

Médica Sur

Volumen **11**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2004**
October-December

Artículo:

Enfermedades con asociación genética Parte 3

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Médica Sur Sociedad de Médicos, AC.

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



medigraphic.com

Enfermedades con asociación genética

Parte 3

Enfermedades ligadas al cromosoma 3, enfermedad de Von Hippel-Lindau, mucopolisacaridosis IVB, déficit de proteína S, retinitis pigmentosa y cáncer pulmonar

Nilson Agustín Contreras Carreto,* Leonardo G Mancillas Adame**

Resumen

El Von Hippel Lindau (VHL) es una enfermedad autosómica dominante que causa hemangioblastomas retinianos, hemangioblastomas del sistema nervioso central y tumores del saco endolinfático, carcinoma de células renales, tumores y quistes pancreáticos, feocromocitoma y cistadenomas de epidídimo, así como otras manifestaciones menos comunes. La mucopolisacaridosis IVB o enfermedad de Morquio tipo B, es una enfermedad hereditaria que pertenece al grupo de las enfermedades de almacenamiento de mucopolisacáridos. La proteína S es una proteína vitamina K-dependiente, sintetizada en células hepáticas y endoteliales que funciona como un cofactor para los efectos anticoagulantes de la proteína C. La retinitis pigmentosa o retinosis pigmentaria (RP), es un conjunto de anomalías hereditarias que de manera primaria, difusa y progresiva que afecta la función de las células fotorreceptoras y del epitelio pigmentario. Todas estas enfermedades, al igual que el cáncer pulmonar de células pequeñas, se han asociado a alteraciones del cromosoma 3.

Palabras clave: Von Hippel Lindau, mucopolisacaridosis IVB, proteína S, retinitis pigmentosa, cromosoma 3.

Introducción

El cromosoma 3, uno de los 22 autosomas implicados en patogénesis de diversas enfermedades, el análisis genético de dichas enfermedades puede tener un valor pronóstico importante. Al igual que en los casos anteriores, podemos dividir a las enfermedades asociadas al cromosoma 3 (*Figura 1*), en base a su locali-

Abstract

Von Hippel Lindau (VHL) disease is an autosomal dominant disorder that causes retinal hemangioblastomas, hemangioblastomas of the central nervous system, endolymphatic sac tumors, renal cell carcinomas, pancreatic cysts and tumors, pheochromocytomas and epididymal cystadenomas, among other less common manifestations. Mucopolysaccharidosis IVB or Morquio B type disease, is a hereditary disease that belongs to the group of the mucopolysaccharidoses of storage of S protein is a vitamin K-dependent protein, synthesized in hepatic and endothelial cells that works as a cofactor for the anticoagulating effects of C protein. The Retinitis Pigmentosa or Retinosis Pigmentaria (RP), is a set of hereditary anomalies that of primary, diffuse and progressive way that affects the function of the photoreceptor cells and pigmentary epithelium. All these diseases, as the small cells lung carcinoma, has been associated to alterations of chromosome 3.

Key words: Von Hippel Lindau, mucopolysaccharidosis IVB, S protein, retinitis pigmentosa, chromosome 3.

zación en dicho cromosoma, haciendo referencia a los locus en el cual se encuentran, tal y como se describe a continuación:

- a) Enfermedades ligadas al brazo corto del Cromosoma 3: (*Figura 2*)
 - La región 3p26-p25 (VHL) cuenta con implicación clínica en el Síndrome de Von Hippel-Lindau.
 - En la región 3p23-p22 (ACAA) se codifica la Tiolasa (3-oxoacil-CoA-peroxisómica) con implicación clínica en el síndrome de pseudo-Zellweger.
 - La región 3p23-p21 (SCLC1) se ha asociado en la patogénesis del cáncer pulmonar de células pequeñas.

* Departamento de Medicina Interna.

