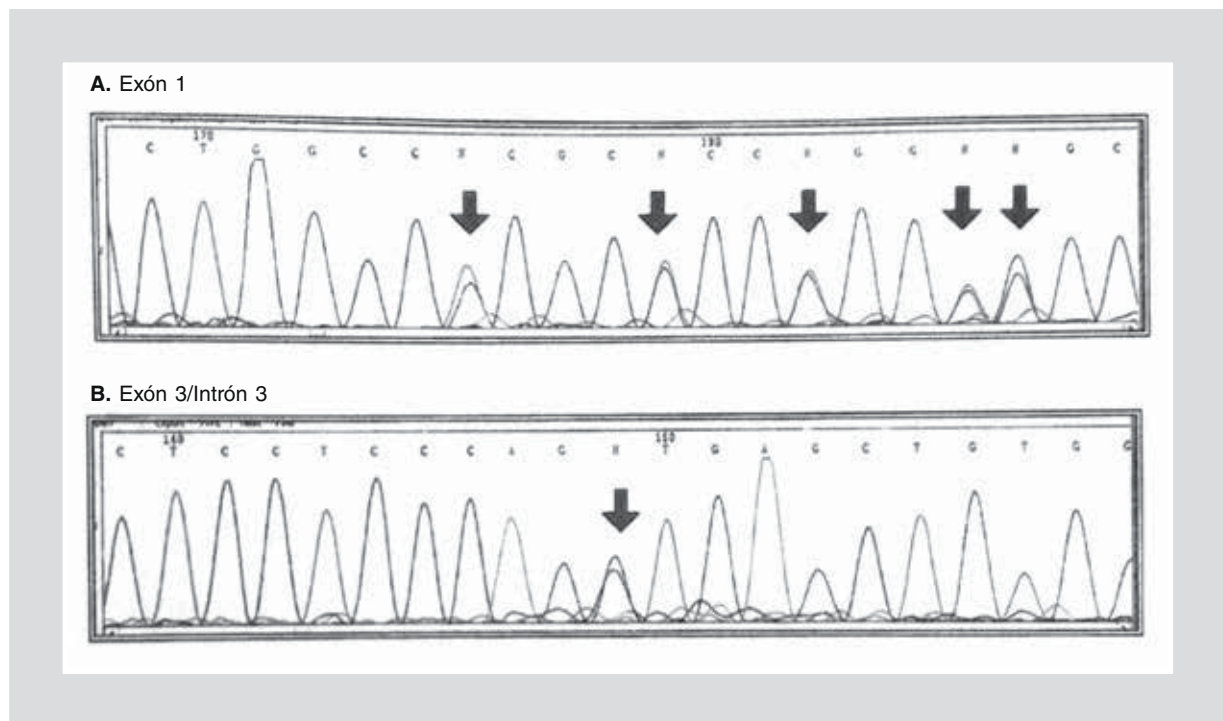


Figura 2. A: electroferograma parcial del exón 1 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 4. El análisis del electroferograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un desplazamiento del electroferograma (flechas) cuyo análisis corresponde a un estado heterocigoto para la mutación de tipo microdelección c.46_57del12. **B:** electroferograma parcial del exón 3/ intrón 3 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 4. El análisis del electroferograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual c.385+1G>C (flecha) que afecta al sitio donador de splicing del intrón 3. Los resultados indican que el paciente 4 presenta un genotipo heterocigoto compuesto [c.46_57del12] + [c.385+1G>C].

en el paciente 4 predecía un fenotipo severo, y no intermedio, como se había catalogado clínicamente a este niño (Fig. 2). El paciente 5 tenía nueve años de edad en el momento del estudio; diagnosticado a los seis años, fue visto por primera vez a los ocho en la UMAE n.º 25, donde se corroboró el diagnóstico clínico con actividad enzimática en gota seca. Clínicamente correspondía a un fenotipo intermedio Hurler-Scheie. Su genotipo era homocigoto [c.1598C>G] + [c.1598C>G]. Esta mutación patogénica está ubicada en el exón 11, ya ha sido descrita previamente en MPS I y cambia una prolina por una arginina (p.Pro533Arg) en la posición 5343 de la enzima α -L-iduronidasa. Este genotipo homocigoto predice un fenotipo severo, pero también se ha descrito en pacientes con fenotipo Hurler/Scheie, que era el que correspondía a este niño (Fig. 3). El paciente 6 tenía 11 años de edad en el momento del estudio. Su fenotipo era severo (Hurler). Se diagnosticó a los seis años de edad y fue enviado a la UMAE n.º 25 a los nueve. Recibía un tratamiento de sustitución enzimática desde esa edad hasta el momento del estudio. La secuenciación del gen *IDUA* reveló dos mutaciones puntuales patogénicas previamente descritas en MPS I: [c.385+1G>C] + [c.1598C>G] (Tabla 1).

