



11
29

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

MUCOPOLISACARIDOSIS FELINA
DE 1976 A 1986:
ESTUDIO RECAPITULATIVO

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
JUAN ALBERTO GUILLERMO ARANDA LOPEZ

ASESOR
M.V.Z. LUIS ANTONIO CALZADA NOVA

México, D. F.

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ETIOLOGIA.....	7
SIGNOLOGIA COMPARATIVA DE LA MPS I.....	13
SIGNOLOGIA COMPARATIVA DE LA MPS VI.....	17
DIAGNOSTICO.....	21
TERAPEUTICA.....	25
DISCUSION.....	28
LITERATURA CITADA.....	30

RESUMEN

ARANDA LOPEZ JUAN ALBERTO GUILLERMO. Mucopolisacaridosis felina De 1976 a 1986: Estudio Recapitulativo. (Dirigida por el M.V.Z. Luis Antonio Calzada Nova).

Se hace una revisión bibliográfica de 10 años de la literatura sobre las mucopolisacaridosis que afectan a los felinos, comparándolas con sus contrapartes, (la MPS I y MPS VI) en los humanos. Se revisa también alguna literatura sobre el tema en los humanos.

Con estos datos, se elaboran capítulos de Etiología, Signología de la MPS I, Signología de la MPS VI, Diagnóstico y Terapéutica, haciendo siempre las comparaciones pertinentes entre los felinos y los humanos.

Se discute la utilidad del conocimiento de los síndromes para los Médicos Veterinarios, así como un llamado a investigar más acerca de los síndromes felinos, para coadyuvar con los Médicos Cirujanos a encontrar nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos aplicables a los humanos, dado que la enfermedad en los felinos es un modelo natural de la enfermedad en estos.

INTRODUCCION:

La mucopolisacaridosis (MPS) es un grupo de síndromes, cuyo común denominador es un defecto metabólico en la actividad o producción de una enzima lisosomal específica relacionada a la degradación de glicosaminoglicanos. (1,3,10,11,12,21,26,27)

Estos síndromes están clasificados como heredables ya que se sabe que son transmitidos por un gen recesivo autosómico, aunque existe uno que se ha determinado como un gen ligado al sexo. (1,4,21)

En el humano se describen actualmente doce subclasificaciones, diferenciadas cada una de ellas por su cuadro clínico y niveles variables de glicosaminoglicanos excretados en orina. Esta enfermedad fue reconocida desde hace 70 años y la signología más importante en todos los síndromes incluye anomalías esqueléticas, cardiovasculares, neurológicas y oculares, asociadas generalmente con enanismo. (1,4,6,10,11,12,21)

La importancia de esta enfermedad para la Medicina Veterinaria radica en que se ha observado que los perros y los gatos sufren de MPS comparable a la de los humanos. En el perro se ha reconocido un síndrome semejante a la MPS I del humano. Así mismo en el gato se han diagnosticado síndromes similares a las MPS I y VI que afectan a los humanos. (1,2,3,9,10,11,12,14,16,26,27,28)

En los gatos se viene estudiando la enfermedad desde la década pasada, pero existe relativamente poco material, el cual ha sido desarrollado fuera del país. (28)

En México no se ha diagnosticado la enfermedad en animales aunque se ha sospechado de que existe. Esto podría deberse

básica y principalmente al desconocimiento del padecimiento y de pruebas diagnósticas.

En el aspecto económico, esto implica que criar animales con el padecimiento, sin tener conocimiento del mismo, resulta en una derrama económica irrecuperable, ya que los animales tienen retraso en el desarrollo y al final mueren. (10,26)

La MPS I es un síndrome provocado por una deficiencia de la enzima lisosomal alfa-1-iduronidasa que dado el grado de severidad del mismo en los humanos se ha dividido en tres subclasificaciones. (3,5,10,14,21,28)

La forma más severa de la MPS I es llamada Síndrome de Hurler (MPS I-H) y la menos severa, Síndrome de Scheie (MPS I-S), existiendo la forma intermedia a la que se le ha llamado Síndrome de Hurler-Scheie (MPS I-H/S). (3,5,10,28)

El síndrome de Scheie fué primeramente clasificado como MPS V pero los estudios de etiología, propiciaron que se reclasificara como una forma benigna de la MPS I. (6,10,27,28)

El síndrome clínico-patológico en los gatos es muy parecido a la MPS I-H en los niños, por lo que se estudia como un modelo animal de la enfermedad. (10,26)

Los signos principales son:
Deformación facial, alargamiento de la cabeza, protusión de hueso frontal y puente nasal aplanado; la excreción urinaria de grandes cantidades de sulfatos de heparán y dermatán, opacidad corneal difusa bilateral e insuficiencia mitral. (1,3,4,6,8,10,11,12,13,14,26)

En humanos el retardo mental en la MPS I-H es manifiesto

to, pero en gatos es poco factible determinarlo, ya que los problemas esqueléticos y oculares no permiten una buena evaluación neurológica; sin embargo en gatos que han sobrevivido más de dos años, muestran al estudio histopatológico, degeneraciones neuronales que pudieran hacer pensar que existe el retraso mental en estos animales. (3,6,9,10,13,21)

Las lesiones principales son:

En ambas especies se ha diagnosticado engrosamiento de las meninges, así como hepatoesplenomegalia, con vacuolizaciones intracitoplasmáticas. Los desórdenes esqueléticos como fusiones vertebrales, y problemas de cartilago y hueso son muy similares en gatos y humanos. (4,6,10,11,12,13,14,16,21,26)

Existen ciertas diferencias de especie en la presentación de lesiones, por ejemplo: Para el humano, que no se han reportado en el gato, células ganglionares vacuoladas, degeneración de fotorreceptores oculares y epitelio pigmentado anormal. De la misma forma, lesiones observadas en gatos y no reportadas en humanos, tenemos los meningiomas tanto en animales jóvenes como adultos. (6,10,11,14,26)