** Departamento de Medicina Interna y Endocrinología.
Fundación Clínica Médica Sur.

- En la región 3p21 (COL7A1) se codifica la colágena tipo VII, con implicación clínica en la epidermolisis ampollar distrófica de herencia autosómico dominante y recesiva.
- En la región 3p21-p14.2 (GLB1) se codifica la galactosidasa b-1, con implicación clínica en la mucopolisacaridosis IVB (Sx de Morquio tipo B).
- La región 3p14.2 (RCC1) se ha asociado a la patogénesis del carcinoma de células renales.
- La región 3p11.1-q11.2 (PROS1) se ha asociado a déficit de proteína S con implicación clínica en el síndrome trombofílico.

b) Enfermedades ligadas al brazo largo del Cromosoma 3: (Figura 2)

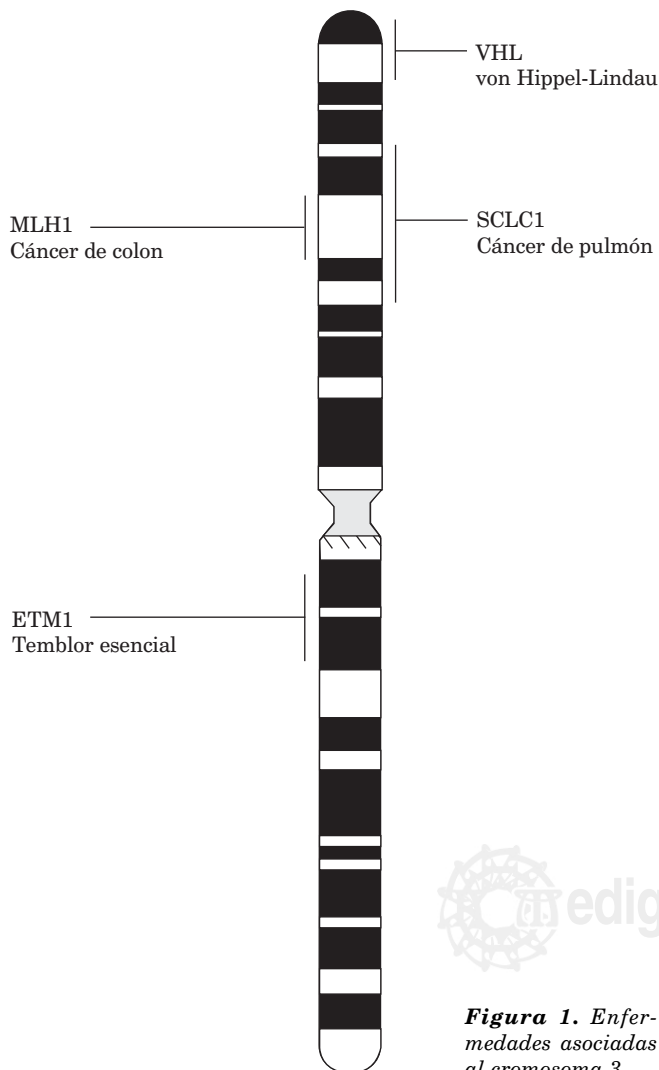


Figura 1. Enfermedades asociadas al cromosoma 3.

- En la 3q11-q12 (GPX1) se codifica la glutatión-peroxidasa-1, cuyo déficit tiene implicación clínica en la anemia hemolítica.
- En la región 3q13 (OPRT) se codifica la orotato-fosforribosiltransferasa, con implicación clínica en la aciduria erótica.

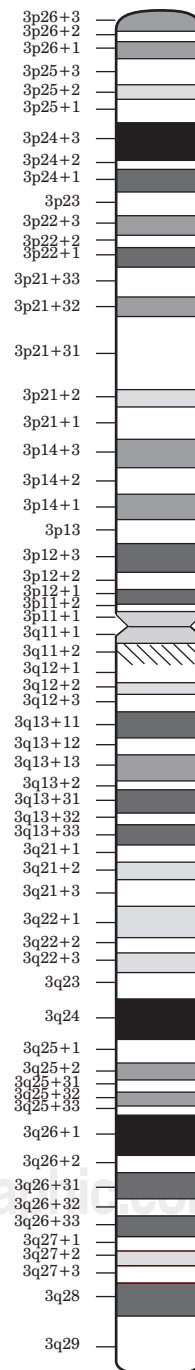


Figura 2. Mapeo cromosoma 3.