La mutación c.385+1G>C está ubicada en el exón 3 y la c.1598C>G, en el exón 11, es de sentido erróneo y cambia la prolina 533 por una arginina en la α -L-iduronidasa (p.Pro533Arg). Estas mutaciones ya descritas predicen fenotipos severos, por lo que el genotipo heterocigoto compuesto para estas dos mutaciones amorfas o severas predice características clínicas severas (Hurler); era el que correspondía a este paciente (Fig. 4). La paciente 7 presentaba un fenotipo severo, había sido diagnosticada a los nueve meses de edad e inició el tratamiento de sustitución enzimática a los dos años de edad. Su genotipo era heterocigoto compuesto: [c.1587_1588dupGC] + [c.1205G>A]. La mutación c.1587_1588dupGC ocurre en el exón 11 y a nivel de proteína se denomina [p.Leu530ArgfsX31]. La otra mutación se ubica en el exón 9, es de tipo puntual sin sentido y cambia el triptófano 402 por un codón de paro prematuro (p.Trp402X). Estas dos mutaciones han sido descritas en pacientes con fenotipo severo (Hurler), que se relacionan con el fenotipo de la niña (Fig. 5). Esta paciente es la primera hija de unos padres jóvenes; posteriormente la madre tuvo un embarazo que terminó en aborto espontáneo a los tres meses de gestación. De manera general, se determinó

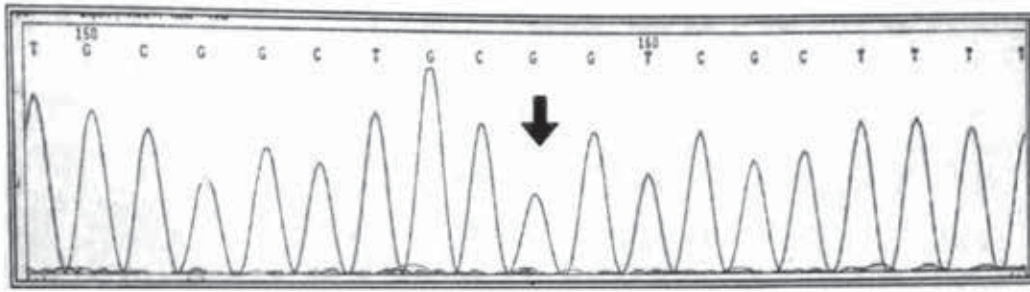
A. Exón 11

Figura 3. Electrofenograma parcial del exón 11 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 5. El análisis del electrofenograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado homocigoto para la mutación puntual de sentido erróneo c.1598C>G (p.Pro533Arg) (flechas). El genotipo es homocigoto [p.Pro533Arg] + [p.Pro533Arg].

que cuatro pacientes (57.1%) presentaban la mutación p.W402X y dos (28.5%), la mutación p.533R, que están entre las mutaciones más frecuentemente encontradas en otras partes del mundo. Tres pacientes (42.8%) presentaron una mutación no antes descrita, p.180Ser, y, por lo tanto, en estos casos se desconoce la relación fenotipo-genotipo. Seis pacientes (85.7%) eran heterocigotos y uno (14.2%), homocigoto. Se pudo observar una buena relación fenotipo-genotipo en los pacientes con mutaciones ampliamente descritas y sólo en un paciente no concordó el genotipo con el fenotipo esperado.

