



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL PEDIATRICO TACUBAYA

**MUCOPOLISACARIDOSIS**  
REVISION DE LA LITERATURA Y  
PRESENTACION DE UN CASO

**TESIS DE POSTGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL:  
TITULO DE ESPECIALISTA EN  
**PEDIATRÍA MÉDICA**  
P R E S E N T A :

DR. ARMANDO CERDA CHOPERENA

TUTOR Y ASESOR:  
DR. LUIS RAMIRO GARCIA LOPEZ

CIUDAD DE MEXICO

2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL PEDIATRICO TACUBAYA**

**MUCOPOLISACARIDOSIS**

**REVISIÓN DE LA LITERATURA Y**

**PRESENTACIÓN DE UN CASO**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL:**

**TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR. ARMANDO CERDA CHOPERENA**

**TUTOR Y ASESOR:**

**DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ**



**Ciudad de México**

**2022**

**A DIOS:  
POR SU INFINITO AMOR**

## INDICE

HISTORIA .....	1
DEFINICION .....	4
BIOQUIMICA .....	5
CLASIFICACION .....	12
INCIDENCIA .....	16
MANIFESTACIONES CLINICAS GENERALES. ....	18
MPS. Tipo I .....	20
MPS. Tipo II .....	26
MPS. Tipo III .....	31
MPS. Tipo IV .....	33
MPS. Tipo VI .....	37
MPS. Tipo VII .....	39
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO. ....	40
DIAGNOSTICO PRENATAL .....	50
DIAGNOSTICO DE PORTADORES .....	50
DIAGNOSTICO CLINICO DIFERENCIAL. ....	51
TRATAMIENTO. ....	53
RESUMEN DEL CASO CLINICO. ....	57
CLASIFICACION DE NUESTRO CASO CLINICO. ....	63
FICHA BIBLIOGRAFICA. ....	71

# *MUCOPOLISACARIDOSIS*

## Revisión de la literatura y Presentación de un caso.

### **HISTORIA:**

Hunter Describió por primera vez un paciente con Mucopolisacàridos en 1917; posteriormente Hurler en 1919 describió dos casos más que se caracterizan por retraso mental, Morquio descubrió las Mucopolisacaridos (MPS) tipo IV en 1929 al encontrarla en una familia del Uruguay. Desde entonces ha sufrido cambios en su clasificación y en la actualidad se reconocen dos formas, cada una con su déficit específico así como diferentes tipos de gravedad. Cabe mencionar que la forma B, antes conocida como forma leve (actualmente se pueden reconocer diferentes grados de severidad de cada una de ellas) fue establecida en 1972 por O,Broen quien descubrió el déficit enzimático.

Branteer en 1952 utilizó por primera vez el término de MUCOPOLISACARIDOSIS para designar estos padecimientos y la delimitación de este grupo de enfermedades con base en las características clínicas, hallazgos radiológicos y bioquímica de los mucopolisacáridos urinarios, condujo a la famosa clasificación de 1966 de McKusick de MPS. I al VI. Durante los seis años siguientes, una serie excitante de investigaciones en los laboratorios de Neufeld y colaboradores condujo a los descubrimientos que los fibroblastos de pacientes con estos trastornos, muestran en cultivo anomalías de almacenamiento, que los fibroblastos de pacientes genéticamente diferentes pueden “corregirse” en forma cruzada unos a los otros en cultivo, y que esta corrección cruzada se debe a la secreción y recaptación de enzimas lisosomales por las líneas celulares de fibroblastos complementarios cada una de las cuales podía secretar la enzima que era faltante en la otra línea celular y captar el “factor de corrección” que era deficiente.

Estos estudios complementarios sirvieron durante casi diez años como medio para establecer el diagnóstico clínico, para la segregación de la enfermedad en grupos complementarios (por ejemplo; segregación de los síndromes de Hurler y Scheie en un grupo y separación del síndrome de San-Filippo en varios subgrupos) y también orientó la purificación de los factores

de corrección, cada uno de los cuales a la postre se identificó como una enzima específica de degradación de mucopolisacáridos. Si bien son aun útiles en ciertas situaciones, los estudios complementarios han sido sustituidos en gran medida por estudios directos de las enzimas que son deficientes en cada uno de estos trastornos.

En la MPS tipo IV. La deficiencia enzimática fue descubierta en 1975 por Beratis y en estudios posteriores se han encontrado cuerpos de inclusión celular, principalmente en los leucocitos, denominados cuerpos de Reilly; Aunque en la actualidad se sabe que estos cuerpos de inclusión pueden encontrarse en todas las MPS (1,2).

Fue usado el término de disostosis múltiple para los grupos con carácter distintivo radiológico colectivo de un número específico de desórdenes metabólicos en donde se incluye la Mucopolisacaridosis, mucopolipidosis, mannosidosis, fucosidosis y otras severas y raras condiciones patológicas (3).

## DEFINICION:

Las MPS forman a un grupo de enfermedades hereditarias que resultan de los errores innatos del metabolismo en la degradación de ciertos carbohidratos ácidos complejos y que pertenecen al grupo de enfermedades conocidas como enfermedades de acúmulo lisosomal (4). Existen diferentes tipos y en cada una de ellas hay una deficiencia específica en alguna enzima hidrolasa ácida lisosomal que impide una degradación adecuada de macromoléculas tales como glicosaminoglicanos (GaGs) normalmente presentes en el tejido conectivo. Estas macromoléculas al no ser degradadas, se acumulan en los lisosomas (5), produciendo aumento en la excreción urinaria de mucopolisacáridos así como alteraciones patológicas en la función celular y lesiones degenerativas que pueden causar la muerte del individuo a temprana edad (5).

## BIOQUIMICA

Los carbohidratos que contienen mas de diez unidades de glucosa se denominan polisacàridos, dividiéndose en homólogos y heteròlogos o heteropolisacàridos. Los polímeros constituidos por dos o más monosacàridos son sustancias de distribución muy amplia y de gran importancia biológica.

Se trata de carbohidratos de gran complejidad en cuya composición predominan los monosacàridos derivados y habitualmente están asociados a lípidos y proteínas, se les denomina lipopolisacàridos y cuando la unión se hace a proteínas se obtienen los proteoglicanos, si la molécula tiene mayor cantidad de carbohidratos que de proteínas y glicoproteinas cuando ocurre lo contrario, además que en las glicoproteinas los carbohidratos pueden estar tanto en forma de polisacàridos como de oligosacàridos .

La importancia biológica de los heteropolisacàridos debe considerarse en relación con los complejos moleculares que generan por su asociación con otras moléculas. Entre las funciones de esas moléculas complejas destacan la estructura, la adhesividad y reconocimiento entre las cèluas, la inmunològica y la de comunicación, tanto con células adyacentes, como con células distantes através de receptores del tipo hormonal.

Monosacàridos integrantes de heteropolisacàridos y glicoproteinas:

En el cuadro 1 se incluyen los monosacàridos encontrados con mayor frecuencia en los heteropolisacàridos y los oligosacàridos de las glicoproteinas (6-7).

Cuadro 1. Componentes de algunos mucopolisacàridos àcidos importantes.

Polisacàrido	componentes	localización
Acido hialurònico	Acido Glucorònico,N-acetil -D-glucosamina.	líquido sinovial
Condroitin	Acido Glucorònico,N-acetil -D-Galactosamina	cornea
Condroitin 4-sulfato	Ac.Glucorònico,N-acetil-D- Galactosamina 4 sulfato.	cartilago
Heparina	Glucosamina 6-Sulfato,Ac. Glucorònico 2-sulfato,Ac. idurònico	pulmón

## Mucopolisacàridos Àcidos

Se trata de proteoglicanos compuestos por heteropolisacàridos, que muestran consistencia mucoide y en los cuales por lo menos una de sus unidades repetitivas en un àcido, como al carboxilo de un monosacàrido derivado, àcido glucorònico por ejemplo; o algùn àcido sulfùrico o el acético en una uniòn ester con alguno de los radicales OH de los monosacàridos integrantes. Otra característica de estos heteropolisacàridos es que el otro monosacàrido que lo forma està representado por un aminoazucar. La uniòn de los heteropolisacàridos a la proteïna es covalente, establecida a menudo con el grupo alcohol del aminoácido serina .

Entre los MPS importantes en Medicina y que contienen àcido acético se encuentra el àcido hialurònico, formado por una unidad de repetición periódica de tipo disacàrido, que comprende N-Acetil glucosamina y àcido glucorònico, unidos por un enlace en posiciòn 1,3; forma la sustancia fundamental del tejido conjuntivo, y de manera especial se encuentran los humores vítreo y acuoso, el líquido sinovial , el cordón umbilical (gelatina de Wharton) y el líquido pleural.

El àcido hialurònico en soluciòn es muy viscoso, y esto parece ayudar a la lubricaciòn de las estructuras en las que se encuentra. Se le reconoce como un

cemento que establece barreras tisulares con propiedades tales que deja pasar a las sustancias metabólicamente activas y se opone, por ejemplo, al paso de bacterias; estas cuando están provistas de enzimas del tipo de la hialuronidasa, llamadas también factores de difusión, permiten que el ácido hialurónico se separe de las proteínas que lo acompañan, que disminuya su viscosidad al ser despolimerizado y que inclusive se degrade en sus componentes, con lo que deja de actuar como barrera y permite la invasión mas fácilmente . Algo parecido sucede con el espermatozoide que tiene hialuronidasa, la cual disgrega el cemento polimerizado presente en la membrana del óvulo femenino y de esta manera logra el acceso al interior.

Condroitin Sulfato: Presentes en los cartilagos, tendones, estructuras valvulares, pared de vasos sanguíneos y saliba y que contienen unidades alternas de ácido glucorónico y de N-acetilgalactosamina y ácido sulfúrico.

