

CARTAS AL EDITOR

Mucopolidosis tipo II-enfermedad de células de inclusión

Mucopolidosis type II-inclusion cell disease

Sr. Editor:

La mucopolidosis tipo II o enfermedad de células de inclusión (OMIM 252500) es una rara enfermedad de depósito lisosomal con carácter de herencia autosómico recesivo, causada por la deficiencia de la enzima uridín difosfato (UDP) N-acetilglucosamina: N-acetilglucosamina-1-fosfotransferasa (GlcNAc-fosfotransferasa-EC2.7.8.17)^{1,2}; esta enzima cataliza el paso inicial en el marcaje de la manosa 6 fosfato (M6P) en la síntesis de nuevas enzimas lisosomales, donde se transfiere un grupo GlcNAc-1-fosfato a la manosa seleccionada sobre el oligosacárido de la nueva hidrolasa sintetizada²⁻⁴. Las enzimas lisosomales, modificadas con M6P, se unen al receptor de M6P en trans-Golgi y son translocadas al endosoma y posteriormente al lisosoma². Cuando GlcNAc-fosfotransferasa es deficiente se altera la síntesis y transporte de las hidrolasas hasta el lisosoma, por lo cual se acumula material no degradado de lípidos y mucopolisacáridos, formando los depósitos lisosomales, reconocidos claramente como la causa de las manifestaciones propias de la entidad¹.

La incidencia varía según la población evaluada. Se estima que en Portugal es de 1/120.000 recién nacidos vivos⁵, de 1/252.000 recién nacidos vivos en Japón⁶ y de 1/642.000 recién nacidos vivos en Holanda⁷, siendo frecuente en otras poblaciones como la canadiense (región noreste de Quebec), donde se estima una frecuencia de 1/6.184 recién nacidos vivos y una frecuencia de portadores de 1/39⁸.

Dentro de las principales manifestaciones clínicas se encuentra retraso psicomotor severo, baja talla, *facies* tosca, hiperplasia gingival, corneas claras⁹, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, contracturas articulares^{1,10}, infecciones respiratorias a repetición, hipotonía generalizada, piel gruesa y rígida, cardiomegalia⁵, hernias inguinales y umbilical⁹. El diagnóstico se confirma bioquímicamente mediante la medición de la actividad enzimática de las hidrolasas lisosomales, que se encuentra normal o elevada en fluidos extracelulares como suero y disminuida en cultivo de fibroblastos o por la medición directa de la actividad de la UDP-N-acetilglucosamina 1-fosfotransferasa¹⁰. La deficien-

cia total o casi total de GlcNAc-fosfotransferasa resulta en la ausencia de marcaje lisosomal en muchos tipos de células y tejidos².

Se describe el caso de un paciente de sexo femenino, de 27 meses de edad, sin historia de consanguinidad parental, natural de Onzaga-Santander-Colombia, consulta a los 5 meses de edad por cuadro de retraso de desarrollo psicomotor, *facies* tosca, infecciones respiratorias a repetición y antecedente de hermano mayor con cuadro clínico similar que fallece a la edad de 2 meses sin diagnóstico. Al examen físico se evidencia fenotipo hurleriano dado por baja talla, *facies* tosca, hipertrofia gingival, párpados esponjosos, corneas claras, cuello corto, marcada limitación articular, mano en garra, displasia de cadera, hernia umbilical, hepatomegalia leve y cifoescoliosis lumbar (fig. 1 A y B). La paciente presenta excreción aumentada de sulfato de queratan y condroitín en el análisis de mucopolisacáriduria. La actividad de varias enzimas lisosomales se encuentra elevada en suero: α -L-iduronidasa 4,5 veces el valor normal, arilsulfatasa A 3 veces, iduronato 2-sulfatasa 5,5 veces, β -glucuronidasa 4 veces, hexosaminidasa A 2,2 veces y α -manosidasa 4 veces. Se realiza el estudio molecular por medio de secuenciación directa de los exones del gen *GNPTAB*; se identifica una mutación en el exón 19; c.3503_3504delTC, la cual causa una mutación tipo Frameshift que produce un codón prematuro de parada (p.L1168QfsX5) (fig. 2) originando una