Discusión

La MPSI es una enfermedad rara autosómica recesiva, resultante de la deficiencia de la enzima

α -L-iduronidasa (IDUA), con la consecuente falta de degradación de los GAGs que se van acumulando en órganos y tejidos. El espectro clínico de esta enfermedad ha sido clasificado de acuerdo con tres fenotipos: severo (Hurler), intermedio (Hurler-Scheie) y atenuado (Scheie)^{4,6}. El gen que codifica la α -L-iduronidasa (IDUA) se encuentra en el cromosoma 4p16.3, que contiene 14 exones traducidos en 653 aminoácidos que comprenden al precursor de la enzima^{1,8,9,14}. Hasta el momento, han sido reportadas más de 100 mutaciones del gen IDUA (*Human Gene Mutation Database*; <http://hgmd.org>). Las mutaciones más frecuentemente encontradas y reportadas han sido p.W402X, p.Q70X, p.P533R, p.G51D, predominando una u otra en poblaciones específicas^{12-14,16,19,20}. En este estudio se analizaron siete pacientes originarios y residentes del estado de Nuevo León, en México, con

Tabla 1. Mutaciones puntuales y a nivel de proteína encontradas en siete pacientes con MPS I de la UMAE n.o 25, y su relación con el fenotipo clínico

Paciente	Fenotipo	Mutación puntual	A nivel de la proteína	Relación fenotipo/genotipo
1	Hurler/Scheie	[c.539G>C] + [c.1205G>A]	p.Trp180Ser + p.Trp402X	–
2	Hurler/Scheie	[c.539G>C] + [c.1205G>A]	p.Trp180Ser + p.Trp402X	–
3	Hurler/Scheie	[c.539G>C] + [c.1205G>A]	p.Trp180Ser + p.Trp402X	–
4	Hurler/Scheie	[c.46_57del12] + [c.385+1G>C]	p.Ser16_Ala19del	No
5	Hurler/Scheie	[c.1598C>G] + [c.1598C>G]	p.Pro533Arg	Sí
6	Hurler	[c.385+1G>C] + [c.1598C>G]	p.Pro533Arg	Sí
7	Hurler	[c.1587_1588dupGC] + [c.1205G>A]	p.Leu530ArgfsX31 + p.Trp402X	Sí