Queratán sulfato. Polímero que se encuentra formado por B-D-Galactosamina y N-acetil-D-Glucosamina-6-sulfato. Encontrándose en la cornea y los discos intervertebrales.

Dermatán Sulfato : compuesto por unidades alternas de alfa -L-Iduronato y L-N-acetil-D-Galactosamina-4-Sulfato, un constituyente extracelular del tejido conectivo.

Normalmente los MPS son degradados por endoglucosidasas, exoglucosidasas y sulfatasas. Estas hidrolasas lisosomales, junto con las proteasas, conducen a la degradación paulatina de las macromoléculas dentro de los lisosomas. Las mutaciones genéticas, que producen la pérdida de la actividad enzimática de algunas de las hidrolasas específicas, afectan a dicha degradación y dan lugar al acúmulo de los residuos de mucopolisacáridos no degradados en los lisosomas. Los lisosomas distendidos alteran la arquitectura celular de todos los tejidos y órganos, interfiriendo con la función celular. Con esta degradación incompleta, resulta una excreción urinaria de mucopolisacáridos parcialmente degradados .

Al incrementarse los depósitos de MPS en diferentes tejidos deterioran progresivamente la función de este. Así como es usada la microscopia electrónica para observar la acumulación de glicosaminoglicanos en muchos tejidos como en el tejido hepático en el que se observa dilatación hepatocelular por rarefacción de el citoplasma vacuolado y como es el caso del SNC en que los cuerpos de inclusión llamados cuerpos de zebra observados en cerebros de animales de experimentación y en pacientes con gran deterioro mental demostrando así que a mayor depósito de MPS. Es mayor el deterioro por daño tisular. (Fig. 1 )

Estos heteropolimeros se sintetizan enzimáticamente por la adición sucesiva de los monosacáridos componentes. Una falla en la enzima responsable de la adición de uno de los monómeros es reflejada por una deficiencia en la síntesis del polímero y se acompaña de la aparición de estas raras enfermedades hereditarias.

De igual manera es usada la microscopia electrónica para observar la acumulación de glicosaminoglicanos (GaGs). En muchos tejidos como en el tejido hepatocelular en el que se observa dilatación de estos mismos con rarefacción del citoplasma vacuolado, así como la microscopia electrónica ha aportado los medios para diferenciar los diferentes tipos y subtipos de MPS acorde a la nueva clasificación de Mc Kusick y Neufeld de 1983 (8-9).



Figura 1.

Panel superior: presencia de **vacuolas** en tejido hepático en paciente con **HURLER**

Panel inferior: inclusión de **cuerpos de zebra** en tejido cerebral de paciente con **HUNTER**

## CLASIFICACION

En el cuadro II se puede observar la clasificación y las características clínicas de cada subtipo de MPS.

MUCOPOLISACARIDOSIS ( Enfermedades por almacenamiento MPS I al VII)				
Abreviatura	Epónimo	deficiencia enzimática	Producto principal De almacenamiento	Características clínicas.
MPS I-H	HURLER	Alfa-L-Iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato	Inicio de los 6-12 meses, rasgos burdos, rinorrea, res Respiración con gruñido, o- Pacidad corneal, cardiopatía Visceromegalia, enanismo, di- sostosis múltiple, retraso - mental progresivo después del 1er. Año ; muerte a los 5 -10 años.
MPS I-S (antes MPS V)	Scheie	Alfa-L-Iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato	Inicio a los 5-15 años, opaci- dad corneal, articulaciones ri- gidas, mano en garra, genu- Valgum, disostosis múltiple , Valvulopatía aórtica; sin em- bargo, estatura normal, inteli- gencia normal, y superviven- cia duradera (es difícil de dife- renciar en la clínica de MPS - VI leve)

MPS 1H/S	Hurler-Scheie	Alfa-L-Iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato	Inicio a los 2-4 años, todos los hallazgos de MPS-H pero progresión más leve y lenta, y su pervivencia hasta el 3er. Decenio de vida. Fenotipo intermedio 1H y 1S.
MPS II, Grave.	Forma grave De Hunter.	Sulfo-Iduronato-Sulfatasa.	Dermatan sulfato Heparán sulfato	inicio a los 2-4 años, corneas Disostosis múltiple, organomegalia, sordera, todas las demás características de MPS 1-H, pero más leve; el Retrazo mental progresa a un grado profundo; muerte a los 10-15 años.
MPS II, Leve.	Forma leve De Hunter	Sulfo-Iduronato Sulfatasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato	Inicio en el primer decenio, estatura corta, corneas transparentes, rigidez articular, disostosis múltiple, visceromegalia, cardiopatía, atrapamientos nerviosos, inteligencia normal ó casi normal; supervivencia hasta los 30-60 años, según la afección cardíaca.
MPS III-A	Sanfilippo, Tipo A.	Heparán -N-Sulfatasa	Heparán Sulfato	Inicio a los 2-6 años, cabeza grande, estatura normal; características tipo Hurler, di-

				Sostosis múltiple, hepatomegalia, todas leves, el retraso mental es rápidamente progresivo, y grave; muerte al final de la pubertad. Hiperactividad e irsutismo.
MPS III-B	Sanfilippo Tipo B.	N-Acetil-Alfa-D-Glucosaminidasa.	Heparán Sulfato	Fenotipo similar a III-A.
MPS III-C	Sanfilippo Tipo C.	Acetil CoA: Alfa glucosaminidasa. N-Acetiltransferasa.	Heparán Sulfato	Fenotipo similar a III-A.
MPS III-D	Sanfilippo Tipo D.	N-Acetilglucosaminidasa-6-Sulfatasa.	Heparán Sulfato	Fenotipo similar a III-A.
MPS IV-A	Morquio Forma clásica	N-Acetilgalactosaminidasa-6-Sulfatasa	Queratán sulfato Condroitin Sulfato	Facies característica, enanismo por tronco corto, tórax de Formado, opacidad corneal, deficiencia auditiva, valvulopatía aórtica, nuca inestable por hipoplasia de odontoides sección de médula espinal inteligencia normal; la muerte suele ocurrir en el tercer decenio de vida por problemas cardiorespiratorios.
MPS IV-B	Morquio B	Beta-Galactosidasa	Keratán sulfato	Estatura corta opacidad corneal, disostosis múltiple leve prominencia de la parte inferior de la cara, tórax en quilla deformidad de la cadera, inteligencia normal.

MPS V	En desuso.			
MPS VI	Maroteaux-Lamy	N-Acetilgalactosamina 4-Sulfatasa (Añil sulfatasa B)	Dermatán Sulfato	Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal, supervivencia hasta la adolescencia en formas severas. Se observan varias formas - De gravedad.
MPS VII	Sly	Beta-Glucuronidasa	Dermatan Sulfato Heparán Sulfato Condroitin 4-6-Sulfato	Inicio a los 1-2 años, características leves a moderadas tipo Hurler, disostosis múltiple - Ple, tórax en quilla, visceromegalia, soplos cardíacos, estatura corta, retraso mental moderado, trastorno lentamente progresivo después de la lactancia ; notables oclusiones en granulocitos ; existen formas mas leves . Existe Hidrops fetal y for - Mas neonatales.
MPS VIII	No más en uso.			

## INCIDENCIA

Los datos son muy variables de esta patología que varía según la raza y el estudio analizado en términos generales la frecuencia para todas las MPS es una por cada 16,000 a 30,000 nacidos vivos. Por ejemplo la incidencia de MPS tipo II; ligada al cromosoma X fue de uno por 18,000 recién nacidos vivos en la Columbia Británica, 1 por 132,000 en Gran Bretaña y 1 por 36,000 en Israel que es la más frecuente entre la población Judía (10).

En Nueva Zelanda es relativamente alta la incidencia, 1 por 24,000 recién nacidos; un estudio especial de 73 pacientes estudiados, 36 fueron de MPS tipo III A; 23 MPS tipo III B; y 14 MPS tipo III C; En Gran Bretaña de un estudio realizado los Pacientes con MPS tipo III, 29 estudiados, 28 fueron tipo III A; en Grecia 10 de 11 casos fueron MPS tipo III B.

El síndrome de Maroteaux Lamy MPS tipo VI; tuvo una incidencia en Columbia Británica de 1 por 216,000; El síndrome de Sly tipo VII; es extremadamente raro, solo existen en la literatura reportados una docena de casos.

La frecuencia para cada tipo de MPS también es variable en la población francocanadiense; la MPS tipo III A. (Sanfilippo) es el tipo más frecuente.

En el INP (México ) Una revisión de 1977 a 1987 existieron un total de 16 pacientes y la MPS Tipo II (Hunter) fuè la forma más frecuente con un total de seis casos(1).

El patròn de hereñcia de todas la MPS es Autosòmico recesivo excepto en el síndrome de Hunter y que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X (9). En cuanto al sexo , existe franco predominio del sexo masculino, la edad del inicio de las manifestaciones y presentaciòn completa de cada uno de estos padecimientos es variable.

En el cuadro III se encuentra la edad de inicio más frecuente informada en la literatura.

Cuadro III. EDAD DE INICIO DE LAS MANIFESTACIONES EN LAS MPS.	
HURLER	6 m a 24 m.
SCHEIE	5 m a 12 m.
HURLER/SCHEIE	3 a. - 8 años
HUNTER A	6 a - 12 años.
HUNTER B	2 a - 4 años
SANFILIPPO	2 a - 3 años Continua.
MORQUIO	12 m a 18 meses .
MAROTEAUX LAMY	3 a - 4 años.
SLY	Primeras semanas de Vida.