La MPS I felina es un importante modelo de estudio de las enfermedades lisosómicas en los humanos, y dado que sobreviven por algunos años pueden servir de material de laboratorio para la investigación terapéutica de la enfermedad. (3,10,11,16)

Es importante hacer notar que la MPS I afecta gatos de pelo corto (Europeo Doméstico, Pelo corto Americano y Británico) con alta consanguinidad. (10)

La MPS VI o Síndrome de Maroteaux-Lamy es causado por la deficiencia en la actividad de la aryl sulfatasa B. (1,8,16)

El síndrome es muy similar en los gatos como en los humanos por lo que se ha usado también, como modelo de estudio patológico y terapéutico de la enfermedad en los humanos. (8,11,12,13,16,21)

De hecho la signología es muy parecida en todos los síndromes de MPS y se diferencian por la enzima deficiente. (6,11,16,21)

Es de importancia señalar que este síndrome afecta gatos Siameses con alta consanguinidad. (1,4,9,12,13,16,21)

Actualmente es muy factible reconocer con pruebas de laboratorio, a los individuos homocigóticos y heterocigóticos para el gen recesivo que produce estos desórdenes metabólicos y llegar así al diagnóstico oportuno de los pacientes que pudieran transmitirla. (1,5,23,26,27)

Se ha logrado que, por ejemplo, se restituya la actividad de la arylsulfatasa B, causante del síndrome de Maroteaux-Lamy o MPS VI, a través de la asociación de subunidades de la misma inducida con compuestos sulfhidrilados como el dithiotreitol y la cisteamina. (31)

Se ha probado con cierto éxito el trasplante de médula ósea buscando formar familias de leucocitos que no carezcan de la enzima que produce el síndrome, (3,8,26)

En todos estos estudios, el gato ha sido ampliamente usado como animal de laboratorio. (8,11,13,16,26)

Es necesario por tanto, conocer esta enfermedad para poder colaborar con los médicos humanos, en la tarea de buscar alternativas terapéuticas para corregir el problema, en donde los

índices de incidencia y prevalencia son de 0.584 por 100,000 y de 0.115 por 100,000 respectivamente y un porcentaje de mortalidad del 100% con una expectativa de vida promedio, para todos los síndromes de 10 a 15 años. (3,10,11,13,16,27,32)

El hecho de que los gatos sean un modelo animal de la enfermedad en los humanos, posee un valor incalculable en la investigación terapéutica, patológica y clínica que se requiere. (9-10,11,13,16,26)

ETIOLOGIA.

Para comenzar cualquier estudio sobre alguna enfermedad, ya sea experimental o recapitulativo, como es este el caso, debe darse una breve definición del problema y hacer ciertos comentarios sobre el marco histórico que lo precede.

De tal forma que se transcribe la definición, que de las Mucopolisacaridosis (MPS) dan el Dr. J. Domingo Gamboa Marrufo y colaboradores:

" Las MPS son padecimientos congénitos, que pueden ser reconocidos dentro de los primeros años de la vida, cuyas características principales podrían resumirse en: Retraso mental, malformaciones óseas y alteraciones evidenciables por el laboratorio, de trastornos genéticos en el metabolismo de sustancias denominadas mucopolisacáridos, existentes entre otros tejidos, en los cartilagos del esqueleto y que son eliminados por la orina. "(6)

Dentro del marco histórico de la enfermedad podemos decir que el punto de partida del conocimiento y estudio de las MPS se da cuando, en 1934, Krukenberg aisló un polisacárido del cartilago. (6)

El término mucopolisacárido fue originalmente acuñado por Meyer al describir un: hexosamina. Para 1960, Jeanloz sugirió el término glucosamino-glicuronglicanos, que posteriormente se redujo a glucosaminoglicano, esta terminología es más usada por los químicos, ya que los médicos prefieren el término propuesto por Meyer y llamar mucopolisacaridosis a las aberraciones

congénitas de su metabolismo. (6)

Continuando con la reseña histórica; Osler en 1897 describió algunos casos de cretinismo esporádico, que posteriormente Mistakenly interpretó como los primeros casos de MPS IV. A principios de 1900, Thompson estudió dos pacientes, que retrospectivamente Henderson consideró los primeros casos de MPS II. En 1907, Berkhan reportó un caso de MPS I-H, como un caso de escafocefalia. Bankert, Painton, Langruead, y Shuterland, describieron entre 1910 y 1915, varios casos, que Zimmern consideró ejemplos de MPS IV varios años más tarde. El prototipo de las MPS fue descrito en 1919 por Gertrud Hurler. En 1917, Hunter reportó dos hermanos de 8 y 10 años de edad, que presentaban articulaciones rígidas en las manos que semejaban garras, cuello corto, sordera, respiración ruidosa, abdomen prominente con hepatomegalia, y dedujo una alteración hereditaria ligada al sexo que interpretó como MPS II o Síndrome de Hunter al asignarle su apellido. Esto fue demostrado y publicado por Wolff en 1942. Jewsbury y Spence (1921), Putman y Pelkan (1925) y Helinholz y Harrington (1931) describieron el síndrome de Hunter, aunque los principales casos los reportó Reilly en 1935. En 1929, Luis Morquio de Uruguay y Brailsford de Inglaterra, en forma simultánea e independiente, publicaron los primeros casos de MPS IV dándosele como epónimo el de Síndrome de Morquio. Sanfilippo y cols. en 1963 publicaron el primer caso del síndrome que lleva su nombre (MPS III), aunque al parecer en 1961 la Dra. Ruth Harris ya había descrito las características clínicas del síndrome. El Dr. Harold Scheie y cols. en 1962, estudiaron pares de hermanos y hermanas con características clínicas del Síndrome de Hurler,

pero benignos, y lo denominó Síndrome de Scheie o MPS V, aunque posteriormente se reclasificó como MPS I-S, al descubrirse que aunque lo produce un gen mutante diferente al que produce la MPS I-H, afectan la producción de la misma enzima. En 1963, Maroteaux, Lamy y cols. publicaron una entidad con rasgos similares a la MPS I-H que se presentaban tanto en hombres como mujeres, se reportaron primero como enanismo poldistrófico y como Síndrome de Maroteaux-Lamy después. (5,6,10,18)