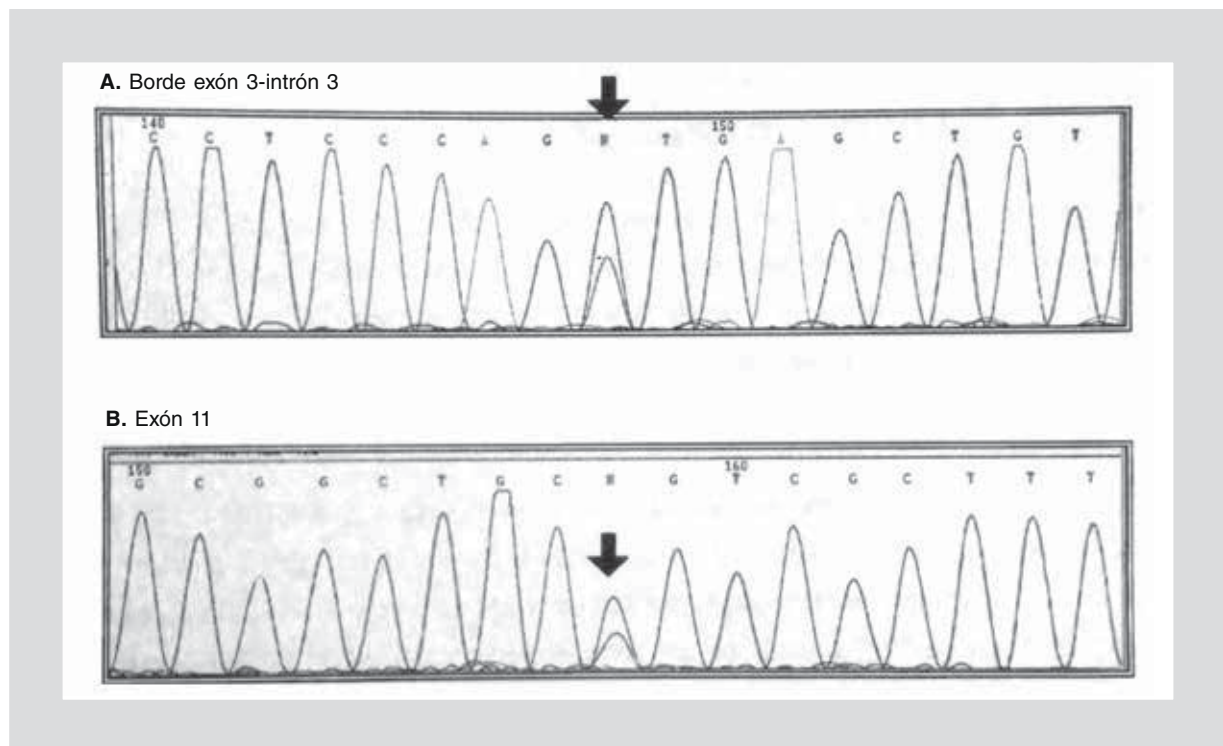


Figura 4. A: electrofenograma parcial del exón 3/intrón 3 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 6. El análisis del electrofenograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual que elimina el sitio donador de splicing del intrón 3 c.385+1G>C (flecha). **B:** electrofenograma parcial del exón 11 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 6. El análisis del electrofenograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual de sentido erróneo c.1598C>G (p.Pro533Arg) (flecha). Los resultados indican que el paciente 6 presenta un genotipo heterocigoto compuesto [c.385+1G>C] + [p.Pro533Arg].

el diagnóstico clínico y bioquímico de MPSI, de los cuales tres eran hermanos y los otros cuatro no tenían ningún parentesco.

En cuatro pacientes (57.1%) se encontró la mutación p.W402X, que comprende el 50% de las mutaciones condicionantes de MPSI entre pacientes caucásicos según los estudios realizados en Norteamérica^{11,17}. En el estudio realizado por Bertola, et al., con 102 pacientes europeos con MPSI, se pudo determinar que esta mutación es la más frecuente en España, más que en otras partes de Europa¹⁹. La presencia de esta mutación en pacientes mexicanos puede remontarse a la época de la colonización española. La mutación p.533R afecta al dominio conservado de la superfamilia de glucosidolasas y comprende el 1.2-11% de los alelos IDUA responsables de MPSI en poblaciones caucásicas, pero es mucho más frecuente en pacientes de origen árabe, como Túnez, Egipto o Marruecos, y en algunas zonas de Italia, como Sicilia, que tiene antecedente de ocupación islámica^{15,16}. Estos genotipos han sido asociados a fenotipos severos (Hurler), pero también han sido descritos en fenotipos intermedios (Hurler-Scheie). La variante p.Trp180Ser no se

encuentra enlistada ni como mutación patogénica ni como polimorfismo en la base de datos del gen IDUA. Sin embargo, debido a que la posición Trp180 está conservada en la filogenia, afecta al dominio conservado de la superfamilia de las glucosidolasas, sustituye uno de los cuatro aminoácidos aromáticos cercanos al sitio catalítico de la α -L-iduronidasa, y, dado que la evaluación *in silico* por el programa PolyPhen la predice como patogénica, la p.Trp180Ser se podría considerar como un cambio patogénico^{18,20}. La mutación c.46_57del12 se ha identificado en individuos homocigotos o en conjunto con otro tipo de mutaciones amorfas (heterocigotos compuestos), tanto en fenotipos severos de la enfermedad (Hurler) como en fenotipos atenuados Hurler/Scheie. Así mismo, la mutación c.1205G>A se ha identificado en pacientes con fenotipo Hurler en estado homocigoto o heterocigoto compuesto con mutaciones nulas, por lo que también se considera una mutación severa y comprende el 19-55% de las mutaciones condicionantes de MPSI en pacientes de origen caucásico^{4,14,16,19}.

La mutación c.385+1G>C se ha identificado en individuos homocigotos o en conjunto con otro tipo de