Loredo Abdalà.

## MANIFESTACIONES CLÌNICAS GENERALES

Las manifestaciones clínicas son variables en cada tipo de MPS la evolución clínica es progresiva por lo que es importante tener al paciente en observación frecuente para detectar en forma pronta cualquier signo de disfunción orgánica o funcional.

Fenotípicamente al paciente se le observa con fascies grotesca o gargòlica (vease figura 2) , hirsutismo, alteraciones oculares (opacidad corneal, hipertelorismo, glaucoma, retinitis pigmentaria con degeneración retiniana progresiva y segura) alteraciones auditivas (infecciones frecuentes del oído medio(11), sordera neurosensorial conductiva o mixta), alteraciones respiratorias (Infecciones repetitivas de las vías respiratorias altas y bajas, hipertrofia adenoidea, deformidad torácica e infiltración del mucopolisacàrido.

Alteración cardíaca,( daños valvulares como insuficiencia o estenosis aòrtica, cor-pulmonare crònico, insuficiencia cardíaca, angina de pecho y arterioesclerosis por depòsito de MPS e incluso se han reportado casos con aneurisma aòrtico asociado a MPS (12).

Alteración abdominal : Hernia umbilical, inguinal o ambas hepato y esplenomegalia(13-14).

Alteraciones de SNC: (Hidrocefalia comunicante, paquimeningitis, mielopatias, deterioro mental progresivo, trastorno de conducta y atrofia cortical.

Alteraciones Esqueléticas: Rigidez y contractura articulares, mano en garra, síndrome del tunel Carpiano, talla baja, subluxación atlanto axial, deformidad en " J " de la silla Turca y diferentes grados de disostosis múltiple como costillas ovoideas, aumento del espacio intercostal, displasia vertebral, xifosis, escoliosis, hipoplasia acetabular, hipoplasia de hiliaco, diafisis cortas, irregularidades metafisiarias e hipoplasia de odontoides(13-14); existiendo siempre en forma inicial cambios cribiformes y del cuerpo cayoso (c 15).

## Mucopolisacaridosis tipo I

### Deficiencia de Alfa-L-Iduronidasa.

En este grupo se comprenden tres entidades clínicas:

- a) Síndrome de Hurler
- b) Síndrome de Scheie
- c) Complejo Hurler/Scheie

Esta deficiencia enzimática aunque es la misma para estas entidades, la Variedad en la expresión clínica es debida al grado de mutación alélica del gen que corresponde a la enzima, haciendo su diferenciación sólo de criterios clínicos, dado que al momento no existe diferencia bioquímica en los procesos rutinarios de diagnóstico en México.

Fenotípicamente se observa a los síndromes Hurler y Scheie como dos entidades clínicas en el espectro y el complejo Hurler/Scheie representa el fenotipo intermedio entre estas dos expresiones clínicas.

#### a) Síndrome de Hurler MPS I H.

Si bien está considerado el prototipo de las descripciones de mucopolisacaridos no es representativo para todos los subtipos de MPS. Sólo en casos más severos del espectro de las manifestaciones clínicas (figura 2)



Figura 2.- Prototipo de paciente con MPS síndrome de HURLER.

es una serie de desórdenes progresivos y múltiples de tejidos y órganos involucrados que conllevan a una muerte muy temprana, usualmente alrededor de los 10 años, es común la aparición de hernia inguinal y/o umbilical, el diagnóstico se da comúnmente entre los 6 y 24 meses de edad en

que aparecen los datos clínicos, iniciándose con alteraciones esqueléticas graves; Desaceleración en el crecimiento entre los 6 y los 18 meses con una máxima estatura reportada de 110 cm. El deterioro mental usualmente aparece entre los 12 y 24 meses de edad manifestándose por completo el síndrome alrededor de los dos años de edad con facies gargolosa, escafocefalia debida a un cierre prematuro de las suturas craneanas, aparición en todos los casos de macroglosia, opacidad corneal e infecciones frecuentes de oído medio y del tracto respiratorio así como persistencia copiosa de descarga nasal y abundantes secreciones, glaucoma, hidrocefalia comunicante asociada a incremento en la presión intracraneana ligada esta al consecuente deterioro neurológico.

El abdomen es prominente por la hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple grave, ocasionando xifosis a nivel tóracolumbar, deformidad en "J" de la silla turca, coxa valga, clavículas cortas, alteraciones vertebrales, alargamiento diafisario, la pelvis y la cavidad acetabular se encuentran hipodesarrolladas, rigidez en general de las articulaciones. Una producción aumentada y depósito del mucopolisacárido limitan la movilidad del pequeño.

Los depósitos acumulados de MPS en el sistema nervioso central ocasionan una paquimeningitis e hidrocefalia comunicante (3,13), así como alteraciones vasculares en la capa media a íntima favoreciendo una pseudoartrosis que a

nivel coronario produce disfunción de estas complicaciones cardiacas que junto con las infecciones respiratorias son la causa mas común de deceso del paciente (16)

b)Mucopolisacaridosis I S (Síndrome de Scheie.)

En esta malformación lo mas característico son la rigidez articular, alteraciones en la válvula aòrtica y daño corneal severo. De este síndrome los rasgos faciales son característicamente toscos aunque no tan críticos como en el síndrome de Hurler; estos pacientes conservan su inteligencia y estatura.

(figura 3).

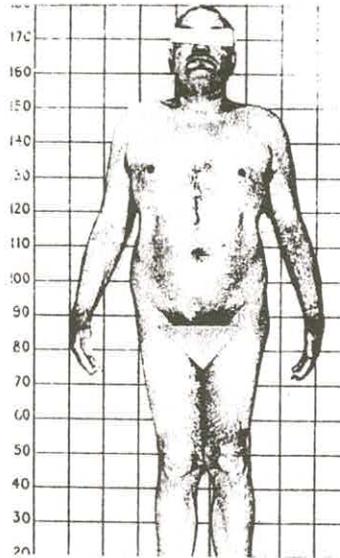


Figura 3.- Paciente con síndrome de Scheie

Oftalmológicamente, es común la opacidad corneal y glaucoma que conllevan en la mayoría de estos pacientes a una ceguera total. Hay rigidez y deformidad articular metacarpofalángicas "mano en garra" y con frecuencia la asociación del síndrome del túnel carpiano, limitando aun más la movilidad de la extremidad, existe rigidez dolorosa de los pies.

Las manifestaciones clínicas inician alrededor de los cinco años de vida manifestándose en su totalidad entre los diez y veinte años, hay acumulación de MPS en las válvulas aórticas así como en las cuerdas tendinosas manifestándose como insuficiencia, estenosis o doble lesión, las deformaciones esqueléticas son múltiples acompañándose de fracturas patológicas en huesos largos, pié cavo y genu valgo.

Es muy común en este síndrome las apneas durante el sueño, regurgitaciones, mal manejo de secreciones lo que en gran porcentaje de estos pacientes les es practicada la traqueostomía; Disminuyendo con ello la morvimortalidad, también se ha observado paquimeningitis cervical resultando en una mielopatía así como algunos casos de sordera, la sobrevida puede llegar a la vejez.

c)Mucopolisacaridosis (MPS) I H/S Complejo Hurler/ Scheie.

En este complejo se observa la descripción clínica del fenotipo intermedio entre los síndromes Hurler y Scheie.

Está caracterizado por deterioro progresivo, talla baja, incluyendo disostosis múltiple, con variable o sin deterioro mental, (figura 4); opacidad corneal, rigidez articular, sordera y daño valvular; cursan con



Figura 4.Complejo  
Hurler-Scheie

micrognatia en la gran mayoría, paquimeningitis cervical, compresión del plexo cervical debido a acumulación de MPS en la dura. En este subtipo ocurre hidrocefalia comunicante aunque esta es poco común en pacientes con inteligencia normal. Los síntomas inician usualmente entre los tres y ocho años, mueren por problemas cardiacos y obstrucción de las vías aéreas superiores sin llegar a una vida adulta.

Se ha observado nuevas mutaciones genéticas que causan el síndrome Hurler/Scheie en familias chinas, observándose la mutación alélica.(17).

Mucopolisacaridosis tipo II. Síndrome de Hunter.

En este síndrome existen dos entidades clínicas o subtipos reconocidos:

- a) Forma II a ò Forma grave.
- b) Forma II b ò Forma leve.

Comparten la misma deficiencia enzimática, Iduronato sulfatasa que es necesaria para la degradación del heparán y dermatán sulfato y que se identifica la mutación del gen Iduronato-2-sulfatasa como responsable de la MPS II.

Hunter;(10-18) . En la forma severa del síndrome de Hunter aunque su afección neurológica y somática es un poco menos grave, las fascies y la sintomatología es similar al síndrome de Hurler excepto por la ausencia de opacidad corneal y de las demás MPS por ser la única que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X;(9).

En la forma leve ( forma II b.) existen algunos datos clínicos análogos con el síndrome de Scheie; Pero con tiempo prolongado de vida y mínimo o nulo deterioro del SNC; y la lenta progresión del deterioro somático.

a) Síndrome de Hunter MPS II a. (Forma grave).

Las fascies es gargòlica, estatura corta, hernia inguinal y umbilical en un porcentaje cercano al 80% de los casos, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, rigidez articular, xifosis tòracolumbar, infecciones recurrentes del oído medio (11), obstrucción de las vías aéreas con su consecuente infección. Estas manifestaciones se hacen evidentes entré los dos y cuatro años de edad. En las alteraciones oculares aunque la cornea se mantiene transparente; son la retinosis pigmentaria con degeneración progresiva de la retina, estrechamiento arteriolar y cierto grado de artrofia óptica con la subsecuente afección progresiva de la función visual, (Figura 5).