Varios autores han reportado algunos casos de MPS que no pueden clasificarse en ningún grupo conocido hasta el momento y han intentado que se consideren tipos nuevos, pero hasta 1966 se consideraban sólo 6 tipos según McKusick; posteriormente y basado en los trabajos de la Dra. Neufeld (1972), los reclasificó en 7 y algunos con subgrupos. De esta, se reproduce la siguiente tabla. (6,18)

SINDROME	MPS TIPO
HURLER	I-H
SCHEIE	I-S
HURLER-SCHEIE	I-H/S
HUNTER	II
SAMPELIPPO	III
MORQUIO	IV
MAROTEAUX-LAMY	VI
B-GLUCURONIDASA	VII
	VIII

La mucopolisacaridosis V está vacante por haberse reclasificado. (18)

La MPS VIII no tiene sinonimia y se asemeja al Síndrome de Morquio y el de Sanfilippo. (18)

Es conveniente dar una breve explicación del fundamento bioquímico de la enfermedad.

Los mucopolisacáridos son cadenas largas de polímeros de carbohidratos consistentes en unidades de disacáridos que se van repitiendo. Estas cadenas están unidas a proteínas y forman parte normalmente de tejido conectivo. (18)

En el curso del catabolismo normal de estos, la degradación es llevada a cabo principalmente en los lisosomas, obteniendo como compuestos residuales monosacáridos y aminoácidos. (17,18)

Desde luego este proceso se ve alterado en la MPS, dado que existen deficiencias específicas de enzimas catabólicas, por lo tanto los mucopolisacáridos (o glicosaminoglicanos) y algunos productos intermedios de su catabolismo, se van acumulando intracelularmente, lo que conlleva degeneración de la célula con la consecuente pérdida estructural y funcional del tejido involucrado, de los cuales los más comúnmente afectados son: el tejido cardíaco, hepático, nervioso central y la piel. (6,18)

Se dice que esta enfermedad se va agravando conforme avanza la edad del individuo, y de hecho así sucede, dado que a medida que transcurre el tiempo la acumulación de mucopolisacáridos se va aumentando, provocando que más y más tejido se vea afectado. (18)

La presentación clínica de cada síndrome en particular variará dependiendo de la deficiencia exacta de la enzima. Así por ejemplo: para la MPS I la enzima deficiente es la alfa-1-iduronidasa, para la MPS II es la iduronato-2 sulfato sulfatasa,

para la MPS III es la alfa-N-acetyl glucosaminidasa y para la MPS VI es la arylsulfatasa B. (2,3,10,11,12,13,14,16,17,18,20,24,26-27,33)

Las MPS son un grupo de enfermedades genéticas que afectan el metabolismo de los mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos, cuestión en la que están de acuerdo todos los autores citados. (1,2,3,4,7,9,12,17,18,26)

La etiopatogenia de la enfermedad es a grandes rasgos la siguiente:

Dos individuos heterocigóticos (portadores del gen recesivo) clínicamente normales, pueden procrear individuos homocigóticos normales, heterocigóticos portadores o bien homocigóticos para el gen recesivo que provoca el síndrome. Estos individuos están imposibilitados para formar la enzima específica que debería producirse en condiciones normales, al no producirse o producirla de manera deficiente, los mucopolisacáridos no pueden ser degradados o se degradan sólo parcialmente, estos se van acumulando en el interior de la célula hasta que la deforman provocando la pérdida funcional y de estructura del tejido en que se encuentran.

Debe recalcar que todos los síndromes se deben a genes recesivos autosómicos, excepto uno, que es el Síndrome de Hunter o MPS II, el cual se ha determinado que es producido por un gen ligado al sexo y que sólo se manifiesta en los varones. (5,8,24,-29,32)

Por extensión, y dado que se han determinado síndromes similares a la MPS I y VI de los humanos en los gatos, esta misma

información es aplicable a los felinos dado que:

- 1.- También se han determinado como síndromes genéticos. (1,7,8)
- 2.- Afectan las mismas enzimas. (8,10)
- 3.- Los signos son similares así como las lesiones, aún cuando hay variaciones de especie. (10,11,13)

Por lo tanto debe estudiarse esta enfermedad en los gatos, dado que representa un modelo animal de la enfermedad en los humanos.

SIGNOLOGIA COMPARATIVA DE LA MPS I.

Debido a que la enfermedad en los felinos es considerada como modelo animal para la enfermedad en los humanos, es imprescindible relacionar signologías y patologías, buscando con esto un conocimiento más general de la enfermedad. (10,26,28)

De importancia extrema para la Medicina Veterinaria es también saber que este síndrome puede afectar a la especie canina. (26,28)

Así pues tenemos que para esta enfermedad humana existen por tanto dos analogías en las pequeñas especies que se han relacionado de la siguiente forma:

La MPS I felina tiene más similitud con la MPS I-H que con cualquiera de las otras dos formas de presentación humana, sin que por esto se entienda que son idénticas.

La MPS I canina tiene importante similitud con la MPS I-H/S, aplicando la misma observación que a la anterior. (3,10,26,28)

En general los signos preponderantes de la MPS I son: deformación facial, el cuello se ve engrosado, la cabeza alargada, la frente protuida y el puente nasal aplanado, así como orejas pequeñas. (10,26)

Se puede observar también opacidad corneal bilateral. A nivel cardíaco, algunos casos reportados manifiestan insuficiencia mitral con murmullo o soplo holosistólico de grado IV a V. (10,26,28)

En el aspecto radiográfico, son impactantes la subluxación bilateral de las caderas, la fusión y ensanchamiento de las

vértebras cervicales, así como depresión del esternón. En humanos el enanismo es un signo muy relevante del síndrome, pero en los gatos esto no parece importante, de hecho, según Haskins y cols., los animales afectados son más altos que la media de una población normal de la misma edad. (10,26,28)

Los animales aparecen neurológicamente intactos hasta los dos y medio años de edad, estando alertas, activos y con respuesta a estímulos. Pasada esta edad, pueden presentarse anomalías, como parálisis, respuestas contrarias o ausentes a los reflejos. Estos problemas son progresivos al paso del tiempo.