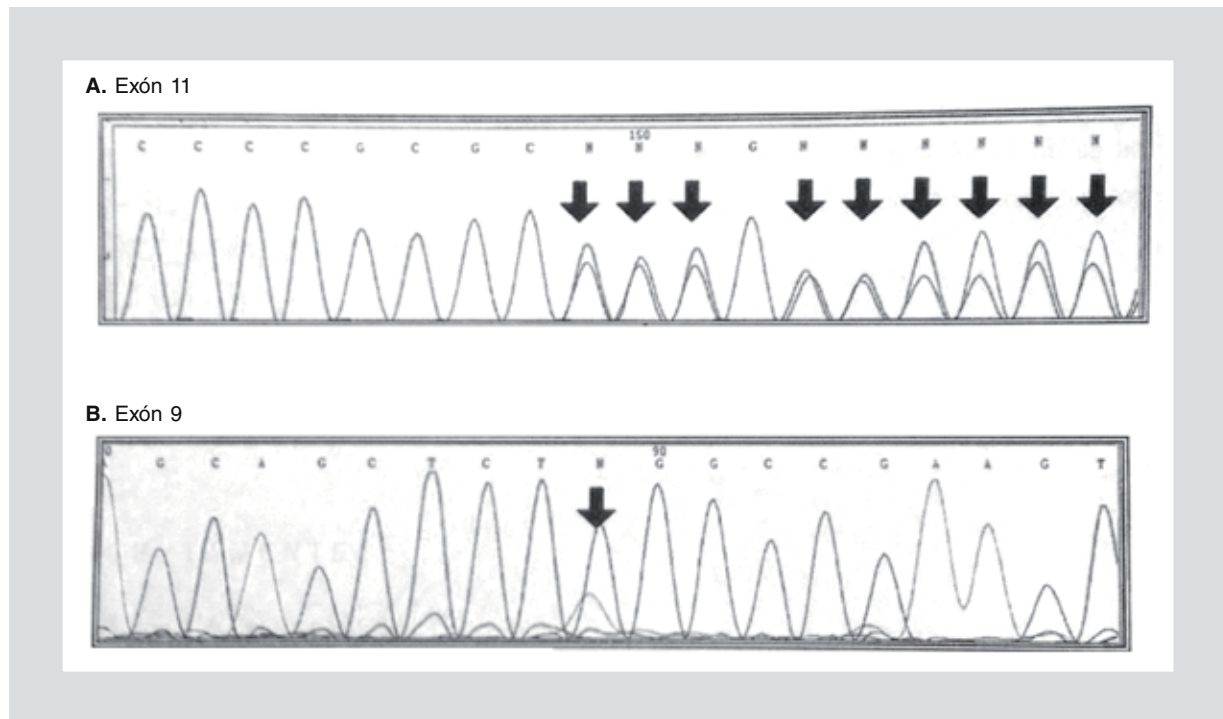


Figura 5. A: electrofenograma parcial del exón 11 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 7. El análisis del electrofenograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un desplazamiento del electrofenograma (flechas) cuyo análisis corresponde a un estado heterocigoto para la mutación de tipo microduplicación c.1587_1588dupGC. **B:** electrofenograma parcial del exón 9 del gen IDUA (cadena F) correspondiente al paciente 7. El análisis del electrofenograma con la secuencia genómica y del mRNA de referencia del gen IDUA revela un estado heterocigoto para la mutación puntual c.1205G>A (p.Trp402X) (flecha). Los resultados indican que el paciente 7 presenta un genotipo heterocigoto compuesto [c.1205G>A] + [c.1587_1588dupGC].

mutaciones amorfas (heterocigotos compuestos), con fenotipos severos de la enfermedad o síndrome de Hurler. Así mismo, la mutación c.1205G>A se ha identificado en pacientes con fenotipo Hurler en estado homocigoto o heterocigoto compuesto con mutaciones nulas, por lo que también se considera una mutación severa y comprende el 19-55% de las mutaciones condicionantes de MPSI en pacientes de origen caucásico^{16,19}. En este estudio hubo una buena correlación genotipo-fenotipo, ya que algunas mutaciones pueden predecir tanto variedades severas como intermedias, específicamente p.533R. En un paciente no se pudo establecer una buena correlación porque su genotipo predijo una variedad severa, aunque en algunos casos se han reportado variedades intermedias en pacientes heterocigotos, como en el caso de este niño. Otra posibilidad de por qué el fenotipo no concordó con el genotipo es que se trataba del paciente más pequeño y algunas características clínicas van apareciendo con el tiempo, por ser una enfermedad de depósito, y posteriormente se podría modificar su fenotipo. En tres pacientes no se ha descrito el fenotipo resultante en heterocigotos compuestos [p.Trp402X] + [p.Trp180Ser]; aunque una de las mutaciones

