

Enfermedades ligadas al cromosoma sexual X

(Primera parte)

MC Ernesto Armienta Aldana ¹

¹Departamento de Histología y Embriología de la Facultad de Medicina de la UAS

INTRODUCCIÓN

El estudio de los cromosomas humanos en relación con las enfermedades empezó a tener auge a finales de los años 50's, cuando un grupo de investigadores descubrió que la causa del Síndrome Down se atribuía a la presencia de un cromosoma extra en el par 21. Esto permitió demostrar la relación directa que existe entre un gran número de patologías y los cromosomas humanos.

Pero, ¿qué son los cromosomas? Los cromosomas son las estructuras portadoras de la información genética de cada individuo, los cuales se localizan en el núcleo de la célula. Los cromosomas se componen de un material llamado cromatina, la cual se encuentra conformada por histonas y ADN. En la especie humana, el número diploide normal de cromosomas es de 46, distribuidos en 22 pares autosómicos (enumerados del 1 al 22) y un par de cromosomas sexuales (XX en la mujer y XY en el hombre). En cada individuo un cromosoma sexual procede del padre y otro de la madre. Dentro de los cromosomas se encuentran las unidades de información hereditaria llamados genes. Cuando uno de estos genes sufre una mutación se genera un cambio en el ADN, lo que puede originar una enfermedad¹. En la actualidad se conocen más de 4000 enfermedades causadas por fallas en los genes². Más de 600 de estas enfermedades están ligadas al cromosoma X; en el 60 % de las enfermedades se ha comprobado el tipo de herencia y para el resto hay datos clínicos que sugieren estar ligadas al X³.

En este artículo se mencionarán algunas enfermedades ligadas al cromosoma sexual X haciendo una breve sinopsis de sus manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y en algunos casos su tratamiento.

ENFERMEDADES LIGADAS AL CROMOSOMA X

Cuando ocurre una enfermedad ocasionada por una mutación en un gen localizado en el cromosoma X hablamos de una enfermedad ligada al X. Las mutaciones pueden tener un comportamiento dominante o recesivo. Muchas de esas mutaciones se deben a errores en la síntesis y reparación del ADN.

El estudio clínico de las enfermedades ligadas al cromosoma X incluyen el análisis del árbol genealógico de la familia que pueda mostrar las características de expresión de los genes. Existen dos posibles patrones de herencia ligadas al X con base en la expresión de genes, el recesivo y el dominante. La herencia es dominante cuando se expresa en estado de heterocigocidad, es decir en presencia de un solo alelo mutante, y es recesiva cuando ambos alelos mutantes se expresan (esto para el caso de las mujeres, mientras que en varones, por tener un solo cromosoma X, se requiere un solo alelo mutante)⁴.

ENFERMEDADES CON PATRÓN DE HERENCIA RECESIVA LIGADA AL X

Este tipo de herencia sigue un patrón bien definido el cual es muy fácil de reconocer: a) en general, sólo los varones serán los afectados; b) la incidencia de los rasgos presentes en los varones es mucho mayor que en mujeres; c) los varones afectados transmiten el gen mutado a todas sus hijas, pero éstas no presentan la enfermedad, solamente serán portadoras; d) las hijas de varones afectados tienen un 50% de probabilidad de que sus hijos varones también lo estén; e) el gen nunca podrá transmitirse de un padre afectado a un hijo varón⁵.

La causa por la cual los padecimientos con patrón de herencia recesiva ligado al X son transmitidos por mujeres clínicamente sanas y portadoras del gen mutado al 50% de sus hijos varones, se debe a que el hombre es hemicigoto para los genes localizados en el cromosoma X, mientras que las mujeres al poseer dos cromosomas X pueden neutralizar el alelo anormal recesivo por la acción del otro alelo, que es normal; por lo cual para que una mujer pueda presentar la enfermedad necesita ser homocigota⁴.