(3,10)

Otro signo clínico importante es la excreción urinaria de grandes cantidades de sulfatos de dermatán y heparán. (3,10,28)

Mientras que en los frotis de sangre periférica de los humanos aparecen cuerpos de Alder-Reilly, en los gatos estos están ausentes. (10,26,28)

Una de las principales diferencias entre los síndromes de MPS I-H y MPS I-S en los humanos es el grado de afectación neurológica. El retardo mental es severo en la MPS I-H, mientras que en la MPS I-S este es muy leve o ausente. En el caso de los felinos, la evaluación de este parámetro es imposible, ya que no existe forma de comparación. Aunado a esto, el examen psicomotor que pudiera ayudarnos a la evaluación, se dificulta dado las severas lesiones esqueléticas y oculares que se presentan. Pero si se puede afirmar que padecen sordera. (10,26,28)

La sobrevivencia a la MPS I-H en los niños es a lo más de diez años, prolongándose más allá de la pubertad y hasta la

edad adulta en la MPS I-S. Los individuos finalmente mueren a consecuencia de la enfermedad o por complicaciones. Aún cuando los gatos sobreviven la pubertad, parece ser que es más crítico el grado de lesión neuronal que la edad reproductiva, así como el grado de almacenamiento de los mucopolisacáridos. En este punto, aquellos felinos con gangliosidosis, alfa-manosidosis y esfingomielinosis no sobreviven el año de edad. (10,26,28)

En base a lo anterior es más factible que la MPS I felina sea más parecida a la MPS I-H humana, dado el grado de lesión de almacenamiento en los tejidos neuronales. (10,26)

En los tres síndromes humanos de MPS I las meninges se ven engrosadas y con células claras alargadas. Sin embargo, los meningiomas no han sido reportados en niños con estos síndromes. Esta lesión en los gatos es de interés, ya que se han encontrado en animales jóvenes mientras que otros meningiomas no relacionados a la MPS sólo se reportan en gatos viejos mayores de nueve años. (10,14,26)

En cuanto a la patología, las lesiones más importantes son hepatoesplenomegalia con vacuolaciones citoplasmáticas de los hepatocitos y células de Kupffer en el hígado, y en los sinusoides y tejido conectivo adyacente a vasos sanguíneos, en el bazo. (10,26)

Las lesiones oculares más significativas son inclusiones intracitoplasmáticas en la mayoría de los tejidos oculares, con excepción de la extensión de lesiones retinianas, células ganglionares vacuoladas, degeneración de fotorreceptores y epitelio pigmentado anormal, que aparecen en humanos, no así en los gatos. (10,26)

Las lesiones dermatológicas en los felinos se circunscriben a engrosamiento de la piel y a la presencia de inclusiones en los fibroblastos dérmicos; mientras que en el humano estas condiciones son más severas y abarcan otros tipos de células dérmicas como macrófagos, queratocitos, células glandulares y musculares. (10)

A nivel de tejido cardíaco y vascular las lesiones son similares para ambas especies, pudiendo encontrar la válvula mitral engrosada de color blanco perlado, con cambios análogos en las cuerdas tendinosas. Estas lesiones al microscopio revelan células alargadas e irregulares con vacuolaciones. Puede presentarse la oclusión de arterias coronarias por degeneración de células musculares lisas en la media e íntima de estos vasos sanguíneos y la aorta. (10, 14, 28)

En las células blancas sanguíneas se han encontrado numerosas vacuolaciones, particularmente en linfocitos y monocitos grandes. En los felinos se presentan estas alteraciones en cuanto a estructura pero no en cuanto al grado de afectación y más en células de médula ósea que en sangre periférica. (10, 26)

En el caso de las lesiones esqueléticas en ambas especies, se observa la presencia de grandes condrocitos llenos de vacuolas lisosomales. (10, 26)

SIGNOLOGIA COMPARATIVA DE LA MPS VI.

La mucopolisacaridosis VI es otro de los síndromes en que se ve reducida la degradación de glicosaminoglicanos. Como ya se dijo, se debe a la deficiencia en la actividad de la arylsulfatasa B. Este síndrome en humanos se conoce como Síndrome de Maroteaux-Lamy y en los gatos siameses nacidos de cruzamiento con alta consanguinidad se ha diagnosticado una entidad muy similar que describiremos brevemente en su cuadro clínico y patológico, haciendo observaciones sobre las diferencias de especie que ocurren entre felinos y humanos.

Para comenzar con la descripción del síndrome es necesario apuntar que todas las Mucopolisacaridosis guardan una estrecha relación en cuanto a su signología, y que la MPS VI felina se parece a todas ellas, pero en especial al Síndrome de Maroteaux-Lamy, puesto que, en primera, su etiología, la deficiencia en actividad (cerca del 10% únicamente de la actividad normal) de la arylsulfatasa B, es la misma; y en segundo término, porque los signos en su gran mayoría son afines a ambas especies. (1,11,13,21)

La MPS VI felina en su aspecto clínico se caracteriza por ensanchamiento de la cara, orejas y nariz cortas, y protusión del hueso frontal. En el resto del cuerpo se observa, desviaciones en las rodillas, cuello corto y ensanchado, una postura anormal por los problemas en las articulaciones pélvicas y espinales. Estos animales sufren de un fuerte retraso en el crecimiento, son más bajos que la media de los animales normales de la misma edad

y sexo. (1, 4, 11, 12, 13, 16, 31)

La opacidad corneal que es afín a todas las MPS, también se presenta, y junto con los cambios faciales son las primeras manifestaciones de la enfermedad. (1, 9, 11, 16, 31)