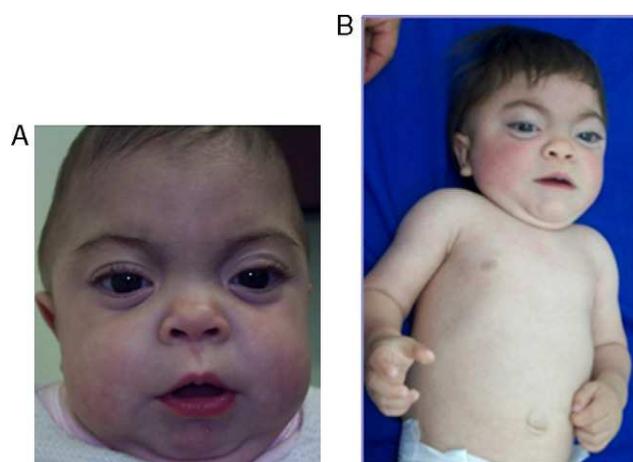


Figura 1 Paciente de 5 meses de edad (A) y 27 meses (B): *facies* toscas, párpados esponjosos, corneas claras, limitación a la extensión articular y hernia umbilical.

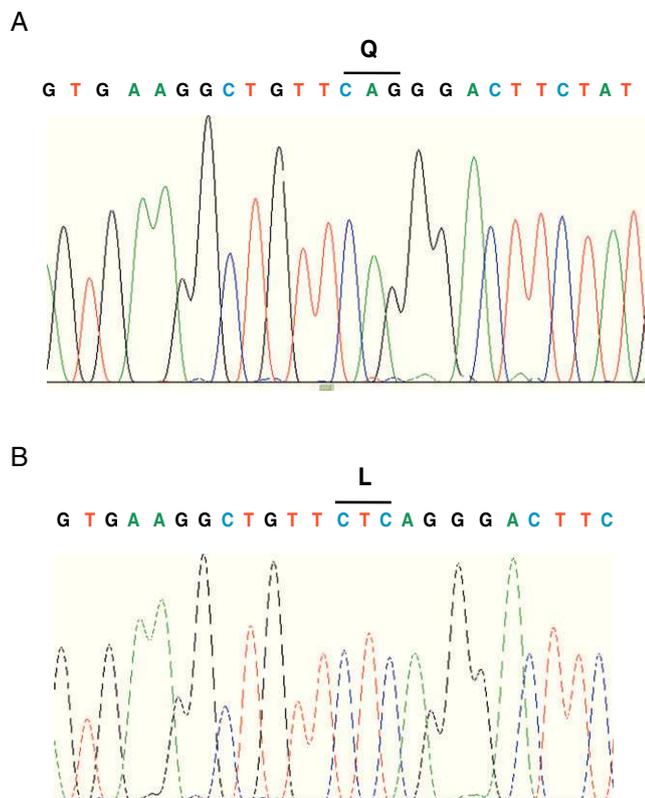


Figura 2 Análisis de secuencia del paciente (A) y de un control sano (B). Se muestra la mutación 3503_3504delTC del exón 19 de la paciente en estudio.

proteína truncada. Adicionalmente, se realizó el estudio molecular a los demás miembros de la familia, por medio de la técnica de RFLP, confirmándose el estado portador en los padres y hermano mayor.