Actualmente se conocen un gran número de enfermedades con este patrón de herencia, y sólo unos cuantos trastornos genéticos se clasifican como dominantes ligados al X⁶. A continuación se describen brevemente algunas de estas enfermedades con patrón de herencia recesiva ligada al X :

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

La distrofia muscular de Duchenne (DMD), es una enfermedad letal en varones; con una incidencia de 1 en 3,500 varones nacidos vivos⁷ y 1 en 2,500 en mujeres (portadoras de la enfermedad)⁶. Se caracteriza por un debilitamiento progresivo de los músculos que se empieza a manifestar clínicamente en el primer año de vida. Los primeros síntomas que se manifiestan pueden consistir en dificultad para levantarse del suelo. Otras características son pseudohipertrofia muscular, debilidad de las extremidades inferiores y músculos de la cintura pélvica, lo cual aumenta la lordosis lumbar; que progresa hacia la cintura escapular y extremidades superiores⁴. También la DMD se asocia con un electroretinograma (ERG) anormal, si la mutación interrumpe la traducción de la distrofina retinal. Los ERGs negativos se asocian con un número de desórdenes oftálmicos no relacionados, tales como, la distrofia retinal, desórdenes vasculares, toxicidad retinal, retinosquiasis y miopía degenerativa⁸.

La DMD es causada por la mutación del gen que produce una proteína, llamada distrofina. El gen de la distrofina se encuentra en la región Xp21 y tiene al menos 79 exones y abarca 2.4 megabases^{8,9}. Al mutar este gen provoca una reducción o ausencia de distrofina en los músculos. La distrofina normal se une a la membrana muscular para ayudar a mantener la integridad de las fibras musculares, para así evitar el deterioro muscular característico de esta enfermedad⁶. La gran mayoría de estas mutaciones se deben a deleciones que ocurren en los exones, el resto son por duplicaciones, mutaciones puntuales⁷ o inversiones¹⁰.

Una prueba diagnóstica para la DMD es la determinación de creatinfosfocinasa (CPK) sérica, en los varones con gen anormal en la etapa preclínica. La determinación de CPK puede mostrar valores 100 veces mayores que los observados en un varón normal. Sin embargo las técnicas de diagnóstico molecular, tales como deleción/duplicación o la técnica de análisis de distrofina nos permiten tener una mayor precisión diagnóstica de la DMD³.

Hasta el momento no existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad; se recomienda la terapia física para mantener activa la masa muscular y evitar contracturas. El debilitamiento progresivo de los músculos que sufren los pacientes con DMD los lleva a confinarse a silla de ruedas en los primeros 10 años de la enfermedad y fallecen en la segunda década por infecciones respiratorias o insuficiencia cardíaca.

Se recomienda detectar la DMD en etapa temprana antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, aún cuando no se ha encontrado un tratamiento efectivo es necesario hacer esto para preparar a los familiares en el manejo de los pacientes; además de tomar las decisiones conducentes para procurar evitar un segundo hijo con este problema³.

SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

El Síndrome de Lesch-Nyhan (SLN) se debe a la deficiencia de la enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT), la cual interviene en el metabolismo de las purinas. Esta enfermedad se hereda a través de mujeres heterocigotas o por mutaciones de *novo*¹¹. El gen causal de esta enfermedad se encuentra en la región Xq27³.

Este desorden genético se caracteriza por provocar una hiperuricemia, alteraciones neurológicas que incluyen automutilación, coreoatetosis, espasticidad y deficiencia mental¹². Los afectados suelen encontrarse normales al nacer; pero entre los 3 y 6 meses de vida empiezan apreciarse los primeros síntomas, de los cuales destacan la aparición de cristales de color naranjas en los pañales o cristaluria con obstrucción del tracto urinario¹¹, hipotonía, vómitos recurrentes y retraso del desarrollo motor. El signo neurológico característico consiste en la automutilación. Los niños afectados empiezan a morder sus labios, mucosa bucal y dedos de las manos¹².

El diagnóstico del SLN se determina por medio de la deficiencia enzimática de la HGPRT generalizada a todos los tejidos del paciente. Otras pruebas incluyen la elevación sérica de ácido úrico y la proporción en orina de ácido úrico-creatinina; sin

embargo estos métodos de diagnóstico no son definitivos como es el caso de la actividad de la HGPRT³.

Actualmente la administración de alopurinol ayuda a controlar efectivamente la hiperuricemia; sin embargo no es útil para el manejo de las alteraciones neurológicas. La dosis que se recomienda es de 10-20 mg/kg/día en niños y 2-10 mg/kg/día en adultos, hasta alcanzar los niveles normales de ácido úrico en plasma¹¹. Para el control de las alteraciones del comportamiento debido a trastornos neurológicos se recomiendan neurolépticos que calman la excitación¹². Para evitar la automutilación se sugiere tomar medidas tales como mantener los brazos en extensión con férulas, vendar las manos y extraer piezas dentales³.