predice un fenotipo severo, estos pacientes presentan un fenotipo intermedio (Hurler-Sheie), por lo que consideramos que la mutación no descrita se asocia a fenotipos intermedios. En algunas ocasiones es necesario realizar un estudio molecular de ambos padres para confirmar que las mutaciones residen en alelos IDUA separados y no se encuentran en cis-conformando un alelo con doble mutación, situación reportada de manera infrecuente en alelos IDUA responsables de MPSI. Es importante brindar asesoramiento genético a la familia, y se puede ofrecer un diagnóstico molecular de portadores y prenatal, sobre todo en padres jóvenes, que tienen posibilidades de futuros embarazos. Por ser una enfermedad genética recesiva hay un 25% de posibilidades de tener otro hijo afectado. El diagnóstico temprano de esta enfermedad nos permitiría ofrecer otras alternativas de tratamiento, además de la sustitución enzimática con laronidasa, como el trasplante de células hematopoyéticas, que idealmente se haría antes del año de edad para evitar el deterioro cognitivo que acompaña a la enfermedad, mejorando así la calidad y la expectativa de vida. Las complicaciones asociadas al trasplante de células hematopoyéticas son más frecuentes en pacientes

pequeños, por lo que la morbimortalidad es alta; sin embargo, el beneficio puede ser mucho más alto que el riesgo de tener un niño con retardo mental severo que requiera tratamiento de sustitución enzimática de por vida, que no va a mejorar sus condiciones neurológicas, ya que ésta no atraviesa la barrera hematoencefálica. Actualmente hay estudios encaminados a la administración intratecal de laronidasa con la esperanza de detener el deterioro cognitivo asociado a la MPS I. En este estudio se pudieron documentar las mutaciones en pacientes con MPS I del noreste de México y su relación con el fenotipo, y se encontró una nueva mutación que no había sido reportada hasta la fecha en otras poblaciones del mundo⁷.

Bibliografía

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Human Gene Mutation Database. Institute of Medical Genetics, Cardiff, Reino Unido. [Internet] Disponible en: <http://archive.uwcm.ac.uk>.
3. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. J Pediatr. 2004;144(5 Suppl):S3-14.
4. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. J Pediatr. 2004;144(5 Suppl):S27-34.
5. Cohen SA. The important role of the pediatricians in recognizing clusters of symptoms in patients with mucopolysaccharidosis I. National Conference of the American Academy of Pediatrics, San Francisco, 2004.
6. Halla CW. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. Methods Enzymol. 1978;50:439-56.
7. Kakkis ED, Muenzer J. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001;344(3):182-8.
8. Scott HS, Anson DS, Osborn AM, et al. Human alpha-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. Proc Natl Acad Sci USA. 1991;88(21):9695-9.
9. Scott HS, Guo XH, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human alpha-L-iduronidase gene. Genomics. 1992;13(4):1311-3.
10. Scott HS, Litjens T, Hopwood JJ, Morris CP. A common mutation for mucopolysaccharidosis type I associated with a severe Hurler syndrome phenotype. Hum Mutat. 1992;1(2):103-8.
11. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I mutations and in vitro expressions of missense mutations. Hum Genet. 2001;109(5):503-11.
12. Bunge S, Kleijer WJ, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. Hum Mol Genet. 1994;3(6):861-6.
13. Gatti R, DiNatale P, Villani GR, et al. Mutations among Italian mucopolysaccharidosis type I patients. J Inher Metab Dis. 1997;20(6):803-6.
14. Voskoboeva EY, Krasnopolskaya XD, Mirenborg TV, Weber B, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: mutation analysis among the patients of the former Soviet Union. Mol Genet Metab. 1998;65(2):174-80.
15. Laradi S, Tukel T, Erazo M, et al. Mucopolysaccharidosis I: Alpha-L-iduronidase mutations in three Tunisian families. Inher Metab Dis. 2005;28(6):1019-26.
16. Chkioua L, Khedhiri S, Turkia HB, et al. Mucopolysaccharidosis type I: molecular characteristics of two novel alpha-L-iduronidase mutations in Tunisian patients. Diagn Pathol. 2011;6:47.
17. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. Genet Med. 2003;5(4):286-94.
18. Yogalingam G1, Guo XH, Muller VJ, et al. Identification and molecular characterization of alpha-L-iduronidase mutations present in mucopolysaccharidosis type I patients undergoing enzyme replacement therapy. Hum Mutat. 2004;24(3):199-207.
19. Bertola F, Filocamo M, Casati G, et al. IDUA Mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel alpha-L-iduronidase (IDUA) alleles. Hum Mutat. 2011;32(6):E2189-210.
20. Human Gene Mutation Database. [Internet] Disponible en: <http://hgmd.org>.