

Las Mucopolipidosis



U.S. DEPARTMENT OF HEALTH
AND HUMAN SERVICES
Public Health Service
National Institutes of Health



Las Mucopolipidosis

¿Qué son las mucopolipidosis?

Las mucopolipidosis son un grupo de enfermedades metabólicas heredadas que afectan la capacidad del cuerpo de llevar a cabo el movimiento normal de diversos materiales dentro de células. En las mucopolipidosis, cantidades anormales de hidratos de carbono o materiales grasos (lípidos) se acumulan en las células. Debido a que nuestras células no son capaces de controlar cantidades tan grandes de estas sustancias, se produce daño en las células, causando síntomas que varían desde incapacidades leves de aprendizaje hasta gran retraso mental y deformidades esqueléticas. Los síntomas de mucopolipidosis pueden ser congénitos (presentes en el nacimiento) o comenzar en la niñez temprana o la adolescencia. Los síntomas precoces pueden ser problemas de la visión y retrasos en el desarrollo. Con el tiempo, muchos niños con mucopolipidosis desarrollan capacidades mentales deficientes, tienen dificultad para alcanzar hitos normales de desarrollo, y en muchos casos, finalmente mueren de la enfermedad.

¿Qué causa las mucopolipidosis?

Las mucopolipidosis se clasifican como enfermedades de almacenamiento de lisosomas porque implican un almacenamiento aumentado de sustancias en los lisosomas, que son componentes especializados parecidos a sacos dentro de la mayoría de las células. Los lisosomas juegan un papel crítico en la función metabólica de nuestros cuerpos. Uno de sus papeles principales es tomar sustancias como los hidratos de carbono y los lípidos y desintegrarlos en moléculas más pequeñas para que puedan volver a usarse en el proceso metabólico. Este proceso es posible porque los lisosomas contienen enzimas, que son proteínas que ayudan a la química del cuerpo a trabajar mejor y más rápido. Con el trabajo constante, las enzimas desintegran los hidratos de carbono y los lípidos y asisten en el traslado de sus subproductos en el resto de la célula para la producción de energía o la excreción.

Los pacientes con mucopolipidosis nacen con un defecto genético en el cual sus cuerpos no producen suficientes enzimas o, en algunas instancias, producen formas ineficaces de enzimas. Sin enzimas funcionantes, las cuales son proteínas, los lisosomas no pueden desintegrar los hidratos de carbono y los lípidos y transportarlos a su destino normal. Las moléculas entonces se acumulan en las células de diversos tejidos del cuerpo, llevando a la hinchazón y el daño de órganos. En los pacientes con mucopolipidosis, las moléculas se acumulan en los tejidos nerviosos, hepáticos

y musculares al igual que en la médula ósea, y este almacenamiento anormal causa diversos síntomas asociados con las mucopolipidosis. Por ejemplo, el almacenamiento excesivo de esas moléculas en los tejidos nerviosos puede causar retraso mental, la acumulación en los tejidos del bazo y el hígado puede causar mal funcionamiento de estos órganos vitales, y el almacenamiento excesivo en la médula ósea puede dañar a los huesos, llevando a deformidades esqueléticas.

La acumulación de hidratos de carbono y lípidos en el tejido no es el resultado de sólo una enzima deficiente. Los lisosomas contienen 40 o 50 enzimas diferentes, cada una es responsable de una función altamente especializada. Por ello, una deficiencia en una enzima en particular o proteína activadora causa síntomas que pueden ser algo diferentes de los síntomas causados por la deficiencia de otro tipo de enzima.

Hay cuatro tipos de mucopolipidosis y cada una se clasifica de acuerdo con la(s) enzima(s) u otra proteína deficiente o mutada (alterada). Los síntomas pueden variar de leves a graves.