HEMOFILIA

La hemofilia es una predisposición hemorrágica congénita, que se caracteriza por una tendencia al sangrado. Existen tres tipos de hemofilia (A, B y C), las cuales son originadas por defectos en distintos factores de la coagulación¹³. La hemofilia A es un trastorno en el que la sangre no lleva a cabo una coagulación normal debido a una deficiencia del Factor VIII, componente de la secuencia de coagulación. Al haber una deficiencia del Factor VIII causa una formación defectuosa de fibrina, la cual dificulta la coagulación. El gen responsable se encuentra en la región Xq28⁶. La hemofilia B se debe a un defecto en el Factor IX, y se conoce como Enfermedad de Christmas. La hemofilia C por defecto del factor XI; pero este tipo de hemofilia no está ligada al X, debido a que es autosómica recesiva³.

Cuadro 1. Clasificación de las manifestaciones clínicas en pacientes con hemofilia A

Manifestación clínica	Actividad del Factor VIII	Características
Severos	< 1 % (1 unidad/dL)	Sangrados frecuentes espontáneos
Moderados	1-5 % (1-5 unidades/dL)	Sangrados espontáneos infrecuentes
Ligeros	> 5 % (6-30 unidades/dL)	Muy raro que presenten sangrados espontáneos

La incidencia de hemofilia A que representa cerca del 75-80 % de los pacientes con hemofilia es de 1 en 10,000 varones nacidos vivos y la hemofilia B de 1 en 30,000 varones nacidos vivos^{3,13}. Las manifestaciones hemorrágicas de la hemofilia A se presentan en forma de grandes equimosis, sangrados articulares, musculares o viscerales. Es muy común observar hemorragias en codos, rodillas y tobillos. Al presentarse hemorragias repetidas se producen

alteraciones degenerativas, acompañadas con atrofia muscular y osteoporosis en las formas severas. La severidad de la hemofilia A está en relación directa con la magnitud del déficit de actividad del factor VIII (cuadro 1).

El diagnóstico en recién nacidos se realiza mediante la determinación del Factor VIII en sangre de cordón umbilical; sin embargo este estudio no se puede considerar confiable para identificar portadoras. La determinación combinada de la actividad procoagulante del Factor VIII (VIII:C) y del antígeno relacionado al Factor VIII (VIII:Ag) es un método sensible para identificar a las portadoras³.

Los pacientes con hemofilia pueden ser tratados con inmunoglobulina endovenosa¹⁴; no obstante el tratamiento más empleado es la transfusión de sangre; sin embargo, en la actualidad con la aparición del SIDA, se han extremado precauciones en la detección de anticuerpos de los virus de las hepatitis B y C y del VIH en los donantes. Actualmente el SIDA es la causa más frecuente de muertes en pacientes hemofílicos^{3,6,13}. La terapia génica puede llegar a ser un tratamiento. Se ha observado en algunos estudios que por medio de la transferencia de genes se logra aumentar los niveles de expresión de los Factores VIII o IX, lo que podría mejorar la condición del paciente¹⁵.

ENFERMEDAD DE HUNTER

A esta enfermedad también se le conoce como mucopolisacaridosis tipo II (MPS-II) y es causada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS). La IDS es una proteína de 550 aminoácidos de 24 Kb, su gen contiene 9 exones y 8 intrones. Se ha sugerido que aproximadamente del 19-25 % de los casos de EH se deben a una delección parcial o total del gen IDS¹⁶. El déficit de la enzima IDS ocasiona un depósito de mucopolisacáridos en diversos tejidos y aumento en la eliminación urinaria de Dermatan Sulfato (DS) y Heparán Sulfato (HS). El gen se localiza en la región Xq28. Las manifestaciones clínicas aparecen entre los 2 y 4 años, las principales comprenden dismorfia facial, retracciones articulares, disostosis, hipoacusia neurosensorial, macrocefalia, talla baja, respiración ruda, hepatosplenomegalia, hernia inguinal, piel áspera, hiperactividad y retraso mental (imagen 1). La EH se divide en dos formas clínicas: la MPS-II A o grave, la cual se caracteriza por un retraso mental progresivo e incapacidad física con muerte prematura y la MPS-II B o moderada, con una alteración mínima del intelecto y supervivencia hasta la edad adulta¹⁷.