Figura 5.- Individuo con síndrome de Hunter severo

El deterioro del SNC se complica aun más por el desarrollo de hidrocefalia comunicante secundaria al aumento de la presión intracraneana después de los siete a diez años de edad(14). Puede existir diarrea crónica probablemente por disfunción de la mucosa debida a degeneración del sistema nevioso autónomo.

La muerte se presenta entre los diez y quince años de vida usualmente debida a enfermedades obstructivas de las vías aéreas así como falla

cardíaca por disfunción valvular, hipertrofia miocárdica, hipertensión pulmonar y estrechez coronaria; precedida por un mayor grado del deterioro neurológico(10).

b) Síndrome de Hunter MPS II b. (forma leve).

Esta forma se reconoce principalmente por conservación de la inteligencia y supervivencia dentro de la edad tardía adulta (5ª y 6ª década de la vida) reportándose un caso en la literatura de 87 años edad, aunque con el consecuente y obvio deterioro gradual de las manifestaciones clínicas. Se observa estatura corta y con daño corneal mínimo o ausente, las fascias es poco tosca, existe pérdida progresiva de la agudeza auditiva, rigidez articular, infecciones frecuentes de las vías respiratorias. Se ha considerado patognomónica para este subgrupo una mancha color marfil en la región interescapular (No necesariamente presente en el 100% de estos pacientes) (19). El síndrome del túnel carpiano es una complicación casi obligada. La rigidez articular es común con el consecuente resultado de disminución en su función. Puede existir discreta opacidad corneal detectada sólo por la exploración de cortes de luz por la lámpara.

su función. Puede existir discreta opacidad corneal detectada sólo por la exploración de cortes de luz por la lámpara.

Electroretinograficamente existen evidencias de disfunción de la retina así como papiledema en forma crónica sobre todo en pacientes en que cursan con algún grado de hipertensión intracraneana. No se observa hidrocefalia en pacientes con Hunter II b. La principal causa de muerte es la alteración cardiaca secundaria a causas isquémicas y/o valvulares y de obstrucción de las vías aéreas como puede ser estenosis subglòtica(10).

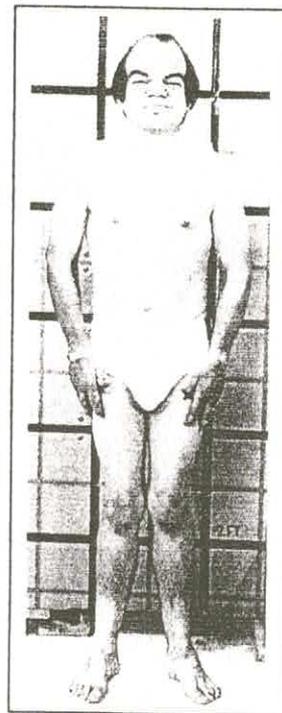


Figura 6. Sujeto con Síndrome de Hunter (leve). Tipo II B.

Mucopolisacaridosis tipo III. San Filippo.-

Deficiencia de: Heparàn -N-Sulfatasa (Subgrupos "A").

-N-Acetil-Alfa-D- Glucosaminidasa (Subgrupo "B").

-Acetil-Coenzima A. (Subgrupo "C").

-N-Acetil-Alfa-D-Glucosamina-6-Sulfatasa-(S.G.'D')

En los pacientes con este síndrome no existen diferencias clínicas como tal entré sí; Su división se basa a la deficiencia enzimática que existe en este grupo de pacientes; en base a esta diferencia bioquímica se subdividen en 4 subgrupos, aunque el MPS acumulado y excretado en la orina sea el mismo para todos, (Heparàn sulfato).

El síndrome de San Filippo es caracterizado por degeneración progresiva y severa del SNC. Con el consecuente retardo mental grave que inicia a partir de los dos o tres años de vida secundario a atrofia cortical cerebral.

Las manifestaciones físicas son de muy leves a moderadas en contraposición con el severo daño neurológico, característica clínica observada solo en este grupo de pacientes (Grupo III), en comparación con las otras MPS. En muchas ocasiones los rasgos faciales inician entré los dos y seis años en niños que aparentaban físicamente ser normales así como inicio de hiperactividad, agresividad, irsutismo, trastorno del sueño, hepatoesplenomegalia moderada, crisis convulsivas, tendencias de

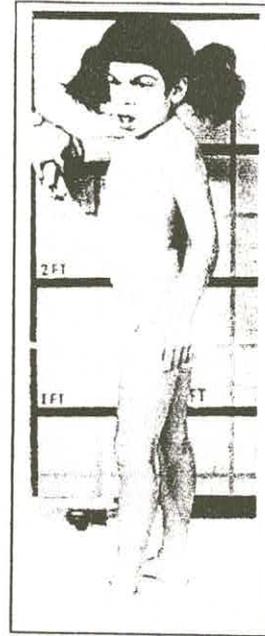
autoagresión, capacidad de retención muy disminuida, rigidez articular moderada, probable daño valvular aortico o mitral. ( Figura 7).

Es muy probable que sea la más frecuente de las MPS pero por otro lado es la menos diagnosticada, debido a los cambios somáticos mínimos observados en muchas ocasiones, y a las cantidades excretadas tan mínimas de MPS que dan muy frecuentemente falsos negativos en pruebas ordinarias de Diagnóstico.

La disostosis y cambios esqueléticos son mínimos, es usual observar estatura normal, son frecuentes los cuadros diarreicos, la afectación del oído puede ser importante, una vez iniciado el deterioro neurológico sobreviene una rápida involución de la adaptabilidad social llegando a ser incapacitante y requiriendo de observación y cuidados especiales.

Hay casos reportados en pacientes con Sd. De Sanfilippo III A. En donde alrededor de los seis y nueve años y medio de edad aparecen datos clínicos de pubertad precòz, de origen central con la prematura activación del eje hipotálamo-hipòfisis-gònadas . Encontrándose niveles altos de testosterona por la aparición de tumor gonadal funcional corroborándose con tomografía axial computarizada; Con las alteraciones típicas cerebrales esperadas en este síndrome , además del diagnóstico enzimático (20).

Figura 7. MPS Tipo III B.  
(Sanfilippo).



Mucopolisacaridosis tipo IV. Síndrome de Morquio.

Existen dos subgrupos de este síndrome:

El síndrome de Morquio es causado por defecto en la degradación de Keratàn Sulfato. Hay dos deficiencias enzimáticas resultando con el reconocimiento de dos subgrupos de síndrome de Morquio.

Síndrome de Morquio "Clásico" o tipo "A" MPS IV A.

Existen deficiencias de N-Acetylgalactosamine-6-Sulfatasa.

Síndrome de Morquio. MPS IV "B".

Deficiencia de Beta-Galactosidasa.

Es la única MPS (tipo IV) en donde se encuentra Keratàn Sulfato en la orina.

Anteriormente se clasificaban como Tipo A o clásica debido a que era más evidente la gravedad que en la tipo "B" o forma leve; pero actualmente se puede reconocer diferentes tipos de gravedad en cada una de ellas, por lo que su clasificación en dos subgrupos, es en base al punto de vista bioquímico.

Ambos tipos del síndrome de Morquio se caracterizan por tronco corto o falta de desarrollo, finos depósitos corneales, displacia espòndiloepifisiaria distinto al de otras MPS y preservación de la inteligencia. La predominancia o carácter distintivo clínico del síndrome de Morquio es todo lo relacionado a los cambios esqueléticos y efectos de deterioro del SNC.(Figura 8).

Los pacientes con MPS Tipo síndrome de Morquio en un principio parecen ser normales. Posteriormente aparece Genuvalgo, jifosis tòracolumbar, casi obligada y generalmente severa y en ocasiones con sus complicaciones neurológicas (21), retardo en el crecimiento del cuello y tórax que finalmente terminan siendo muy cortos, plastispondilia, hipoplasia de

odontoides, hiperlordosis, escoliosis, deformidades epifisiarias y de los huesos largos, ensanchamiento metafisiario y osteoporosis, hipermovilidad articular y de ligamentos. La inestabilidad de la hipoplasia de odontoides y el proceso de laxitud de los ligamentos pueden dar por resultado una subluxación atlanto-axial; complicación grave y amenazante para la vida, además de producir cuadriparecia (4-16-22).

Las manifestaciones extraarticulares son:

Opacidad corneal siendo esta de leve a moderada, hepatomegalia, lesiones valvulares y cardíacas como es insuficiencia aortica, hay formación de caries, hernias, hipoacusia progresiva, suele haber infecciones pulmonares así como problemas restrictivos en la segunda y tercera década de la vida, y en las formas leves puede llegar hasta 60 años.

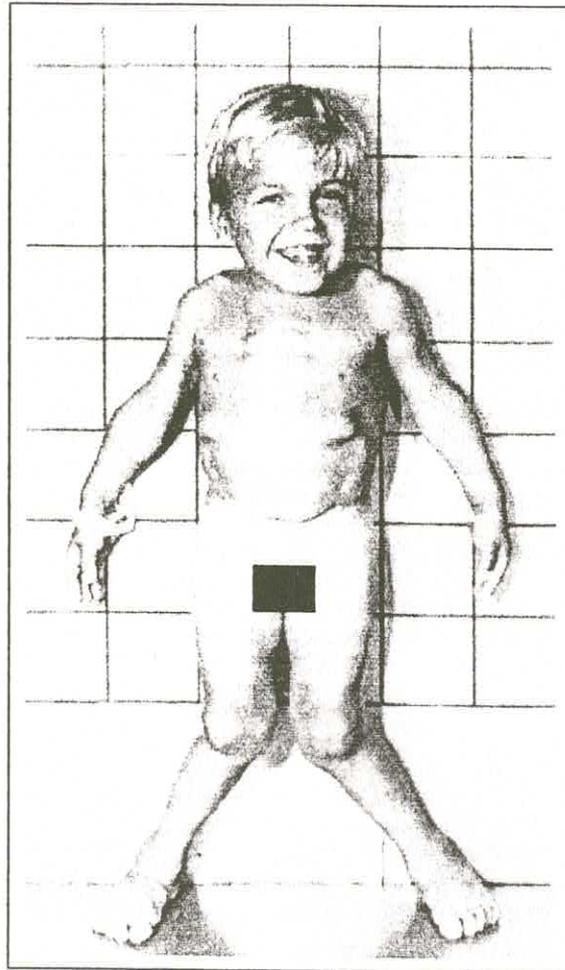


Figura 8 MPS IV Síndrome de Morquio

Mucopolisacaridos tipo V. Actualmente en desuso.