Las mucopolipidosis son similares a otro grupo de enfermedades de almacenamiento de lisosomas conocido como mucopolisacaridosis. Aunque ambas enfermedades producen síntomas similares y están causados por la carencia de enzimas necesarias para desintegrar y transportar los hidratos de carbono y los lípidos, las mucopolisacaridosis producen un exceso de azúcares, conocidos como mucopolisacáridos, en la orina.

Los mucopolisacáridos no se ven en la orina de los pacientes con mucopolisacáridosis, por ello la evaluación de la orina puede ayudar a los médicos a distinguir entre los dos grupos de trastornos.

¿Cuáles son los distintos tipos de mucopolisacáridosis?

Los cuatro tipos de mucopolisacáridosis son las mucopolisacáridosis (a veces llamada mucopolisacáridosis I), y los tipos II, III y IV.

La *mucopolisacáridosis tipo I* o mucopolisacáridosis se producen por una deficiencia en una de las enzimas digestivas conocida como sialidasa. El papel de la sialidasa es extraer una forma particular de ácido siálico (una molécula parecida al azúcar) de los complejos de azúcar y proteínas (llamados glucoproteínas), que permiten que las células funcionen adecuadamente. Debido a que la enzima es deficiente, pequeñas cadenas de material parecido al azúcar se acumulan en las neuronas, médula ósea, y diversas células que defienden al cuerpo contra infecciones.

Los síntomas de la mucopolisacáridosis I están presentes en el nacimiento o se desarrollan en el primer año de vida. En muchos niños con mucopolisacáridosis I, se nota desde el nacimiento la hinchazón excesiva de todo el cuerpo. Estos bebés a menudo nacen con características faciales grotescas, como un puente nasal plano, párpados hinchados, agrandamiento de las encías, y tamaño excesivo de la lengua (macroglosia). Muchos bebés con mucopolisacáridosis I también nacen con malformaciones esqueléticas

como dislocación de la cadera. Los bebés a menudo tienen contracciones musculares involuntarias súbitas (llamadas mioclono) y tienen manchas rojas en los ojos (llamadas máculas rojo-cereza). A menudo son incapaces de coordinar los movimientos voluntarios (llamado ataxia). También se producen temblores, visión alterada y convulsiones en los niños con mucopolipidosis I. Las pruebas revelan un aumento anormal del hígado y el bazo e hinchazón abdominal extrema. Los bebés con mucopolipidosis I generalmente carecen de tono muscular (hipotonía) y tienen retraso mental que es inicial o progresivamente grave. Muchos pacientes sufren de falla en el crecimiento y de infecciones respiratorias recurrentes. La mayoría de los bebés con mucopolipidosis I muere antes del año de vida.

Otras enfermedades que se producen de una deficiencia de la enzima sialidasa se categorizan dentro de un grupo más amplio llamado *sialidosis*. Debido a que la mucopolipidosis I se clasifica como una sialidosis, a veces se la denomina sialidosis tipo II.

Una forma más rara de sialidosis — la sialidosis de tipo I — se produce en niños y adolescentes y a menudo se la denomina como forma juvenil del trastorno. Generalmente los niños comienzan a mostrar síntomas durante la segunda década de la vida, y a menudo el mioclono y las máculas rojo-cereza son los síntomas iniciales. Generalmente los pacientes tienen convulsiones y deterioro progresivo de las actividades mentales y musculares coordinadas.

Las *mucopolipidosis de tipo II y III* se producen de una deficiencia de la enzima N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa. Al igual que el equipaje en el aeropuerto se rotula para dirigirlo al destino correcto, a menudo se “rotula” a las enzimas. En las mucopolipidosis II y III, se supone que la encima deficiente rotula a otras enzimas (proteínas activadoras) para que puedan iniciar ciertos procesos metabólicos en la célula. Debido a que las proteínas activadoras no están debidamente rotuladas, escapan a espacios fuera de la célula y por ello no pueden hacer su trabajo habitual de desintegrar sustancias dentro de las células.