- En la región 3q21 (TF) se codifica la transferrina, cuyo déficit se traduce clínicamente en atransferrinemia.
- En la región 3q21-q22 (PCCB) se codifica la propionil-CoA-carboxilasa b con implicación clínica en la acidemia propiónica tipo II.
- En la región 3q21-q24 (CP) se codifica para la ceruloplasmina cuyo déficit tiene implicación clínica en la hipoceruloplasminemia hereditaria.
- La región 3q21-q24 (FHH) se ha asociado a la patogénesis de la hipercalcemia-hipocalciúrica familiar.
- En la región 3q21-q24 (RHO, RP4) se dosifica la rodopsina con implicación clínica en la patogénesis de la retinitis pigmentaria autosómica dominante.
- En la región 3q26.1-q26.2 (BCHE) se codifica la seudocolinesterasa 1 con implicación clínica en la apnea postanestésica.

Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL)

El Von Hippel Lindau (VHL) es una enfermedad autosómica dominante que causa hemangioblastomas

retinianos, hemangioblastomas del sistema nervioso central y tumores del saco endolinfático, carcinoma de células renales, tumores y quistes pancreáticos, feocromocitoma y cistadenomas de epidídimo, así como otras manifestaciones menos comunes. Los estudios genéticos de dicha enfermedad han llevado a conocer un poco más acerca de la historia natural de dicha enfermedad. La prevalencia del VHL ha sido estimada entre 1:35,000-1:40,000 habitantes. Es una enfermedad relativamente rara.¹

El conocer la genética y biología del VHL nos lleva a dilucidar los mecanismos de carcinogénesis implicados en el carcinoma renal, hemangioblastoma y tumores pancreáticos.² La clasificación del VHL se enumera en el *cuadro I*.

El gen VHL es el arquetipo de un gen supresor de tumores, que en condiciones normales regula el crecimiento celular. La teoría de las “2 mutaciones” trata de explicar el mecanismo de carcinogénesis en el la enfermedad de VHL. Dicha teoría versa acerca de la necesidad de mutación o pérdida génica “doble” en la línea germinal, es decir de ambos padres, para inactivar el efecto protector del gen VHL³ (*Figura 3*).

Cuadro I. Clasificación del VHL (NCI).

I. VHL sin feocromocitoma.
I.VHL con feocromocitoma.
A. Feocromocitoma, y hemangioblastomas retinianos y de SNC.
A. Feocromocitoma, y hemangioblastomas retinianos y de SNC, cáncer renal y compromiso pancreático.

Síndrome de Morquio (MPS IV)

Es una enfermedad hereditaria que pertenece al grupo de las enfermedades de almacenamiento de mucopolisacáridos, de la cual se reconocen dos formas llamadas A o B.

El tipo A está caracterizado por ausencia de la enzima galactosamina-6-sulfatasa y excreción de querato-

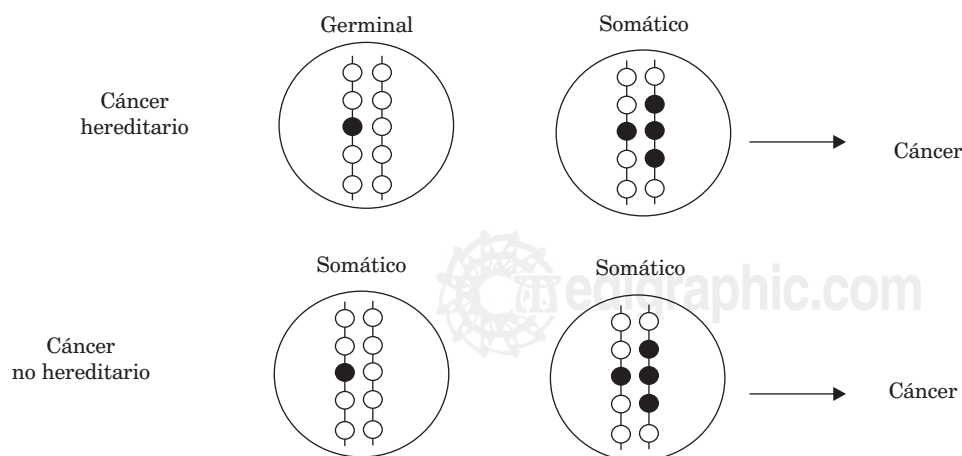


Figura 3. Teoría de las “2 mutaciones” en el Sx VHL.