Al estudio radiográfico las lesiones esqueléticas son abundantes, caracterizándose por su extensión y severidad, la displasia epifisial de los huesos largos y vertebrales, la subluxación de la cadera y el valgus del cuello femoral. La concavidad esternal también puede observarse, y es muy importante hacer notar que el proceso odontoides del axis está hipoplásico o aplásico. Hay osteoporosis generalizada y esclerosis de las caras articulares de las vértebras y sus procesos laterales, estas lesiones son progresivas, al grado que pueden causar parésias del tren posterior por ellas mismas y por la exostosis al canal vertebral que oprime la médula espinal. (1, 9, 11, 12, 13, 16, 21)

Neurológicamente los animales son normales y activos, perdiendo estas cualidades más por las lesiones esqueléticas, que por lesión nerviosa directa. Lo único que se ha observado en este aspecto, es la hidrocefalia de los ventrículos cerebrales laterales, sin que esto haya significado ni en humanos, ni en felinos, que exista retraso mental o daño neurológico. (9, 11, 12, 13, - 21)

Del resto de los signos clínicos sólo se puede decir que la temperatura rectal es normal y los valores de frecuencia respiratoria y pulso también los son. A la auscultación cardíaca, un soplo holosistólico de grado IV puede ser escuchado en la válvula pulmonar. (1, 4, 21)

Un hecho importante es que la excreción urinaria de gli-

cosaminoglicanos es, en este síndrome y a diferencia de la MPS I, casi exclusivamente de sulfato de dermatán. (11,12,13,16,21)

Acerca de la patología de la MPS VI felina, diremos que en general, se debe a inclusiones granulares con membrana circundante en células de los tejidos afectados, lo que acarrea que estas cambien de forma y pierdan su funcionalidad. (11,13)

A diferencia de la MPS I ya descrita, no se reporta hepatoesplenomegalia; sin embargo, las lesiones en células de Kupffer, hepatocitos y tejido conectivo interlobular, están presentes. El hígado mantiene una apariencia normal. A la necropsia de los animales afectados el hazo aparece normal, pero al microscopio se detectan vacuolas citoplasmáticas en células de musculatura lisa de las trabéculas. (11,13)

En el ojo, los tejidos afectados son: córnea, conjuntiva, iris, esclerótica, nervios intraesclerales y coroidales, músculos oculares y nervio óptico. El tamaño de las células se observará aumentado y el contorno alterado por las vacuolas. (1,11,13)

A lo largo de todo el esqueleto, las lesiones son verdaderamente impactantes. La cavidad medular de las metáfisis aparecerá libre de hueso, carente de espículas de endostio. Las vértebras cervicales se deforman y contienen islas de cartilago, fibrocartilago y tejido fibroso. Se forman puentes óseos intervertebrales dorsal y ventralmente, fusionándose las vértebras. Los discos intervertebrales no pueden ser identificados. A nivel toraco-lumbar se producen neoformaciones óseas en el canal medular que provoca, como ya se dijo, paresia del tren posterior,

respuesta cruzada refleja, pérdida de la sensibilidad y de la propiocepción. (1,4,9,11,12,13,16,21)

En otros sistemas, como en el tegumentario, los fibroblastos aparecen afectados si son observados al microscopio. Una lesión regresiva que aparece en gatos, no así en humanos, son nodulaciones de la piel de la cabeza y cara. En humanos esta lesión no se ha observado, al menos en la MPS VI, ya que llega a presentarse en la MPS II o síndrome de Hunter, sin que a la fecha se haya dilucidado el porqué. (11)

Las lesiones cardiovasculares se manifiestan como engrosamiento de válvulas atrioventriculares, observándose además blancas y nodulares. Los fibroblastos en las valvas y "cordae tendinae" aparecen con lesiones. Las células de musculatura lisa de arterias coronarias y aorta tienen vacuolizaciones. (1,11-13)

En médula ósea, las inclusiones presentes en células de la serie granulocítica, contienen figuras similares a aquellas observadas en sangre periférica en los leucocitos polimorfonucleares. (1,9,11,16,12,13,21,31)

Esto es a grandes rasgos la signología y patología del síndrome felino y puede afirmarse que guardan estrecho paralelismo con el síndrome humano.

DIAGNOSTICO

Considerando que la parte más importante del conocimiento de cualquier enfermedad es el diagnóstico, si no precoz, al menos oportuno de la misma, se ha incluido en este trabajo el presente capítulo referente al diagnóstico de las mucopolisacáridosis, haciendo especial énfasis en los síndromes afines a los gatos y los humanos. Es posible que se hagan referencias a otros síndromes exclusivos a los humanos, pero que se considera necesario exponer, ya que en un momento dado pudieran ser aplicables a los felinos, desde luego mediante las modificaciones necesarias; o bien, por el simple hecho de tener el conocimiento de la forma en que se diagnostican aquellos y buscar alternativas para desarrollar las tecnologías necesarias para nuevas y más exactas técnicas de diagnóstico en los felinos.

Ahora bien, podemos decir que el diagnóstico se puede encaminar a dos aspectos bien definidos:

- 1.- El diagnóstico de los enfermos u homocigóticos al gen mutante causante de la deficiencia enzimática.
- 2.- La detección de los portadores o heterocigóticos como prevención para que no se presenten más casos.

Abordando el primer punto, para todas las mucopolisacáridosis en general, el diagnóstico se realiza en base a la signología y a ciertas pruebas de laboratorio que a continuación se enumeran:

A.- La prueba de la mancha de Berry. Esta es una prueba muy general y por lo tanto poco específica para definir de que síndrome se trata. Sirve como prueba primaria y es indicatoria de que existen sulfatos de dermatán y heparán en la orina. (1,6,9,14)

B.- El estudio radiográfico, es también una prueba general evaluatoria del grado de progreso de la enfermedad y de las lesiones esqueléticas. (1,6,9)

C.- Unas pruebas más específicas son ensayos enzimáticos con leucocitos y fibroblastos de los enfermos, que si determinan la enzima deficiente. Por ejem.: Para la MPS I, ensayo de la alfa-1-iduronidasa y para la MPS VI, ensayo de la actividad de la aryl-sulfatasa B. (1,5,7,14,21,25,33)

Como punto especial debemos aclarar que debe hacerse diagnóstico diferencial con la hipervitaminosis A, displasia epifisial y osteogénesis imperfecta. (4,21)

Con referencia al punto número dos, existen pruebas muy específicas que se aplican a los portadores con historias clínicas familiares de casos de mucopolisacaridosis.

