



### **Endogamia incrementó casos de Sanfilippo en vereda boyacense**

**En visitas realizadas a la zona rural de Tunja se encontraron 12 personas con esta rara enfermedad. La endogamia es uno de los principales factores de herencia y la causa de una nueva mutación genética, descrita por primera vez en el mundo.**

En una vereda cercana al municipio de Tunja (Boyacá) y a solo 136 kilómetros de Bogotá, varios grupos familiares que se asentaron en la zona desde hace 200 años han venido presentando una dinámica poblacional endogámica generando un incremento en la prevalencia de enfermedades genéticas en sus integrantes.

El síndrome de Sanfilippo, también llamado mucopolisacaridosis tipo III, afecta a los niños de maneras diferentes. Los bebés generalmente no muestran señales de la enfermedad, pero los síntomas empiezan a aparecer desde los dos años; primero se percibe un trastorno específico del lenguaje expresivo, luego hay presencia de hiperactividad que produce alteraciones de la conducta y del sueño, y finalmente inicia una regresión neurológica en la que los menores padecen demencia, quedan postrados y fallecen.

En la población mundial, este síndrome afecta a 0,5 personas por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, según la investigación realizada por el Grupo de Genética Clínica de la Maestría de Genética Humana, del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia (UN), en esta vereda de Tunja se reportaron 12 casos en una población de 1.500 habitantes.

En las personas con esta enfermedad genética hay un defecto de una de las enzimas que el cuerpo necesita para descomponer la cadena de mucopolisacaridos. Cuando el organismo carece de esta enzima pierde la capacidad de degradar un glucosaminoglicano (heparan sulfato), que puede llegar a ser tóxico para el sistema nervioso central y causar neurodegeneración en este tipo de pacientes.

Hasta ahora se han descrito cuatro tipos del síndrome de Sanfilippo. El grupo de investigación de la Maestría en Genética Humana de la UN trabajó con la tipo III y el subtipo C, que se caracteriza por la alteración particular del gen HGSNAT que afecta la degradación de glicosaminoglicano (biomoléculas presentes fundamentalmente en el tejido epitelial y óseo).



Según explica el profesor Harvy Mauricio Velasco, del Instituto de Genética de la UN (IGUN), en la primera etapa los niños presentan un periodo de desarrollo motor cercano al normal, pero con retrasos tempranos en la adquisición del lenguaje.

La segunda fase se caracteriza por la presencia de actitudes impulsivas y autoagresión que lleva a un deterioro progresivo, y en los primeros cinco años pueden derivar en un comportamiento autista.

Entre los seis y hasta los 10 años los niños tienden a ensimismarse reforzando la alteración de su comportamiento con altos niveles de inatención. Luego de esta edad empieza la fase involutiva, en la que pierden contacto con el medio e inician cuadros de demencia. Después presentan dificultades para movilizarse y sus habilidades motoras fina y gruesa decaen. Las crisis convulsivas se vuelven frecuentes y tienen disfagias (dificultad para comer, sensación de incomodidad para tragar).

“Es una enfermedad devastadora, muy difícil de manejar y en este momento no existen tratamientos farmacológicos, terapéuticos o quirúrgicos para reducir los síntomas o modificar la historia natural”, explica el docente Velasco.

### **Mutación genética**

En el desarrollo de una de las actividades de extensión y trabajo con la comunidad que realizan los investigadores del Grupo en compañía de la neuropediatra Yasmin Sánchez y metabólogos, encontraron una paciente afectada que vivía en Tunja. Al hacerle un seguimiento a su árbol genealógico encontraron que no se trataba de un grupo pequeño de individuos, sino de un probable agrupamiento genético.

Para el caso de Colombia no existen datos sobre la frecuencia real del síndrome de Sanfilippo tipo C, aunque un estudio realizado en 2012 encontró que la incidencia era de 0,17 por cada 100.000 habitantes. Sin embargo, los resultados de la investigación realizada por la UN muestran que en esta región dicha frecuencia puede llegar a ser de 1 en 200 habitantes.

Sumado a lo anterior, después de hacer los abordajes clínicos se encontró que el gen hgsnat presentaba una mutación nunca antes descrita en la literatura. “Observamos que había un cambio de tipo homocigoto, es decir que las dos partes de la información genética (una heredada por el padre y otra por la madre) mostraron la misma alteración.



Es probable que sea una mutación propia de esa vereda y de sus individuos”, aclara el docente.

Actualmente el Grupo de Genética Clínica lleva a cabo una investigación para identificar el origen y la dinámica de la mutación que presentó la población estudiada. Por ahora se sabe que la endogamia incrementó el número de portadores de la enfermedad.

Para el síndrome de Sanfilippo el estado de portador es del 0,64 % en la población general, pero en la vereda este asciende es del 35 %, es decir 70 veces más de lo reportado para una enfermedad como esta, lo que eleva de manera importante la probabilidad de adquirirla. De hecho, es posible que el grupo de personas afectadas en la vereda sea el más grande del mundo en haberla desarrollado. En el momento, los afectados tienen entre tres y 16 años. La última paciente que falleció por la enfermedad solo alcanzaba los 19 años.

### **Severa en colombianos**

Para el estudio, un grupo de médicos, genetistas y pediatras visitaron la vereda, tomaron información clínica y aplicaron test bioquímicos para saber a qué tipo de mucopolisacaridosis pertenecía el padecimiento, y luego realizaron estudios moleculares con el fin de identificar la mutación del gen.

Los investigadores también compararon los datos de los pacientes colombianos con reportes de personas afectadas en otras partes del mundo como España y Holanda. Los análisis muestran que la enfermedad se comporta de una manera más severa en los pacientes de Colombia.

“En los otros países la mortalidad se da después de la tercera década de la vida, mientras que las personas de la vereda están muriendo antes de alcanzar la segunda década. Y no se debe a que no reciban cuidados o no tengan unas condiciones de salud óptimas, porque lo cierto es que tienen una muy buena red de apoyo y han sido atendidos adecuadamente”, puntualiza el investigador Velasco.

Por la consanguinidad es probable que existan genes modificadores que potencializan los efectos de la enfermedad en los pacientes. Por ejemplo, mueren más jóvenes, convulsionan con mayor frecuencia, quedan postrados más rápido y tienen cuadros de demencia a edades más tempranas.



Para avanzar en la investigación, la UN está haciendo un trabajo conjunto con la Universidad Federal de Pará (Brasil) que permita definir el efecto fundador del síndrome y la edad de aparición de la mutación en nuestra población. Adicional a esto, se espera crear una prueba de concepto para determinar si es posible emplear un medicamento que se usa en otras enfermedades para tratar este tipo de mucopolisacaridosis.

UN Periódico Impreso No. 206 Diciembre, Pág 15