

# **Caracterización molecular del gen *IDUA* en una familia afectada con mucopolisacaridosis tipo 1**

Federico Osorio Antonio<sup>1</sup>, Ma. Del Rocío Baños Iara<sup>2</sup>, Nohemí Mundo Ayala<sup>3</sup>.

Departamento de posgrado Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Hospital Infantil de Tlaxcala.

Email: [federico.osorio@upaep.edu.mx](mailto:federico.osorio@upaep.edu.mx)

## **INTRODUCCION**

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva causada por defectos del gen *IDUA*, que codifica la enzima alfa-l-iduronidasa involucrada en la degradación de dermatán y heparán sulfato a nivel lisosomal. La incidencia es de 1 por cada 100,000 nacidos vivos. Los afectados nacen con manifestaciones inespecíficas como hernia umbilical o inguinal e infecciones recurrentes de vías respiratorias; en el primer año la facies se vuelve tosca, aparece cifosis lumbar entre los 2 a 3 años, posteriormente displasia esquelética y discapacidad intelectual progresivos, opacidad corneal, hepato-esplenomegalia, cardiomiopatía, hipoacusia, rinitis crónica e hidrocefalia; si tratamiento, en las formas graves, la muerte ocurre en los primeros 10 años de vida por falla cardiorrespiratoria, en las formas leves de la enfermedad pueden tener una sobrevida entre los 20 y 30 años o incluso puede ser normal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La baja incidencia del padecimiento conlleva al desconocimiento de la enfermedad por la comunidad médica, retrasando el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y empeora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes que padecen esta enfermedad, la falta de centros de diagnóstico enzimático y molecular complica aún más la toma de decisiones clínicas para el inicio del tratamiento antes que aparezca el daño irreversible; el desconocimiento del defecto genético impide el adecuado asesoramiento genético a las familias quienes continúan procreando hijos con este tipo de padecimientos.

¿Qué tipo de mutaciones presenta el gen *IDUA* en esta familia, causantes de Mucopolisacaridosis tipo 1?

## **OBJETIVO**

Confirmar el diagnóstico de MPSI en una familia y explicar los mecanismos bioquímicos y moleculares que causan la enfermedad.

## **MÉTODOS**

Mediante análisis clínico, radiológico, bioquímico y genético, se estudió a una familia conformada por 4 miembros, dos hijos del sexo masculino, uno de ellos con datos clínicos compatibles con MPSI y ambos padres.

## RESULTADOS

Los resultados más relevantes fueron: la actividad de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa en el paciente bajo sospecha de MPSI fue baja, de 0,1  $\mu\text{mol/l/h}$  (referencia normal:  $\geq 2,5 \mu\text{mol/l/h}$ ), en el hermano la actividad enzimática fue normal de 5,6  $\mu\text{mol/l/h}$ . El análisis molecular del gen *IDUA* en el paciente, mostró una mutación heterocigota (c.46\_57del) en un alelo y dos variantes (c.299G>A p.R100K) y (c.299+1G>T) en el otro alelo, este genotipo es compatible con un fenotipo grave de la enfermedad; en el hermano se encontraron las variantes (c.299G>A p.R100K) y (c.299+1G>T) en uno de sus alelos, y se encuentra en estado portador asintomático; en el padre una mutación heterocigota (c.45\_57del) en uno de sus alelos, también portador asintomático, en la madre no se reportaron variantes patogénicas

## CONCLUSIONES

La MPSI es una enfermedad por almacenamiento lisosomal, comparte muchas características clínicas con otras mucopolisacaridosis, e incluso con otras enfermedades lisosomales que dificultan su diagnóstico. El análisis molecular es imprescindible para un adecuado asesoramiento genético. El presente trabajo permitió identificar dos mutaciones no descritas previamente en la literatura, además los resultados normales en los alelos maternos permiten concluir que presenta mosaicismo germinal fenómeno no descrito en los casos de mucopolisacaridosis tipo I.

Palabras clave: MPSI, gen *IDUA*,  $\alpha$ -L-iduronidasa, mosaicismo germinal.