sulfato en orina; mientras que el tipo B resulta de una deficiencia de la enzima beta galactosidasa. En ambos tipos, se presenta una acumulación en los tejidos, principalmente a nivel cerebral de grandes cantidades mucopolisacáridos.⁴

El síndrome de Morquio se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Tiene muchos síntomas en común con otras enfermedades de almacenamiento de mucopolisacáridos como lo son rasgos faciales toscos, baja estatura y anomalías esqueléticas y articulares⁵ (Figura 4).



Figura 4. Síndrome de Morquio.

Al igual que el síndrome de Sanfilipo, los síntomas no aparecen sino hasta después del primer año de vida, con una expectativa de vida que puede exceder los 20 años.⁶ A diferencia del síndrome de Sanfilipo, el desarrollo mental tiende a ser normal. La clasificación de la mucopolisacaridosis (MPS) se enuncia en el cuadro II.

Déficit de proteína S

La proteína S (PS) es una proteína dependiente de vitamina K sintetizada en los hepatocitos y células endoteliales que funciona como un cofactor para los efectos anticoagulantes de la proteína C (PC). Aumenta la afinidad de la PC por los fosfolípidos (FL) potenciando la inactivación del factor V y factor VIII activando la PC. La PS se encuentra libre —con las propiedades anticoagulantes— y ligada a una proteína ligadora de C4b (aproximadamente el 60%)⁷ (Figura 5).

Su deficiencia se hereda como autosómica dominante y hay dos tipos de déficit, en el tipo 1 hay una disminución de la forma libre y de la ligada a proteína y, en el

Cuadro II. Clasificación de las mucopolisacaridosis (MPS).

Tipo	Nombre común
MPS-IH	Síndrome de Hurler
MPS-IS	Síndrome de Scheie
MPS-IH/S	Síndrome Hurler Scheie
MPS-II A, B	Síndrome de Hunter, variantes A y B
MPS-III A, B, C, D	Síndrome de San Filipo, tipos A-D
MPS-IV A, B	Síndrome de Morquio tipo A y B
MPS-VI	Síndrome de Lamy-Morteaux
MPS-VII	Síndrome de Sly

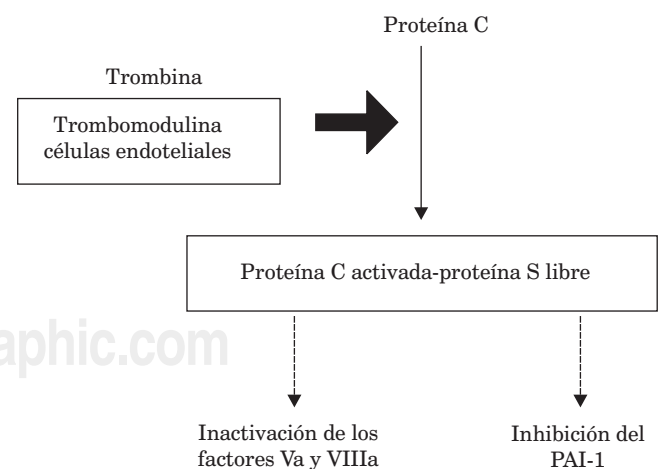


Figura 5. Funciones de la proteína S.