Mucopolisacaridos tipo VI.

(Síndrome de Maroteaux-Lamy) MPS. VI.

El síndrome de Maroteaux-Lamy fue establecido en 1963 por Maroteaux; es semejante al síndrome de Hurler pero con la conservación del desarrollo psicomotor dentro de parámetros normales. Su excreción urinaria es de dermatán sulfato, diferentes formas de presentación (clásico, moderado y leve) fueron reconocidas desde el inicio de la descripción de sus alteraciones, la deficiencia lisosomal enzimática es de Arilsulfatasa B y N Acetilgalactosamina-4-Sulfatasa.

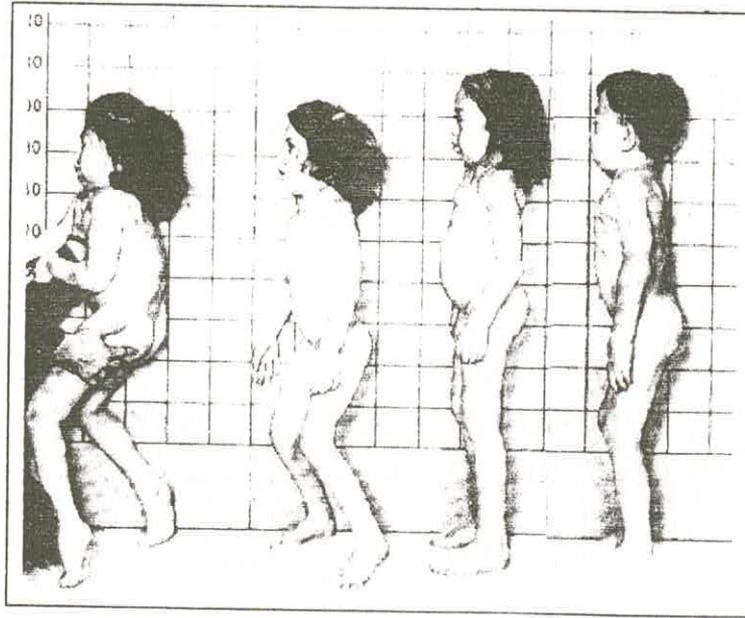
El desarrollo mental es usualmente normal aunque el deterioro físico y visual puede deteriorar o impedir el desarrollo psicomotor.

Las formas severas del síndrome de Maroteaux-Lamy es muy similar al síndrome de Hurler. como el ensanchamiento de la cara y cabeza, prominencia de pómulos y mandíbula, fascies tosca, hipertelorismo, depresión del puente nasal, macroglosia, deformidad en quilla del tórax, esta última muchas veces presente desde el nacimiento; hernia umbilical y/o inguinal, hepatoesplenomegalia, lordosis lumbar en diferentes grados, uno de los primeros signos detectados es la detención del crecimiento que afecta considerablemente la talla. Existe opacidad corneal muchas veces detectada

por examinaci3n armada que segun la gravedad de esta, evoluciona al empeoramiento en forma gradual. Existe restricci3n articular (rodilla, cadera, codo.) mano en garra, con la consecuente contractura de los dedos, s3ndrome del t3nel carpiano, insuficiencia aortica y mitral, cardiomiopatia falleciendo muchas veces por falla cardiaca alrededor de la segunda d3cada de la vida.

Radiol3gicamente tambi3n hay similitudes con el s3ndrome de Hurler con disostosis m3ltiple, las lesiones p3lvicas son particularmente severas, con hipoplasia acetabular, tambi3n se observa microcefalia, deformidad ovoidea de los cuerpos vertebrales as3 como hipoplasia de los cuerpos vertebrales L1 y

L2. Figura 9. S3ndrome de Maroteaux-Lamy MPS VI.



Mucopolisacaridosis tipo VII.

(Síndrome del SLY) MPS. Tipo VII.

Existe Deficiencia de beta-Glucoronidasa y presencia en la orina de Dermatan sulfato, heparan sulfato, Condroitin 4-,6-sulfatos. Fue al principio reconocida en pacientes con fenotipo similar a MPS IH o MPS II. Se reportan alrededor de 25 casos, fue descrito por primera vez por Sly en 1973. Su presentación es en edades tempranas (desde la segunda semana de vida) se observa en estos pacientes esternón prominente, hepatoesplenomegalia, hernia umbilical y/o inguinal, gifosis toracolumbar, marcada deformidad vertebral y deficiencia mental leve a moderada, microcefalia, fascies tosca, alteración morfológica en la silla turca. Se observan granulocitos con notable gránulos metacromáticos gruesos. Leve opacidad corneal, moderada a severa disostosis múltiple, tronco corto, clavículas pequeñas, cuerpos vertebrales ovoideos, hipoplasia de odontoides, episodios repetitivos de Neumonía durante el primer año de vida así como alteraciones cardiovasculares, estatura corta. Se han reportado manifestaciones en la edad neonatal de seis pacientes con deficiencia de Beta-Glucoronidasa con Hidrops Fetalis.

No existe seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

## DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Existen varios criterios para clasificar a las MPS.

- A) La identificación de los metabolitos que se acumulen intracelularmente y/o aquellos que son excretados en exceso en orina ha permitido agrupar genéricamente este tipo de enfermedades en Mucopolisacaridosis, gangliosidosis, mucopolisacaridosis etc.
- B) El estudio de las manifestaciones clínicas y radiológicas ha sido la base para agrupar a las MPS en seis tipos básicos; (MPS I al VII) .
- C) La caracterización de las enzimas que intervienen en el catabolismo lisosomal de macromoléculas y de los factores que las modulan, ha aportado una metodología que permite un diagnóstico preciso, así como las bases bioquímicas para explicar la heterogeneidad clínica de la mayoría de los grupos y subdividir algunas de estas(9-10).

En términos generales, el diagnóstico de las formas graves de este tipo de enfermedades degenerativas se sospecha con base en manifestaciones clínicas y radiológicas; (10) sin embargo, su confirmación, especialmente en las formas leves, de las juveniles atípicas y de las formas adultas, requiere el apoyo de pruebas de laboratorio, tales como la determinación

cuantitativa y cualitativa de substratos parcialmente degradados que son excretados en orina; la presencia de gránulos típicos en diferentes tipos celulares y principalmente la cuantificación de las enzimas específicas alteradas. Además, el análisis de las enzimas deficientes es indispensable para la detección de portadores y para el diagnóstico prenatal en aquellos casos en que hay antecedentes familiares. (c-13)

Existe el método de determinación glicosaminoglicanos excretados en orina.

1.- Prueba de tamiz para la determinación semicuantitativa de glicosaminoglicanos (GaGs) en orina. Los GaGs. Excretados en orina se determinan por el método semicuantitativo de Pennock modificado por valdivieso y Cols. Con solución amortiguadora de citrato de sodio en orina.

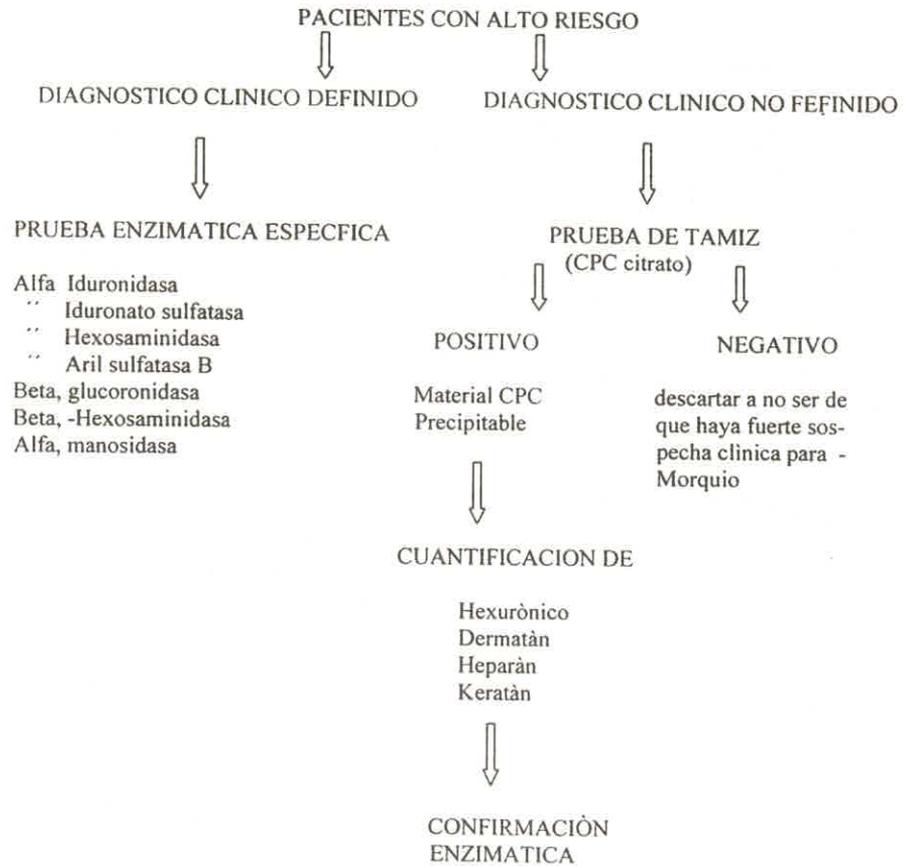
2.- Determinación cuantitativa de GaGs.