El aumento de la excreción de DS y HS en orina, acumulación de mucopolisacáridos en leucocitos, células de médula ósea y fibroblastos en

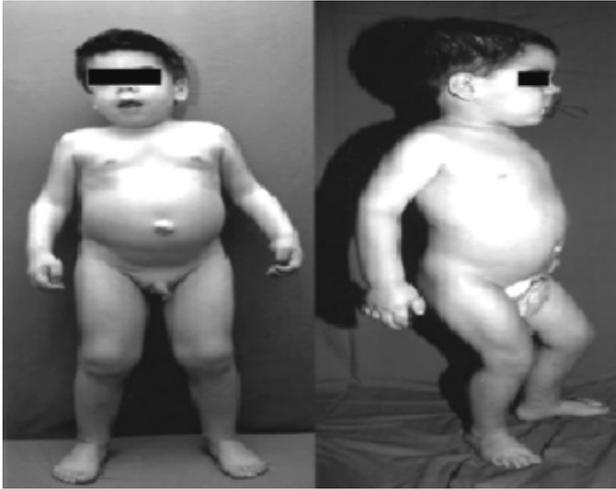


Imagen 1. Características fenotípicas de un paciente con el Síndrome de Hunter

cultivo son algunos de los datos de laboratorio para el diagnóstico de esta enfermedad. Actualmente ya existe diagnóstico prenatal para detectar este padecimiento mediante el cultivo de fibroblastos de piel, actividad enzimática o por medio de la técnica de Reacción de la Polimerasa en Cadena con las que se puede detectar a las portadoras del gen mutante³.

Actualmente no se cuenta con un tratamiento que cure esta enfermedad la que presenta una alta morbimortalidad; es común realizar en estos casos trasplante de médula ósea, pero este solamente es eficaz en algunos casos. En el futuro, la infusión de linfocitos modificados genéticamente podría ser una terapia eficaz para tratar esta enfermedad de origen lisosomal. Se recomienda el diagnóstico prenatal en aquellas madres que tengan antecedentes familiares de enfermedades de origen lisosomal¹⁷.

SÍNDROME DE MENKES

El Síndrome de Menkes (SM) es un desorden metabólico que se relaciona con la deficiencia de absorción de cobre en el organismo. Generalmente es letal en la infancia; aunque hay variantes menos agresivas^{18,19}. La incidencia de este síndrome es de 1 en 100,000 nacidos vivos¹⁸. El SM es causado por las mutaciones en el gen que produce la proteína ATP-7A que transporta cobre¹⁹. El gen se localiza en la región Xq13.3²⁰. La función de esta proteína es controlar el flujo del cobre de las células intestinales al torrente sanguíneo^{21,22}, y se localiza principalmente en la red Trans-Golgi y en la membrana plasmática²².

Los pacientes con SM presentan una gran variedad de síntomas, lo que se atribuye a la deficiencia del cobre en el metabolismo. Los síntomas aparecen en los primeros tres meses de vida con cambios en las características faciales y cabello. El cabello tiende a despigmentarse, es escaso y se torna quebradizo. Los pacientes con SM presentan una falla en el tracto gastrointestinal, lo que impide absorber las cantidades necesarias de cobre¹⁸; afectando diversas funciones en el organismo (cuadro 2)^{23,24}. Otros síntomas que se observan son la degeneración neurológica, retraso mental, anomalías en huesos y arterias, hipotonía, hipotermia e hipopigmentación. Debido a la absorción deficiente de cobre hay bajas concentraciones en plasma, hígado y cerebro, y paradójicamente una acumulación excesiva de cobre en ciertos tejidos (duodeno, riñón, páncreas, músculo esquelético y bazo), lo que resulta en un efecto tóxico en esos tejidos. Se reduce la actividad de numerosas enzimas que dependen del cobre, entre las cuales destacan la citocromo C oxidasa, lisil oxidasa, tirosinasa y superóxido dismutasa^{18,19,21,22}.

Cuadro 2. Participación del cobre en el organismo.

- En la formación de hemoglobina en la sangre
- Metabolismo del tejido conectivo
- Estructura y función del Sistema Nervioso Central
- Desarrollo óseo
- Desarrollo y mantenimiento de la integridad cardiovascular
- Funcionamiento de diversas enzimas (cuproenzimas)
- Componente de algunos óxidorreductores

El diagnóstico del SM se confirma a través de la determinación de los niveles séricos de cobre y ceruloplasmina, además se puede determinar mediante el estudio microscópico del cabello para buscar *pili torti*, *trichorrhexis* y *moniletrix*. Otros métodos de diagnóstico es mediante la determinación de cobre en cultivo de fibroblastos o en vellosidades coriónicas durante el primer trimestre del embarazo²¹.