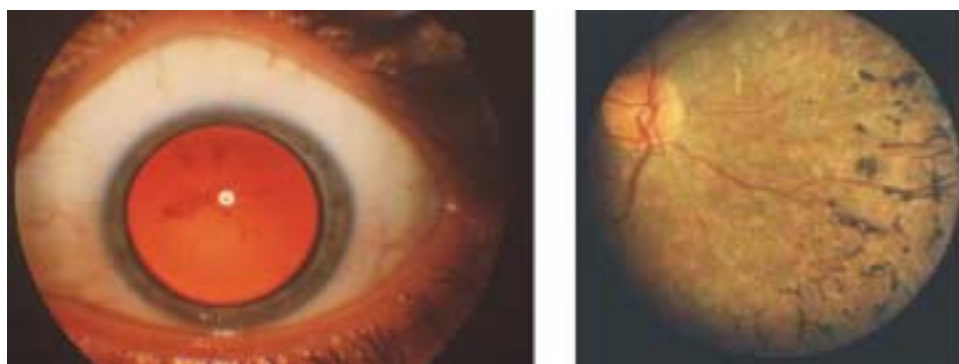


Figura 6. Hallazgos oftalmológicos en la retinitis pigmentosa.

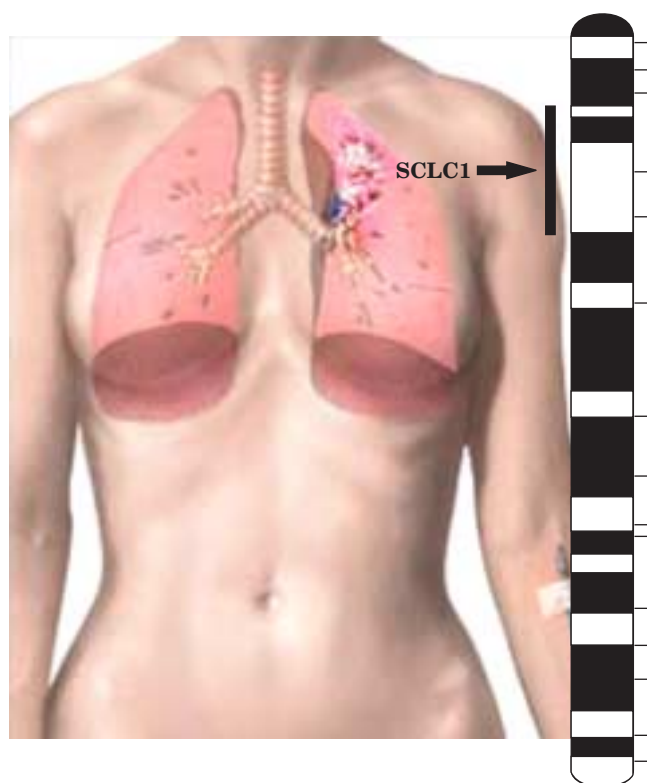


Figura 7. SCLC1 y carcinoma pulmonar.

tipo 2, hay un aumento de la proteína libre pero un nivel normal de la proteína total.

Puede aparecer como un reactante de fase aguda en el proceso de inflamación aguda, en cuyo caso los niveles de proteína ligada aumentan hasta 400% pero luego vuelven a niveles normales. Su déficit se ha asociado a trombosis venosa profunda recurrente aunque la enfermedad arterial es menos frecuente. En adultos

jóvenes se puede presentar trombosis venosa y EVC isquémico. Los riesgos aumentan con la edad, en hombres fumadores, con el uso de anticonceptivos orales, luego de procesos quirúrgicos y traumatismos.

El déficit adquirido puede resultar de enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), anemia de células falciformes, déficit de vitamina K, embarazo, uso de anticonceptivos orales, síndrome nefrótico, lupus eritematoso sistémico (LES) y administración de L-asparaginasa.⁸

En el tratamiento agudo, suele utilizarse heparina no fraccionada seguida del cambio a anticoagulación oral bajo las normas internacionalmente conocidas.

Retinitis pigmentosa

La retinitis pigmentosa o retinosis pigmentaria (RP), define un conjunto de anomalías hereditarias que de manera primaria, difusa y progresiva afecta la función de las células fotorreceptoras y del epitelio pigmentario⁹ (Figura 6).

Esta entidad, se caracteriza fundamentalmente por dificultad para la visión nocturna, afectación progresiva del campo y agudeza visual.

Estos hallazgos se acompañan de lesiones epiteliales pigmentadas, cambios de coloración de la papila hacia la palidez y distintos grados de estrechez vascular acompañados de un registro electroretinográfico plano o subnormal.¹⁰ Su prevalencia aproximada es de 1 por cada 5,000 habitantes; más frecuente en el hombre que en la mujer y con una edad de comienzo variable; aunque usualmente se diagnostica alrededor de los 15 años.