Para la MPS I existe desarrollada la prueba de cromatografía en celulosa DEAE para la alfa-1-iduronidasa obtenida a partir de fibroblastos de piel en cultivo de tejidos. Los diferentes recorridos de cada tipo de muestra determinan si se trata de individuos normales, portadores o enfermos. Esta prueba a la vez diferencia el tipo de MPS I que se trate, a saber I-H, I-S o I-H/S. Hay evidencia de que esta prueba ha sido realizada en los gatos. (5,14,25,27)

Así pues, en el caso de la MPS VI la prueba diagnóstica

más confiable es el ensayo enzimático de la arylsulfatasa B proveniente de leucocitos, en la cual se prueba la actividad de la enzima comparada contra controles; si la actividad es menor al 50% de aquella de los controles, entonces la interpretación del resultado de la prueba es que el individuo es un portador y que por compensación la arylsulfatasa A está aumentada. El otro caso es cuando la actividad enzimática es menor al 10% con respecto a los normales, dicho individuo se interpreta como homocigótico enfermo. (1,9,21,23)

El ensayo de arylsulfatasa B leucocitaria ha sido instaurada ya para su uso en los felinos. (9)

Un dato relevante es que algunos autores han encontrado que ciertos heterocigóticos pueden padecer de subluxación bilateral de la cadera. (1)

Para la MPS II o síndrome de Hunter, del cual hemos hablado someramente en otros capítulos, las pruebas diagnósticas son más en número y efectividad, dado que de todos los síndromes es el que más impacto tiene en cuanto a lesiones y signos. (32)

De este las pruebas más importantes son:

A.- La técnica Tonnesen de detección de portadores. (24,29,30)

B.- El diagnóstico en el primer trimestre de gestación por biopsia de las vellosidades coriónicas. (19,22)

Por último diremos que para la MPS III tipo B se han medido los niveles de heparán en líquido amniótico como prueba diagnóstica prenatal. (20)

Como podemos observar, falta mucho por hacer en cuanto a la instauración de nuevas pruebas diagnósticas, en especial para la MPS I y VI. Hay que aprovechar que los felinos son modelo de

la enfermedad, para implementar nuevas pruebas para coadyuvar con los médicos cirujanos en el estudio de estas enfermedades.

TERAPEUTICA

En vista de que, además de prevenirla, uno de los objetivos finales de conocer una enfermedad es poder curarla, se dan en este capítulo algunos métodos, que si bien no cumplen del todo con dicho objetivo, sirven de punta de lanza en la motivación de buscar aquellas técnicas terapéuticas más viables, tanto éticas como lógicas, para la corrección de las mucopolisacaridosis.

Hasta el momento, es muy poco lo que se ha logrado en este aspecto, pero eso no implica que no se deba de seguir trabajando en la búsqueda de la mejor forma de ayudar a los pacientes de los síndromes de MPS.

Al revisar la bibliografía, se ha encontrado que muchos autores coinciden en que, siendo los felinos un modelo de la MPS I y MPS VI de los humanos, deban ser estos más estudiados y utilizados en los intentos por buscar nuevas alternativas de tratamiento de la enfermedad. (7,8,9,10,11,13,16,17,26,27,31)

Así pues, entrando en materia, se puede decir que para la MPS I no existe nada en cuanto al tratamiento y corrección de este síndrome. No obstante, el Dr. Alejandro Hernández probó en 1977 el uso de un sustituto de plasma, el Dextran 70, al observar que el plasma natural mejoraba clínicamente a los pacientes al aumentar la degradación y movilización de glicosaminoglicanos. La mayoría se atribuyó a que el plasma podía contener las enzimas que eran deficientes en los pacientes; o bien, a un efecto

coloidosmótico que aumentaba la excreción de mucopolisacáridos por la orina. Fue entonces que se decidió usar el sustituto pensando en que los efectos alérgicos pudieran ser evadidos. Sus resultados son muy cuestionables, pero al menos hay un alivio de el aspecto general de los pacientes con MPS I-H, I-S, II y III. (15)

En relación al tratamiento de la MPS VI se han desarrollado dos técnicas:

- El trasplante de médula ósea. Y,
- La potencialización de la actividad residual de la Arylsulfatasa B a través de la asociación de subunidades con compuestos sulfhidrilados.

El trasplante de médula ósea ha probado ser un tratamiento que mejora grandemente las condiciones generales del individuo afectado al revertir la opacidad corneal, devolver cierta movilidad al cuello y suavizar los rasgos faciales. Esta técnica fue totalmente desarrollada en los gatos y se espera que dentro de poco sea utilizada en los humanos. Sin embargo la técnica tiene sus aspectos negativos, como son: debe buscarse un donador sano compatible, deben someterse tanto donador como receptor a radiación, mantenerse en medio estéril controlado y por último, la inducción anestésica es muy difícil en los pacientes con MPS. Lo que se busca con este método es que se generen células de la serie hemática blanca capaces de degradar los acúmulos de mucopolisacáridos, mejorando la condición general del paciente. Al no saberse ciertamente si los gatos padecen de retraso mental, es cuestionable si en los humanos este aspecto pudiera mejorarse con el uso de la técnica apuntada. (7,8)