Los GaGs. Presentes en orina se aíslan por precipitación con cetilpiridina. La cantidad de ácidos hexurónico (Idurónico y Glucurónico) presentes en todos los GaGs; con excepción del keratán sulfato, se mide con carbazol-sulfúrico de acuerdo al método de Bitter y Muir. (23).

Todos los valores se expresan como Mg. De GaGs por gramo de creatinina presente en orina. La creatinina fuè determinada por el mètodo de Owen y Cols.

Criterios para la selecciòn y estudio de las muestras en el cuadro 4.

Estrategias para el diagnòstico de pacientes con una mucopolisacaridosis.



Se muestra el protocolo seguido para el estudio de muestras de pacientes con alto riesgo para una MPS. La actividad de la enzima presumiblemente defectuosa en aquellas muestras que correspondieron a pacientes con un diagnóstico clínico definido; si este no es el caso, el estudio de productos excretados en orina o bien de inclusiones en leucocitos de sangre periférica permiten en la mayoría de los casos establecer un diagnóstico diferencial, que posteriormente es corroborado al cuantificar la enzima defectuosa. Se puede utilizar el método de (CPC Citrato) Pennock modificado por Valdivieso y cols; para confirmar una MPS. Cuando la prueba de tamiz arrojó valores normales, no se realizan más estudios a no ser que hubiese una sospecha de un síndrome de Morquio, o bien se solicite una prueba alterna. En aquellas muestras de orina en la que la prueba de tamiz es positiva, se procede a cuantificar los GaGs totales excretados en orina y en presencia de HS, DS y Ks, ya que en determinados casos permite establecer un diagnóstico diferencial(10).

Niveles de GaGs excretados en orina.

1.- La excreción de mucopolisacáridos en orina de individuos normales decrece con la edad. La excreción de GaGs en orina de pacientes con Hurler y Hunter, y moderada en pacientes con Hurler/Scheie , Maroteaux /Lamy y Morquio (cuadro 5).

**Cuadro 5**  
**ANALISIS CUANTITATIVO DE GaGs EXCRETADOS EN ORINA DE PACIENTES CON MPS**

Enfermedad	GaGs Excretados	Exurónico	Determinaciones cuantitativa (mg/ g Creatinina)		
			HS	DS	KS
MPS IS	HS.DS	129	122	60	1:5
MPS IHS	HS.DS	-	40-60	10	1.0
MPS II	HS.DS	70-127	33-96	12-40	1.0-1.3
MPS III	HS	87	90	6	-
MPS IV	KS	13-18	8-13	3-6	2.2-14
MPS VI	DS	129	13	69	-
Control	CS	5-48	6-12	3-7	1-2.0
Falsos positivos		5-31	-	-	-

Este método permite, de forma sencilla, detectar una MPS pero no establece el diagnóstico diferencial, el cual debe hacerse de preferencia por métodos enzimáticos.

El empleo de métodos cuantitativos para determinar el contenido de heparán, dermatán y keratán – sulfato permite establecer en algunos casos un

diagnòstico diferencial que debe ser confirmado posteriormente por métodos ensimáticos. Como se observa en la tabla 3, el patròn de excreciòn de GaGs es característico para muestras de orina provenientes de pacientes con MPS III, en los que el GaG que se excreta en mayor cantidad es el heparàn-sulfato, mientras que para las pacientes con MPS IV es el keratàn – sulfato, y para los pacientes con MPS VI es el dermatàn – sulfato. Pero este tipo de anàlisis no permite establecer un diagnòstico de laboratorio en muestras de pacientes con MPS I, IS, IH/S ò II, ya que en ellas se detecta una elevaciòn en la excreciòn tanto de DS como de HS (cuadro 5).

Los estudios de complementaciòn metabòlica, citoquímicos para identificar metabolismos acumulados intralisosomalmente, cuantitativos y cualitativos de los metabolitos excretados en orina. La prueba de tamiz para la detecciòn de una Mucopolisacariduria y la determinaciòn de Hexurònico en orina permite confirmar o destacar una MPS. Estas pruebas son sencillas y de costo relativamente bajo. Las pruebas colorimètricas para la cuantificaciòn de cada uno de los glicosaminoglicanos en orina presentan desventajas por ser extensas y tediosas para ser establecidas de manera rutinaria en un laboratorio de diagnòstico. Como prueba alterna a la cuantificaciòn de cada uno de los MPS, deben tomarse en cuenta las pruebas cualitativas, como son la

cromatografia y la electroforesis que de forma ràpida permeten determinar el patròn de excreciòn de GaGs en orina o bièn en líquidu amniòtic.

El mètode de tamiz es útil por el bajo nùmero de falsos positivos y negativos que se obtienen (5.0-9.0%); esto debe principalmente al hecho de que las muestras de orina se estandarizan controlando su Ph y fuerza iònica, factores no controlados en otro tipo de prueba de tamiz .

Es importante controlar factores que pudieran en un momento dado aumentar los falsos positivos o negativos como son :

- a) Condiciones que se colectan y transforman las muestras, que se traduce en contaminaciones químicas o por microorganismo;
- b) Ingesta de ciertos medicamentos como barbitùricos y antibiòticos,
- c) El tipo de pacientes que se estudian.

Las muestras de orina de pacientes con el síndrome de Morquio (MPS IV) deben ser consideradas con especial atenciòn, ya que en ellas los niveles de keratàn sulfato tienden a disminuir con la edad: No se puede detectar este GAG en muestras de individuos normales o pacientes con síndrome de Morquio (MPS IV) despuès de los nueve años de edad. Con la prueba de tamiz o la de cuantificaciòn de hexurònicos, no siempre es factible detectar una mucopolisacariduria en estos pacientes debido a que el KS, que es el heruxònico y no es precipitable con CPC . Los valores moderadamente

elevados que se obtienen utilizando una u otra técnica son debidos a que el KS es excretado unido a proteinglicanos que contienen condroitin 6-sulfato. Por último, se debe tener presente que el keratàn-sulfato también se encuentra elevado en orina de pacientes con GM1, Fucosidosis y Manosidosis(10-24).

En general, el diagnóstico definitivo de laboratorio para enfermedades por acúmulo lisosomal debe ser establecido utilizando pruebas enzimáticas; sin embargo, siempre debe estar apoyado estrechamente por el diagnóstico clínico y viceversa. La metodología es fácil de implementar siendo la única limitante la inversión importante de recursos para poder llevar a cabo este tipo de pruebas; por ello deben ofrecerse en centros regionales de concentración con errores innatos del metabolismo.

No obstante que la capacidad de detección de heterocigotos en el caso de MPS es limitada, debido a la sobreposición que se puede presentar en la actividad enzimática en controles y heterocigotos, es importante realizarla ya que aporta elementos de juicio para ofrecer un consejo genético adecuado a los familiares de un paciente. El empleo de métodos enzimáticos para el diagnóstico de estas enfermedades abre la posibilidad de practicar en nuestro país un diagnóstico prenatal de prácticamente todas las deficiencias de enzimas lisosomales, con lo cual se pueden proporcionar a los padres elementos para que decidan sobre la evolución del embarazo.

En ausencia de una terapia específica para las enfermedades por acúmulo lisosomal, se debe establecer un diagnóstico preciso a edad temprana ya que el manejo de las complicaciones (principalmente relacionado a las respiratorias y cardiovasculares) puede de manera importante mejorar la calidad de vida del paciente y de sus familiares(24).

Existen otros métodos como son, cultivos de fibroblastos y análisis directo de tejido (piel, hígado), Tinción de linfocitos con azul de toluidina en un Ph ácido en donde se observan gránulos metacromáticos o corpúsculos de Alder Really. Estudios ultramicroscópicos de linfocitos con acúmulo de MPS en los lisosomas.

La biopsia tisular de piel u otro tejido muestra células grandes, con disposición de la cromatina en grumos ( células de Buhot) llenas de material que al teñirse con azul de toluidina muestran metacromasia.

Estudios clínicos con sulfato radioactivo.

Es un método complicado que utiliza los fibroblastos cutáneos donde se demuestran acúmulo de azufre en los mucopolisacáridos, estos métodos no se realizan de rutina en México únicamente para protocolos de investigación científica.

EL diagnóstico definitivo de MPS está basado en la verificación bioquímica de la enzima defectuosa, en cultivo de fibroblastos de células

de líquido amniótico, biopsia coriónica y por determinación de la excreción urinaria de GaGs. (25).

En un afán por correlacionar la cantidad de GAGs escretado en la orina de 24 hrs; se observó que no está en relación directa únicamente el aumento de la presencia de GaGs (ácido exurónico) con el grado de deterioro clínico; más bien parece estar este último, relacionado al grado de mutación genética, actividad enzimática y GaGs urinarios. (10).

## **DIAGNOSTICO PRENATAL.**

El diagnóstico prenatal es posible para todas las MPS y de rutina para MPS I Y II, con ensayos enzimáticos del desarrollo de cultivo de fibroblastos de células obtenidas del líquido amniótico a través de la amniocentesis a partir de la 15ª. Semana de gestación.