Se ha clasificado según los fundamentales patrones mendelianos de herencia en: retinosis pigmentaria autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva

ligada al cromosoma X y simple o no definida para aquellos casos en que por diversas razones no puede definirse en las categorías anteriores.

Según su caracterización electrorretinográfica, psicofísica y por reflectometría se aceptan dos tipos fundamentales de RP en la forma autosómica dominante: los patrones difuso y regional de los doctores Massof y Finkelstein o I y II de Fishman.¹⁰

Cáncer pulmonar

El cáncer pulmonar es una entidad multifactorial. La exposición a los humos del tabaco aumenta el riesgo de cáncer pulmonar. La exposición a ciertos carcinógenos, como el asbesto, los obreros (sobre todo los fumadores) que se exponen a los altos niveles de radón, un gas radiactivo, también aumentan el riesgo de padecer cáncer pulmonar.

El carcinoma pulmonar de células pequeñas se ha asociado a delección del cromosoma 3.¹¹ Así como otro tipo de neoplasias, las mutaciones para una gran variedad de oncogenes y genes supresores conllevan a una disregulación del control de crecimiento celular. La región 3p23-p21 (SCLC1) se ha asociado a esta patología^{12,13} (Figura 7).

Referencias

1. Maher ER, Iselius L, Yates JRW et al. von Hippel Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28: 443-447.
2. Latif F, Tory K, Gnarra J et al. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993; 260: 1317-1320.
3. Hemminki K, Jiang Y, Ma X, Yang K, Egevad L, Lindblad P. Molecular epidemiology of VHL gene mutations in renal cell carcinoma patients: relation to dietary and other factors. *Carcinogenesis* 2002; 23(5): 809-815.
4. Okumiya T, Sakuraba H, Kase R, Sugiura T. Imbalanced substrate specificity of mutant beta-galactosidase in patients with Morquio B disease. *Mol Genet Metab* 2003; 78(1): 51-58.
5. Sheth JJ, Sheth FJ, Bhattacharya R. Morquio-B syndrome (MPS-IV B) associated with beta-galactosidase deficiency in two siblings. *Indian J Pediatr* 2002; 69(1): 109-111.
6. Ishii N, Oohira T, Oshima A, Sakuraba H, Endo F, Matsuda I, Sukegawa K, Orii T, Suzuki Y. Clinical and molecular analysis of a Japanese boy with Morquio B disease. *Clin Genet* 1995; 48(2): 103-108.
7. Palareti G, Cosmi B. Predicting the risk of recurrence of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2004; 11(3): 192-197.
8. Vig S, Chitolie A, Sleight S, Bevan D, Dormandy J, Thompson MM, Halliday A. Prevalence and risk of thrombophilia defects in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2004; 28(2): 124-131.
9. Liu Q, Zuo J, Pierce EA. The retinitis pigmentosa 1 protein is a photoreceptor microtubule-associated protein. *J Neurosci* 2004; 24(29): 6427-6436.
10. Chuang JZ, Vega C, Jun W, Sung CH. Structural and functional impairment of endocytic pathways by retinitis pigmentosa mutant rhodopsin-arrestin complexes. *J Clin Invest* 2004; 114(1): 131-140.
11. Hung J et al. Allele-specific chromosome 3p deletions occur at an early stage in the pathogenesis of lung carcinoma. *JAMA* 1995; 273(7): 558-563.
12. Hosoe S et al. Detailed deletion mapping of the short arm of chromosome 3 in small cell and non-small cell carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 1994; 10(5-6): 297-305.
13. Kohno H et al. p53 mutation and allelic loss of chromosome 3p, 9p of preneoplastic lesions in patients with non-small cell lung carcinoma. *Cancer* 1999; 85(2): 341-347.

Correspondencia:

Dr. Leonardo G Mancillas Adame
3er Piso de Hospitalización.
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra.
Delegación Tlalpan.
CP: 14050, México, D.F.
leomancillas@yahoo.com