Con respecto al uso de compuestos sulfhidrilados para la terapéutica de la MPS VI, la Dra. Vine y cols. observaron in vitro que el defecto de la arylsulfatasa B, al menos en los felinos, era que siendo una enzima dimerica, esta se producía pero no se dimerizaba por error en el punto de unión. Añadieron entonces a un cultivo de fibroblastos afectados Dithiotreitol y encontraron que las subunidades de la enzima se unían y daban lugar a la forma activa, reduciendo los depósitos de glicosaminoglicanos. Estos resultados los motivaron a realizar entonces el ensayo in vivo; pero los resultados fueron transitorios. Con esto, decidieron utilizar cisteamina, otro compuesto sulfhidrilado, obteniendo como resultado una activación más permanente de la enzima y degradación de hasta 35% de los mucopolisacáridos acumulados. Como se puede ver, al menos para la MPS VI felina, existe un tratamiento que reduce los efectos nocivos de la acumulación de glicosaminoglicanos. Falta dilucidar si este tratamiento sea efectivo en los humanos. (31)

DISCUSION

En este trabajo se plantea la necesidad para los Médicos Veterinarios del país, de conocer las formas de presentación de la mucopolisacaridosis ya que la misma nunca se ha diagnosticado en el país. Esto puede interpretarse de dos formas: 1) Que se tenga un completo desconocimiento del padecimiento y su forma de diagnóstico, y; 2) Que la población felina nacional no tenga en su genoma, el gen recesivo causante de alguno de los dos síndromes, lo que es poco probable dado que el comercio con E.U.A. de especies domésticas es considerable, y los Médicos Veterinarios de ese país la han diagnosticado.

Por otra parte, resulta necesario iniciar una línea de investigación de la mucopolisacaridosis felina ya que esta puede trasladarse a la presentación en los humanos, y así ampliar el conocimiento etiológico, patogénico, diagnóstico y terapéutico del padecimiento.

Si consideramos que los objetivos éticos del M.V.Z. son: aliviar el dolor animal, investigar todo lo referente a los padecimientos de los mismos y ayudar, en la medida de lo posible, al bienestar de los humanos; es claro que el estudio de las mucopolisacaridosis felinas cubre todos estos objetivos.

La MPS. es reconocida en los humanos desde principios de siglo, identificándose hasta el momento doce subclasificaciones o síndromes. En los felinos se han reconocido dos entidades muy similares a la MPS I Y VI de los humanos, con estudios que datan

de 12 años a la fecha. Se ha propuesto y demostrado que las MPS felinas son modelos animales de sus contrapartes humanas y que es necesario conocerlas para cooperar con los Médicos cirujanos a una mejor comprensión del padecimiento en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.

Para que los M.V.Z. del país puedan realizar investigaciones sobre esta enfermedad, el Dr. Haskins y el Dr. Shull ponen a disposición de quien lo solicite, animales criados en colonias en que se ha conservado el gen recesivo causante de los síndromes. Para más amplia información refiérase a la literatura citada de este trabajo. (13,28)

Según la revisión bibliográfica del material investigado, no existe evidencia de que se haya escrito en México sobre el tema. Es por lo tanto muy importante, seguir estudiando e investigando sobre las Mucopolisacaridosis Felinas.

LITERATURA CITADA

- 1.- BRETON, L., GUERIN, P. and MORIN, M.: A case of Mucopolysaccharidosis VI in a cat. *J. A. A. H. A.*, 19 (6): 891-896, 1984.
- 2.- CONSTANTOPOULOS, G., REES, S., BARRANGER, J. A. and BRADY, R. O.: Animal model of human disease. Suramin-Induced storage disease. Mucopolysaccharidosis. *Am. J. Path.*, 113 (2): 266-268, 1983.
- 3.- CONSTANTOPOULOS, G., SHULL, R. M., HASTINGS, N. E. and NEUFELD, E. F.: Neurochemical characterization of canine alpha-1-iduronidase deficiency disease (Model of human mucopolysaccharidosis I). *Jour. of Neurochem.*, 45 (4): 1213-1217, 1985.
- 4.- COWELL, K. R., JEZYK, P. F., HASKINS, M. E. and PATTERSON, D. F.: Mucopolysaccharidosis in a cat. *J. A. V. M. A.*, 169 (3): 334-339, 1976.
- 5.- FUJIBAYASHI, S., MINAMI, R., ISHIKAWA, Y., WAGATSUMA, K., NAKAO, T. & TSUGAWA, S.: Properties of alpha-1-iduronidase in cultured skin fibroblasts from alpha-1-iduronidase deficient patients. *Hum. Genet.*, 65 (3): 269-272, 1984.
- 6.- GAMBOA MARQUEO, J. D., FERNANDEZ HERRERA, E. y FELIX ACEVEDO, D.: Mucopolisaccharidosis. Aspectos clinicos y radiológicos. *Sal. Mod. Hosp. Inf.*, 33 (6): 1491-1503, 1976.
- 7.- GASPER, P. W., THRALL, M. A., WENGER, D. A., MACY, D. W., GILLETTE, E. L., KESEL, M. L. and HOOVER, E. A.: Installation of arylsulfatase B activity in a Mucopolysaccharidosis VI Siamese Cat by Bone Marrow Transplantation. *Vet. Cl. Path.*, 13 (1): 29, 1984.
- 8.- GASPER, P. W., THRALL, M. A., WENGER, D. A., MACY, D. W., HAM, L., DORNSIFE, R. E., McBILES, K., QUACKENBUSH, S. L., KESEL, M. L., GILLETTE, E. L. and HOOVER, E. A.: Correction of feline arylsulfatase B deficiency (mucopolysaccharidosis VI) by bone marrow transplantation. *Nature. U.K.*, 312 (5993): 467-469, 1984.
- 9.- HASKINS, M. E.: Feline mucopolysaccharidosis VI: A model of Maroteaux-Lamy Syndrome. *Dis. Abs. Intec.*, 38B (11): 5291, 1978.
- 10.- HASKINS, M. E., AGUIRRE, G. D., JEZYK, P. F., DESNICK, R. J. and PATTERSON, D. F.: The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis I. *Am. J. Path.*, 112 (1): 27-36, 1983.
- 11.- HASKINS, M. E., AGUIRRE, G. D., JEZYK, P. F. and PATTERSON, D. F.: The pathology of the feline model of mucopolysaccharidosis VI. *Am. J. Path.*, 101 (3): 657-674, 1980.
- 12.- HASKINS, M. E., BINGEL, S. A., NORTHINGTON, J. W., NEWTON, C. D., SANDE, R. D., JEZYK, P. F. and PATTERSON, D. F.: Spinal cord compression and hindlimb paresis in cats with mucopolysaccharidosis VI. *J. A. V. M. A.*, 182 (9): 983-985, 1983.