El tratamiento más eficaz es la aplicación de inyecciones parenterales de histidina-cobre, la cual reduce los defectos neurológicos y prolonga la vida del paciente¹⁹; sin embargo puede provocar aneurisma, diarrea crónica e hipotensión ortostática²⁰.

ADRENOLEUCODISTROFIA

La adrenoleucodistrofia (ALD) es un desorden peroxisomal. Se presenta como un desorden neurológico degenerativo, se caracteriza por una desmielinización nerviosa y una acumulación excesiva

de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en tejido y fluidos del organismo. Afecta a 1 de 20,000 varones²⁵ y el gen responsable se localiza en la región Xp28²⁶.

Hay diferentes subtipos de esta enfermedad, los más comunes son la adrenoleucodistrofia cerebral infantil (ALDCI) con un 37 % de incidencia en pacientes con ALD, la cual afecta a niños que nacen sanos, pero que empiezan a tener los síntomas debido a una desmielinización cerebral (alteraciones de carácter, retraimiento, agresividad, demencia, etc.) entre los 5 y 10 años, y la adrenomieloneuropatía (AMN) con un 26 % de los pacientes, la cual inicia en la tercera década de vida, con una progresión lenta de rigidez y debilidad de los miembros inferiores y de disturbios urinarios²⁶. Los pacientes que presentan este subtipo de ALD pueden llegar a sobrevivir hasta los 70 años²⁷.

El principal trastorno que se observa en los pacientes de ALD es metabólico; consiste en la acumulación de AGCML, debido a una incapacidad de origen genético para poder degradarlos a través de la β -oxidación, la cual debe llevarse a cabo en los peroxisomas. Esto se asocia a la deficiencia de la enzima CoA ligasa peroxisomal de AGCML. Al haber la ausencia de una oxidación peroxisomal normal, los AGCML se acumulan en los tejidos y fluidos ocasionando los síntomas. Investigaciones recientes sugieren que no es en sí la deficiencia de esta enzima la causa directa del defecto genético, si no más bien una proteína que se encuentra en la membrana de los peroxisomas, llamada proteína-ALD, requerida para introducir la CoA ligasa peroxisomal dentro del peroxisoma y así se pueda llevar a cabo la β -oxidación^{25,27}.

En la forma infantil los primeros síntomas son hiperactividad, dolores de cabeza, agresividad y memoria débil lo que genera problemas escolares, posteriormente hay alteraciones visuales, con pérdida de visión debido a una ceguera cortical y sordera. Aproximadamente el 90 % de los pacientes con ALD tienen insuficiencia adrenal primaria y el 35-45 % presentan fallas adrenales. Los daños de atrofia de la corteza adrenal es debido a los efectos tóxicos directos de la acumulación de AGCML en la estructura laminar²⁶. A medida que la enfermedad

avanza aparecen daños en la materia blanca del cerebro (imagen 2), que incluyen cambios en el tono muscular, rigidez, problemas para alimentarse hasta llegar a un estado vegetativo y posteriormente la muerte del paciente²⁷.



Imagen2

En la forma adulta se observan insuficiencia adrenal, hipogonadismo, alteraciones de los esfínteres, disfunción cerebelosa y demencia; sin embargo estos pacientes llegan a vivir muchos años²⁷.

La terapia más empleada para el control de las consecuencias de la ALD es la terapia dietética con suministrado de Aceite de Lorenzo, (una mezcla de glicerol trioleato y glicerol trieruciato). El objetivo de esta terapia es reducir los AGCML e incluso normalizar los niveles de AGCML plasmáticos en los pacientes; sin embargo no previene los deterioros neurológicos en los pacientes sintomáticos. Todavía se encuentra en controversia la eficiencia del Aceite de Lorenzo para los pacientes asintomáticos²⁷. El trasplante de médula ósea, parecen ser beneficiosos en determinadas circunstancias. Se ha observado que en pacientes con moderados síntomas neurológicos el trasplante de médula ósea puede frenar la progresión de la enfermedad; no obstante todavía no hay datos suficientes para asegurar este tratamiento dado que se observa una alta morbimortalidad²⁵. Uno de los tratamientos que se considera puede llegar a dar mayor esperanza a los pacientes sintomáticos es la terapia génica en combinación con el trasplante de médula ósea u oligodendrocitos; sin embargo esta se encuentra en fase experimental²⁷.

(segunda parte: herencia dominante ligada al X)