La mucopolipidosis II también se denomina enfermedad de inclusión celular debido a que los productos de desecho, que deben incluir hidratos de carbono, lípidos y proteínas, se acumulan en masas conocidas como cuerpos de inclusión. Cuando se examinan los tejidos bajo un microscopio, a menudo la detección de los cuerpos de inclusión proporciona un diagnóstico de la enfermedad.

La mucopolipidosis II es particularmente una forma grave de mucopolipidosis que se parece a una de las mucopolisacaridosis llamada síndrome de Hurler. Algunos signos físicos, como el desarrollo esquelético anormal, características faciales grotescas, y movimiento articular restringido, pueden estar presentes en el nacimiento. Los niños con mucopolipidosis II generalmente tienen agrandamiento de ciertos órganos, como

el hígado y el bazo, y aún las válvulas cardíacas. A menudo los niños afectados no crecen ni se desarrollan en los primeros meses de vida. Los retrasos del desarrollo en sus aptitudes motoras generalmente son más pronunciados que los retrasos en sus aptitudes cognitivas (procesamiento mental). Los niños con mucopolisidosis II finalmente desarrollan una opacidad en la córnea de sus ojos y, debido a la falta de crecimiento, desarrollan enanismo de tronco corto (tronco subdesarrollado). Estos jóvenes pacientes a menudo están plagados de infecciones recurrentes de las vías respiratorias, inclusive neumonía, otitis media (infecciones del oído medio), y bronquitis. Los niños con mucopolisidosis II generalmente mueren antes de cumplir siete años de vida, a menudo como resultado de insuficiencia cardíaca congestiva o infecciones recurrentes de las vías respiratorias.

En contraste, los síntomas de la mucopolisidosis III a menudo no se notan hasta que el niño tiene 3 a 5 años de edad. Una de las formas más leve de mucopolisidosis, la III (a veces denominada polidistrofia de pseudo-Hurler) también se produce por una deficiencia o defecto de la enzima N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa que es característica de las mucopolisidosis II. Sin embargo, la mucopolisidosis III produce síntomas menos graves y evoluciona más lentamente, probablemente debido a que la enzima deficiente retiene parte de su actividad, dando como resultado una acumulación menor de hidratos de carbono, lípidos y proteínas en los cuerpos de inclusión.

Los pacientes con mucopolipidosis III generalmente tienen inteligencia normal o sólo tienen retraso mental leve. Generalmente estos pacientes tienen anomalías esqueléticas, características faciales grotescas, estatura baja y opacidad corneal. Algunos individuos con mucopolipidosis III sobreviven hasta la cuarta o quinta década de sus vidas.

La *mucopolipidosis tipo IV* está causada por alteraciones perjudiciales de una proteína en la célula que se cree que está implicada en el movimiento de moléculas como el calcio a través de las membranas celulares. Muchas células en todo el cuerpo están llenas de gránulos. La mayoría de los pacientes con mucopolipidosis IV tienen un retardo del desarrollo del movimiento y la coordinación, opacidad corneal y grave reducción de la visión. Generalmente los pacientes tienen una marcha inestable y no caminan independientemente. Los pacientes con mucopolipidosis IV ocasionalmente han sido mal diagnosticados con parálisis cerebral. Generalmente el habla está gravemente afectada. Los pacientes con mucopolipidosis IV tienen una drástica reducción de la secreción de ácido del estómago. Esta alteración produce un aumento de una proteína llamada *gastrina* en la sangre.

¿Cómo se heredan las mucopolisidosis?