- 13.- HASKINS, M. E., JEZYK, P. F., DESNICK, R. J. and PATTERSON, D. F.: Animal model of human disease. Mucopolysaccharidosis VI Maroteaux-Lamy syndrome. Arylsulfatase B-deficient mucopolysaccharidosis in the Siamese cat. *Am. J. Path.*, 105 (2): 191-193, 1981.
- 14.- HASKINS, M. E. and McGRATH, J. T.: Meningiomas in young cats with mucopolysaccharidosis I. *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 42 (6): 664-670, 1983.
- 15.- HERNANDEZ, A., MORA, G., HERRERA, R., PERA AGUILAR, M. T., CANUN, S., CORTES, R., GUIZAR-VAZQUEZ, J. y ROSTENBERG, I.: Evaluation of the therapeutic effect of Dextran 70 in patients with mucopolysaccharidosis. *Rev. Invest. Clin.*, 29: 29-32, 1977.
- 16.- JEZYK, P. F., HASKINS, M. E. and PATTERSON, D. F.: Mucopolysaccharidosis in a cat with Arylsulfatase B deficiency: A model of Maroteaux-Lamy syndrome. *Science, U.S.A.*, 193 (4319): 834-836, 1977.
- 17.- JOLLY, R. D. and BLAKEMORE, W. F.: Inherited lysosomal storage diseases: An essay in comparative medicine. *Vet. Rec.*, 92: 391-400, 1973.
- 18.- KING, D. H., JONES, R. M. and BARNETT, M. B.: Anaesthetic considerations in the mucopolysaccharidosis. *Anaesthesia*, 37: 126-131, 1984.
- 19.- KLEIJER, W. J., van DIGGELEN, G. P., JANSE, H. C., GULJAARD, H., DUMEZ, Y. and BOUE, J.: First trimester diagnosis of hunter syndrome on chorionic villi. *Lancet*, 2 (8400): 472, 1984.
- 20.- KLEIJER, W. J., HUIJMANS, J. G. M., BLOM, W., GORSKA, D., KUBALSKA, J., WALASEK, M. and ZAREMBA, J.: Prenatal diagnosis of Sanfilippo disease type B. *Hum. Genet.*, 66: 287-288, 1984.
- 21.- LANGWEILLER, M., HASKINS, M. E., and JEZYK, P. F.: Mucopolysaccharidosis in a litter of cats. *J.A.A.H.S.*, 14 (6): 742-751, 1978.
- 22.- LYKKEJUND, C., SONDERGAARD, F., THERKELSEN, A. J., TONNESEN, T., RASMUSSEN, V., MIKKELSEN, M., GUTTLER, F. and NYLAND, M. H.: Feasibility of first trimester prenatal diagnosis of hunter syndrome. *Lancet*, 2 (8359): 1147, 1983.
- 23.- McGOVERN, M. M.: Biochemical genetic studies of the feline model of human mucopolysaccharidosis VI, Maroteaux-Lamy disease. *Dis. Abs. Int.*, 43 (5): 1366-1377, 1982.
- 24.- PETRUSHCKA, L., MACHILL, G., WEHNERT, M., SEIDLITS, G. and KNAPP, A.: Reliability of the Tonnesen technique for the identification of Hunter carriers. *Hum. Genet.*, 64: 404-406, 1983.
- 25.- SCHUCHMAN, E. H.: Biochemical and somatic cell genetic studies of human and feline mucopolysaccharidosis I. *Dis. Abs. Int.*, 44 (2): 409, 1983.
- 26.- SHULL, R. M., GAYMAN HELLMAN, R., SPELLACY, E., CONSTANTOPOULOS, G., MUNGER, R. J. and NEUFELD, E. F.: Morphologic and biochemical studies of Canine mucopolysaccharidosis I. *Am. J. Path.*, 114 (3): 487-495, 1984.

- 27.- SHULL, R. M. and HASTINGS, N. E.: Fluorometric assay of alfa-1-iduronidase in serum for detection of affected and carrier animals in a canine model of mucopolysaccharidosis I. *Cl. Chem.*, 31 (6): 826-827, 1985.
- 28.- SHULL, R. M., MUNGER, R. J., SPELLACY, E., HALL, C. W., CONSTANTOPOULOS, G. and NEUFELD, E. F.: Animal model of human disease. Canine alfa-1-iduronidase deficiency. A model of mucopolysaccharidosis I. *Am. J. Path.*, 109 (2): 244-248, 1982.
- 29.- TONNESEN, T.: The use of fructose 1-phosphate to detect Hunter heterozygotes in fibroblast cultures from high-risk carriers. *Hum. Genet.*, 66 (2-3): 212-216, 1984.
- 30.- TONNESEN, T., GUTTLER, F. and LYKKE LUND, C.: Reliability of the use of fructose 1-phosphate to detect Hunter cells in fibroblast-cultures of obligate carriers of the Hunter syndrome. *Hum. Genet.*, 64: 371-375, 1983.
- 31.- VINE, D. T., MCGOVERN, M. M., SCHUCHMAN, E. H., HASKINS, M. E. and DESNICK, R. J.: Enhancement of residual arylsulfatase B activity in feline mucopolysaccharidosis VI by thiol-induced subunit association. *J. Clin. Invest.*, 69 (2): 294-302, 1982.
- 32.- YOUNG, I. D. and HARPER, P. S.: The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: A study based on 52 cases. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 25 (4): 481-489, 1984.
- 33.- ZLOTOROGA, J. and BACH, G.: Hunter's syndrome: Activity of iduronate sulfate sulfatase in the serum of pregnant heterozygotes. *Br. Eng. J. Med.*, 311 (5): 331-332, 1984.