En el diagnóstico prenatal del síndrome de Hunter, los resultados deben tomarse con cierta reserva dado que existe una acción materna en la actividad de la Iduronato sulfatasa sobre el líquido amniótico(1-7).

## **DETECCION DE PORTADORES**

Esta detección de portadores homocigotos o heterocigotos obligados puede efectuarse mediante el análisis de la actividad enzimática en lisosomas de leucocitos. En el Síndrome de San Filippo tipo C. Se ha encontrado una actividad enzimática 50% por debajo de los sujetos normales. No todos los portadores heterocigotos femeninos como en el síndrome de Hunter, Muestran rasgos clínicos de enfermedad. Estos estudios no se realizan en México por su alto costo, sobreposición de la actividad enzimática además de su difícil interpretación y variabilidad(1-7).

## DIAGNOSTICO CLINICO DIFERENCIAL

Existen otras patologías relacionadas a las Mucopolisacáridosis afectando de igual manera al tejido conectivo; por deficiencia de hidrolasas ácidas y que es menester considerar para su diagnóstico diferencial.

Por un lado existen las mucopolidosis, (MLS) estos pacientes tienen características clínicas de (MPS) . Esta patología es a consecuencia de la deficiencia de varias hidrolasas ácidas, como glucosidasa, sulfatasa y catepsinas.

Clinicamente comparten similitudes con las (MPS) principalmente con el Sd. De Hurler y como dato característico; cursan con hipertrofia gingival.

El diagnóstico de estas patologías se apoya en el déficit enzimático de la N-acetil glucosaminil-fósforo transferasa. En orina se encuentran oligosacáridos siálicos y la excreción de mucopolisacárido es normal .

Existe otro grupo a los problemas relacionados con deficiencia de la degradación de los oligosacáridos de las glicoproteínas.

Coinciden cuatro diferentes glicoproteínas.

- a) Sialidosis
- b) Fucosidosis

c) Manosidosis

d) Aspartil-glicosaminuria

Cada una es la consecuencia de una deficiencia enzimática específica.

Existe otro grupo de enfermedades lisosomales: Las Esfingolipidosis; Este grupo comprende diversas entidades como las Gangliosidosis y entre estas destacan la G.M. Debida a la deficiencia de beta-galactosidasa; la mucosulfatidosis o leucodistrofia metacromática secundaria a la deficiencia de Aril sulfatasa y el síndrome de Kniest.

También conviene mencionar al hipotiroidismo dado que cursa con facies tosca, retraso psicomotor y hernia umbilical y/o inguinal(1).

## TRATAMIENTO

La comparación del Genotipo y Fenotipo de las formas individuales de MPS es materia de estudios progresivos en la actualidad.

### TRASPLANTE DE MEDULA OSEA (TMO).

En esta última década el TMO a llegado a ser útil y haber tenido efectos benéficos en casos selectos (4-26).

Se ha observado que posterior al TMO, los niveles de alfa-L-Iduronidasa en suero y leucocitos así como la excreción urinaria de GaGs se normalizaron y hubo un decremento en la hepatoesplenomegalia en pacientes con IH. Un año posterior al TMO (7-25).

La orina y líquido cefalo-raquídeo, los niveles de GaGs usualmente se observó una disminución cerca de los niveles normales después de un periodo de varios meses al TMO. En la actividad alfa-L-Iduronidasa hepática en un rango de 3 a 10% en el primer año después de TMO. Se observó aclaramiento de la opacidad corneal, reducción de inclusiones citoplasmáticas en la conjuntiva, involución del edema en el nervio óptico y establecimiento o mejoramiento de la función retiniana determinada por electroretinografía

despuès de un seguimiento de 0.6 a 2.8 años .El TMO en pacientes con MPS 1H hubo resultados clinicos significativos en el desarrollo de lapresentaciòn de la enfermedad. En contraste, las anomalias esquelèticas no se observò reversiòn. No obstante, en los huesos largos continua apareciendo el desarrollo de las manifestaciones de las MPS. Los procedimientos ortopèdicos invasivos fueron necesarios para muchos pacientes post-TMO (25). El severo dismorfismo facial asociado a MPS 1H es significativamente modificado por el TMO. Aunque no fuè resuelto en su totalidad; la ventriculomegàlia y el aumento en la presiòn del LCR asociado con hidrocefalia comunicante en MPS 1H no se resuelve; en pacientes con San Filippo hubo regresiòn significativa en la funciòn neurològica ocurrida despues de TMO. Posiblemente secundario a la toxicidad de la radiaciòn, intensa quimioterapia y enfermedad anti-injerto-contra-huesped, requirieron regimenes de procedimiento posteriores. No se documenta la evidencia de que el TMO tuviera efectos directos en el Sistema Nervioso Central, sin embargo en algunos pacientes con MPS I. Este mètodo de trabajo ofrece expectativas; la mejoria clinica se observò en oido, visiòn, movilidad articular, funciòn respiratoria y funciòn cardiaca asi como resoluciòn de la hidrocefalia comunicante.

Las extensas evaluaciones histológicas y bioquímicas en modelos animales es un poderoso soporte en las investigaciones clínicas en humanos con TMO dramáticamente mejorando en la enfermedad somática de MPS excepto por el sistema óseo. (4-7). En pacientes con daño cardíaco (restricción valvular, hipertrofia miocárdica, valvulopatía etc ) hay reportes con seguimiento a un año posterior al TMO en que hay "freno" en el deterioro patológico e incluso involución con la consecuente mejoría clínica parcial. (27).

Por otro lado el European Group "For Bone Marrow Transplantation" comenta que los pacientes con enfermedades de almacenamiento lisosomal que tienen daño visceral, esquelético y neurológico, su expectativa de vida es limitada. El TMO fue usado para corregir los defectos metabólicos en el mayor número de pacientes. El trasplante de médula por sí solo provocó una mortalidad del 10% por complicaciones en la radioterapia, quimioterapia y rechazo al injerto; un grupo de pacientes con MPS y TMO se realizó un seguimiento de 10 años; un paciente falleció un año posterior por progresión de su patología. 13 pacientes tuvieron enfermedad neurológica severa. Puede decirse que sí hubo mejoría en los daños viscerales (hepatoesplenomegalia, hipertrofia cardíaca y obstrucción de las vías aéreas superiores) posterior al TMO; en 34 pacientes no hubo una mejoría clínica significativa sobre todo en

quienes presentaban daño neurológico ; en contraposición se observó mejor respuesta clínica en pacientes en quienes no tenían daño neurológico previo en forma importante (25).

Se trabaja en terapéuticas en donde los esfuerzos son encaminados al implante de diferentes células y tejidos que puedan ser capaces de producir la ausencia enzimática. Hay una intensa investigación internacional enfocada al esfuerzo de una terapia de reemplazo enzimático y terapia genética. Las mucopolisacaridososis son un grupo de enfermedades raras que afectan un número limitado de pacientes, sin embargo juega un activo rol en la investigación de los desórdenes metabólicos en varios países del mundo (5).

En muchos casos el trat. es sintomático y no es capaz de incrementar la calidad de vida de los pacientes que sufren alguna de estas enfermedades. (5)

Exceptuando el TMO que ha tenido numerosos éxitos en diferentes tipos de MPS sobre todo en quienes no tienen daño importante al SNC y/o conservan íntegro el desarrollo psicomotor; No se dispone de tratamiento específico, su manejo está encaminado a "resolver" los problemas específicos de cada paciente según sea el caso como viene siendo las complicaciones como la hidrocefalia en la que pudiera manejarse con válvula de derivación ventrículo-peritoneal, manejo especializado de las complicaciones oculares como son glaucoma, degeneración retiniana.

Manejo del deterioro auditivo, manejo Ortopédico-quirúrgico de cada una de las lesiones óseas encontradas, manejo de las infecciones frecuentes de las vías respiratorias, Manejo de la cardiopatía entre otras muchas alteraciones. Cada caso se maneja en particular tratando hasta lo mas posible ofrecer una mejor calidad de vida al paciente afectado.

### **RESUMEN DEL CASO CLINICO.**

Paciente: U.P.G.

Edad. Cinco años.

Fecha de nacimiento: 14 Julio 1992

Sexo: Femenino.

Dom.: Pachuca Hidalgo.

Informante: M. B.P.M.

Parentesco: Madre.

Escolaridad: Secundaria.

Edad del informante. 31 años.

Antecedentes H.Familiares.

Padre vivo de 32 años de edad, Ingresos mensuales de \$7,200.00 alcoholismo y tabaquismo negativos, toxicomanías negadas, aparentemente sano, religión católica.

Madre de 31 años, escolaridad secundaria, ama de casa, toxicomanias negadas y aparentemente sana religión católica.

Abuela materna finada por CA. Pancreático a los 45 años, otros abuelos vivos aparentemente sanos.

Un hermano vivo de 8 años de edad aparentemente sano. Tíos y demás familiares sin antecedentes de importancia.

#### Antecedentes Personales No Patológicos.

Prenatales. Producto de la Gesta dos, (al momento, madre de 26 años de edad) gesta normoevolutiva, control prenatal irregular, ingesta de vitamínicos y aplicación de T.T. Trabajo de parto de 4 hrs de evolución, Analgesia obstétrica, parto vaginal, periodo expulsivo de 5 minutos, ruptura de membranas transparto, se ignora características del líquido amniótico. APGAR de 6/7 SILVERMAN 0. Presenta taquicardia al nacer sin causa aparente, peso de 3,800 g. Y alta de la clínica al binomio a las 72 hrs. Sin complicaciones esquema de vacunación incompleto.