La mutación identificada causa un codón de parada prematuro, resultando en delección de 81 aminoácidos en la subunidad β , hacia la región C-terminal de la proteína, llevando a la pérdida del segundo dominio transmembrana⁷, lo cual altera severamente el producto proteico y origina la enfermedad^{2,4,10,11}. Kudo et al.² demostraron con el estudio funcional de la mutación homocigota 3503_3504 del TC que no hay producción de actividad de GlcNAc-fosfotransferasa. Esta mutación ha sido descrita como la más frecuente en los pacientes con mucopolipidosis tipo II en población canadiense y la mutación más frecuente en portadores de la región noreste de Quebec (frecuencia de portadores 1/39 individuos)^{1,8}.

Comunicamos así el primer caso de mucopolipidosis tipo II confirmado molecularmente en población colombiana; la paciente presenta fenotipo hurleriano descrito clásicamente en la enfermedad. Llama la atención el patrón cromatográfico de excreción de mucopolisacáridos en orina característico de síndrome de Morquio (sulfato de queratán), con franca elevación de enzimas lisosomales en sangre. Esta discordancia en la clínica y los estudios bioquímicos deben hacer pensar en diagnósticos diferenciales de las mucopolisacáridosis, como las mucopolipidosis. En este caso específico,

mucopolipidosis tipo II. En cuanto a la actividad enzimática de GlcNAc-fosfotransferasa en fibroblastos, en este caso no se realizó debido a las dificultades técnicas de este.

Bibliografía

1. Plante M, Claveau S, Lepage P, Lavoie E-M, Brunet S, Roquis D, et al. Mucopolipidosis II: a single causal mutation in the N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTAB) in a French Canadian founder population. *Clin Genet*. 2008;73:236-44.
2. Kudo M, Brem M, Canfield W. Mucopolipidosis II (I-Cell Disease) and Mucopolipidosis IIIA (Classical Pseudo-Hurler Polydystrophy) Are Caused by Mutations in the GlcNAc-Phosphotransferase a/b-Subunits Precursor Gene. *Am J Hum Genet*. 2006;78:451-63.
3. Reitman ML, Kornfeld S. UDP-N-acetylglucosamine: glycoprotein N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase. *J Biol Chem*. 1981;256:4275-81.
4. Tiede S, Storch S, Lübke T, Henrrisat B, Bargal R, Rass-Rothschild A, et al. Mucopolipidosis II is caused by mutations in GNPTA encoding the a/b GlcNAc-1-phosphotransferase. *Nature Medicine*. 2005;11:1109-12.
5. Tiede S, Cantz M, Spranger J, Bräulke T. Missense mutation in the n-acetylglucosamine-1-phosphotransferase gene (GNPTA) in a patient with mucopolipidosis ii induces changes in the size and cellular distribution of GNPTG. *Hum Mutat*. 2006;27:830-1, doi:10.1002/humu.9443.
6. Okada S, Owada M, Sakiyama T. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. *Clin Genet*. 1985;28:207-15.
7. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, De Jong JG, Van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151-6.
8. De Braekeleer M. Hereditary disorders in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Hum Hered*. 1991;41:141-6.
9. Blank E, Linder D. I-Cell Disease (MucopolipidosisII): A Lysosomopathy. *Pediatrics*. 1974;54:797-805.
10. Bargal R, Zeigler M, Abu-Libdeh B, Zuri V, Mandel H, Neriah ZB, et al. When Mucopolipidosis III meets Mucopolipidosis II: GNPTA gene mutations in 24 patients. *Mol Genet Metab*. 2006;88:359-63.
11. Paik KH, Song SM, Ki CS, Yu HW, Kim JS, Min KH, et al. Identification of mutations in the GNPTA (MGC4170) gene coding for GlcNAc-phosphotransferase a/b subunits in Korean patients with mucopolipidosis type II or type IIIA. *Hum Mutat*. 2005;26:308-14.

J. Acosta Guio^{a,*}, P. Ayala Ramirez^b, M. Bermudez^b y F. Suarez Obando^c

^a Instituto de Genética Humana, Hospital San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, INGM Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

^b Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

^c Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ajohanna@javeriana.edu.co (J. Acosta Guio).

doi:10.1016/j.anpedi.2011.08.006