Las mucopolisidosis se heredan de manera recesiva autosómica, o sea, sólo se producen cuando un niño hereda dos copias del gen defectuoso, uno de cada padre. Cuando ambos padres portan un gen defectuoso, cada uno de sus hijos enfrenta una probabilidad de uno en cuatro de contraer una de las mucopolisidosis. Al mismo tiempo, cada niño también enfrenta una probabilidad de uno en dos de heredar solamente una copia del gen defectuoso. Las personas que tienen un solo gen defectuoso se conocen como portadoras. Estos individuos no contraen la enfermedad pero pueden transmitir el gen defectuoso a sus propios hijos. Debido a que se conocen los genes defectuosos implicados en ciertas formas de mucopolisidosis, en algunas instancias las pruebas pueden identificar a las personas portadoras.

¿Cómo se diagnostican las mucopolisidosis?

El diagnóstico de las mucopolisidosis se basa en los síntomas clínicos, una historia clínica completa y ciertos análisis de laboratorio. El diagnóstico de las mucopolisidosis I, II, y III puede confirmarse por un análisis de sangre que mide la actividad enzimática de los glóbulos blancos del paciente. Los niveles de actividad que son menores que lo normal indican deficiencias enzimáticas específicas.

Otra forma de confirmar el diagnóstico es por medio de la biopsia de piel. Se toma una pequeña muestra de piel del paciente y se hace crecer en un cultivo celular. Luego se mide la actividad de una enzima particular en las células de la piel cultivada.

Se sospecha la existencia de mucopolidosis IV cuando se encuentra que células que se obtienen fácilmente por hisopado de la conjuntiva tienen numerosas inclusiones. Además, la medición del nivel de gastrina en la sangre, la cual está significativamente aumentada en los pacientes con mucopolidosis IV, ayuda a confirmar el diagnóstico.

Los científicos han identificado los genes responsables de los cuatro tipos de mucopolidosis. En el 2000, científicos en los laboratorios de NINDS y otras instituciones de investigación identificaron al gen responsable de la mucopolidosis IV. Este gen, *MCOLN1*, fabrica la proteína mucopolina-1. Debido a mutaciones en el gen, la mucopolina-1 no se encuentra o es disfuncional en las personas con mucopolidosis IV. Este importante hallazgo genético permite el diagnóstico preciso de pacientes al igual que el diagnóstico prenatal (antes del nacimiento) y la evaluación de portadores de la enfermedad.

El diagnóstico prenatal de la mucopolidosis se logra usando un procedimiento conocido como muestreo del vello coriónico. Generalmente se hace alrededor de la 8^{va} o 10^{ma} semana de embarazo e implica extraer y estudiar una muestra muy pequeña de la

placenta. Para los tipos I, II y III de mucopolipidosis, se cultivan y se examinan las células placentarias llamadas amniocitos para medir los niveles de actividad enzimática. En la mucopolipidosis IV, no se necesita un cultivo. Se obtiene ADN directamente de los amniocitos y se analiza para encontrar mutaciones consistentes con mucopolipidosis IV que se han producido en el ADN. Esta técnica se llama genotipificación.

Se dispone de pruebas genéticas para la mucopolipidosis IV en laboratorios especializados. Los asesores genéticos pueden ayudar a explicar cómo se heredan las mucopolipidosis y el efecto de esas enfermedades en los pacientes y sus familias. Los asesores también pueden ayudar a los adultos que pudieran tener un gen defectuoso a decidir si desean o no tener hijos. El asesoramiento psicológico y los grupos de apoyo para personas con enfermedades genéticas también pueden ayudar a los pacientes y sus familias a enfrentar a la mucopolipidosis.

¿Existe algún tratamiento?

No existe actualmente una cura para la mucopolipidosis. Generalmente las terapias están dirigidas hacia el tratamiento de los síntomas y la provisión de atención de apoyo para el niño. En los individuos con opacidad corneal, la cirugía para extirpar la capa fina sobre el ojo ha demostrado reducir su opacidad. Sin embargo, esta mejoría es solo temporaria. La fisioterapia y la terapia ocupacional pueden ayudar a los niños con retrasos motores. Los niños con retraso

del lenguaje pueden beneficiarse con la terapia del lenguaje.

Debe tenerse cuidado de mantener la salud general de los pacientes con mucopolipidosis. Por ejemplo, los niños en riesgo de falla del crecimiento pueden necesitar complementos nutricionales, especialmente hierro y vitamina B12 para los pacientes con mucopolipidosis IV. Las infecciones respiratorias deben tratarse inmediata y completamente con antibióticos.

¿Qué investigación se está haciendo?

El Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS), un componente de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), es la agencia federal con responsabilidad principal por la realización y el patrocinio de la investigación sobre los trastornos del cerebro y del sistema nervioso, incluida la mucopolipidosis.

El descubrimiento de los genes de la mucopolipidosis está permitiendo a los investigadores de los NINDS estudiar la función de los genes y facilitará los estudios sobre medicamentos que pueden llevar a tratamientos eficaces. Además, los investigadores en las instituciones subvencionadas están realizando estudios en un modelo animal, *Caenorhabditis elegans*, que se usa frecuentemente para determinar los efectos de

mutaciones genéticas. Otros subvencionados están usando el modelo de la mosca de la fruta, *Drosophila*, para estudiar una mutación en el gen de la mucopolisacáridosis IV. Uno de los equipos de investigación involucrado en el descubrimiento del gen de la mucopolisacáridosis IV está realizando más estudios genéticos para explorar las funciones normales y anormales del gen de la mucopolisacáridosis IV.

Por medio de éstos y otros esfuerzos de investigación, los científicos están optimistas de que un día encontrarán tratamientos o estrategias de prevención para la mucopolisacáridosis.

¿Dónde puedo obtener más información?

Para obtener más información acerca de trastornos neurológicos o programas de investigación patrocinados por el Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares, comuníquese con la Unidad de Recursos Neurológicos y Red de Información del Instituto (BRAIN, siglas en inglés) en:

BRAIN

P.O. Box 5801

Bethesda, MD 20824

800-352-9424

<http://www.ninds.nih.gov>

También se dispone de información de las siguientes organizaciones:

Mucopolidosis IV (ML4) Foundation

719 East 17th Street

Brooklyn, NY 11230

718-434-5067

718-859-7371 (Fax)

www@ml4.org

http://www.ml4.org

National MPS Society, Inc.

P.O. Box 736

Bangor, ME 04402-0736

207-947-1445

207-990-3074 (Fax)

info@mpssociety.org

http://www.mpssociety.org

National Organization for Rare Disorders (NORD)

P.O. Box 1968

(55 Kenosia Avenue)

Danbury, CT 06813-1968

203-744-0100 (Voice Mail)

800-999-NORD (6673)

203-798-2291 (Fax)

orphan@rarediseases.org

http://www.rarediseases.org

**National Tay-Sachs and Allied
Diseases Association**

2001 Beacon Street
Suite 204
Brighton, MA 02135
617-277-4463
800-90-NTSAD (906-8723)
617-277-0134 (Fax)
info@ntsad.org
http://www.ntsad.org

**ISMARD-International Advocate for
Glycoprotein Storage Diseases**

P.O. Box 328
Dexter, MI 48130
734-449-1190
734-449-9038 (Fax)
info@ismrd.org
http://www.ismrd.org

Genetic Alliance

4301 Connecticut Avenue, N.W.
Suite 404
Washington, DC 20008-2369
202-966-5557
800-336-GENE (4363)
202-966-8553 (Fax)
info@geneticalliance.org
http://www.geneticalliance.org

National Society of Genetic Counselors

401 North Michigan Avenue

Chicago, IL 60611

312-321-6834

312-673-6972 (Fax)

nsgc@nsgc.org

<http://www.nsgc.org>



Prepared by:
Office of Communications and Public Liaison
National Institute of Neurological
Disorders and Stroke

National Institutes of Health
Department of Health and Human Services
Bethesda, Maryland 20892-2540