Alimentación. Seno materno hasta los dos años de edad. Ablactada a los 4 meses de edad, a base de verduras, pollo, y huevo, cítricos a los 4 meses de edad, actualmente incorporada a la dieta familiar en óptima calidad y cantidad y con buen aporte proteico.

#### Desarrollo Psicomotor:

Se reporta como normal; actualmente acudiendo a educación preescolar tercer año y adecuado rendimiento escolar, con adecuadas relaciones interpersonales.

Habitación: residente de la ciudad de Pachuca Hgo. Casa propia de concreto, de cinco cuartos y todos los servicios, habitan cuatro personas pertenecientes al medio

socioeconómico medio-alto. Convivencia con un perro. Higiene personal; Baño diario y cambio de ropa igual.

#### Antecedentes Personales Patológicos.

A los seis días de vida extrauterina cursa con cuadro caracterizado por Polipnea y acrocianosis, fiebre de 38.8 g.c. y secreción conjuntival amarillenta, polipnea no corroborada. Durante su estancia en la unidad de Urgencias es dada de alta nueve hrs. posteriores a su ingreso. Con los Dx. De conjuntivitis, Ictericia fisiológica, Miliaria y manejada con Neomicina. Al mes de edad con Síndrome diarreico sin deshidratación manejado con plan "A" de rehidratación.

Dos meses de edad, Rinofaringitis siendo manejado conservadoramente.

Cuatro meses de edad. Se diagnostica luxación congénita de cadera bilateral. Con su Rx revelando displasia acetabular bilateral. Manejada conservadoramente.

Cinco meses de edad.

Faringitis probablemente viral. Manejado con ambroxol, acetaminofén y medidas generales.

Seis meses de edad. GEPI. Sin deshidratación, faringitis y manejado con medidas higiénico-dietéticas y plan "A" de Hidratación oral.

Cinco días posteriores presenta recaída de cuadro enteral sin llegar a la deshidratación siguiéndose mismo manejo.

Trece meses de edad Síndrome diarreico sin deshidratación, manejo conservador.

Dos años y medio de edad. Cursa con rinofaringitis bacteriana. Manejado con betalactámicos y mucolítico diagnosticándose por primera vez hepatomegalia en estudio.

Tres años de edad. Varicela no complicada e hipertrofia de adenoides así como infección de las vías respiratorias superiores acompañadas de abundantes secreciones, observándose macroglosia, abdomen globoso e hernia umbilical.

Se practica U.S. Y TAC. De hígado y vías biliares, reportando parénquima hepático de tamaño a 6.2 cm por debajo del reborde costal y de ecogenicidad homogénea, vías biliares normales.

Tres años y medio. Se realiza biopsia hepática a cielo abierto reportando hígado de superficie lisa, color marrón claro, consistencia renitente y sin nodulaciones en su superficie o más profundas y esteatosis de gota fina, a esta edad se reporta una talla de 90 cm y peso de 12.7 k

Cinco años. Cuadro faríngeo manejado con betalactámicos. Peso de 14.5 k y talla de 98 cm. Se practica osteotomía plano-plano oblicua de cadera bilateral. Se reporta retraso en el crecimiento además, de retraso en el desarrollo del lenguaje y respiración oral. Se niegan hemotransfusionales

#### Padecimiento Actual.

Lo inicia tres días previos a su ingreso al presentar inicialmente tos seca de 15 días de evolución, posteriormente se torna productiva de predominio nocturno, en accesos, duración prolongada, no cianótica disneizante ni emetizante.

Rinorrea en cantidad moderada hialina.

Fiebre de ocho horas de evolución de 39 g.c. axilar, predominio nocturno cede sólo parcialmente con la administración de acetaminofén v.o. 200mg por dos dosis.

Dificultad respiratoria ocho hrs. Con tiraje intercostal, disociación tóracoabdominal .

Dado lo anterior acude a este hospital. A su ingreso con los sig. Datos; peso de 16 kilos talla de 92 cm temperatura 39.3g.c. FR. 20x'. FC. 80KX'. Sin datos de deshidratación leve tinte icterico, Pálida xx. Despierta con genitales de femenino a corde a su edad, integra, mal conformada, orientada e irritable, escala de Glasgow de 15/15 actitud escogida, fascies tosca e irritable con edad aparente menor a la cronológica, marcha normal con movimientos respiratorios forzados.

Piel. Leve palidez con cicatrices quirurgicas en regiones inguinales y abdomen .

Craneo y Cara.

Implantación baja de pabellones auriculares, craneo con percentil 50 para su edad, ojos sin alteraciones con agudeza visual dentro de rangos normales:

Visual ojo derecho: 20/25 (muy buena)

Visual ojo izquierdo: 20/25 (muy buena)

Pliegue de epicanto bilateral sin hipertelorismo, movimientos oculares: Ducciones y versiones normales.

Reflejos pupilares y sensibilidad corneal: Normal.

Biomicroscopia: Ambos ojos: Conjuntiva de coloración normal, sin alteraciones, cornea de dimensiones normales, transparente, con opacidad periférica leve, cámara anterior formada y estrecha, cristalino sin opacidades.

Tension intraocular: Bidigital normal.

Gonioscopia: Con iluminación ángulos estrechos G: I – II.

Fondo de ojo: ambos ojos: Retina de aspecto ligeramente pálido, papila de color rosado, tamaño normal, excavación fisiológica, mácula de aspecto normal con brillo foveolar sin alteración, aspecto y calibre vascular normal.

Refracción ojo der: + 1.75 cilindro -0.75 x2°

ojo izq. + 1.75 cilindro -0.50 x4°

Nariz con depresión del puente nasal, narinas congestionadas, secreción blanquecina labios ligeramente gruesos, amígdalas hipertroóficas G III/ IV. edematosas, congestivas descarga blanquecina, encías hipertroóficas +. Macroglosia ++. Fascies tosca, cuello corto con adenomegalias bilaterales dolorosas al tacto .

Torax. Ligeramente corto rudeza respiratoria, tiraje intercostal, estertores bronquiales y broncoalveolares CAMBIANTES predominio basal bilateral.

Area Cardíaca sin alteraciones, ruidos cardíacos rítmicos y sin fenómenos agregados.

Abdomen Globoso+++ . Con circulación colateral, hernia umbilical de 1.5 cm; teniente, borde hepático 4-4-3 por debajo del reborde costal, dolor a la palpación media y profunda y superficie lisa en hipocondrio derecho. Cicatriz quirúrgica en ambas regiones inguinales de 5 cm de longitud aprox.

Extremidades: Hipotroóficas y con tendencia a la hiporeflexia, pié cavo bilateral leve predominio derecho, limitación en la flexión de 1°; 4°; y 5° oríjtos de ambas manos, resto sin alteración .

Genitales. De femenino acorde a la edad.

Rx con silla turca en "J", Engrosamiento de tablas de craneo y tercio medio clavicular.

Alteraciones en la Anatomía de los cuerpos vertebrales cervicales, senos paranasales con datos que sugieren sinostosis maxilar.

Es Manejada con Betalactámicos por infección de las vías respiratorias Superiores, mucolíticos y medidas generales, evolucionando hacia la mejoría y con un alta tres días posteriores a su ingreso. Egresándose con Dx de Sinusitis maxilar infecciosa remitida. Probable Mucopolisacaridosis .

## CLASIFICACION DE NUESTRO CASO CLINICO.

La paciente en el momento de su estudio cursa la educación preescolar con adecuado rendimiento de la misma y buena sociabilización con sus compañeros; al examen físico es una niña cooperadora, capaz de establecer diálogo. Bien orientada en las tres esferas y bien adaptada a la sociedad. Por lo que su coeficiente intelectual puede considerarse dentro de rangos normales para su edad.

En la clasificación actual los subtipos de MPS que cursan con retraso mental son :

I H Hurler .

II "A" (Hunter severo)

III. San Filippo. (en cualquiera de sus variedades)

VII (Retrazo mental moderado)

Además que su presentación es desde edades muy tempranas.

En el complejo IH/S Hurler/Scheie, el fenotipo es similar a I H. Pero con progresión mas leve y lenta, dado que es pertinente aclarar que el fenotipo ó

presentación clínica es intermedio entre Hurler y Scheie, aunque se ha presentado algunos casos con inteligencia normal.

Con esto, La probabilidad diagnóstica se reduce a los siguientes tipos:

I S,

II B,

IV Morquio.

VI

Y aun no podemos descartar la MPS I H/S.

A la paciente se le practicó para este estudio en el Centro Médico Nacional siglo XXI. Examen oftalmológico armado en donde los resultados se reportan dentro de rangos normales. De nuestra posibilidad de diagnóstico, los síndromes de MPS. IS, IV y VI. E inclusive aunque con menos gravedad el complejo IH/S. Cursan con opacidad corneal. Quedando solo una posibilidad diagnóstica; M P S tipo II B. (HUNTER LEVE).

Por otra parte en el síndrome IH, los rasgos faciales son muy burdos (fascies gargólica). El retraso mental muy severo y la respiración muy ruda así como las manifestaciones clínicas generales muy evidentes.

En el síndrome de Scheie, las manifestaciones clínicas inician por lo menos alrededor de los cinco años de edad y es muy común el genuvalgum, la estatura suele ser normal y nuestra paciente en estudio, es de talla baja para su edad. Con el complejo IH/S existen manifestaciones de ambos incluyendo la opacidad.

En la MPS II A el retraso mental aumenta progresivamente.

Existe sordera en la MPS III Sanfilippo; y la estatura es normal, el retraso mental es rápidamente progresivo e incapacitante.

En la MPS IV. Es muy notoria la deformidad, acortamiento torácico y enanismo por tronco corto y torax deformado. Mucopolisacaridosis tipo VI, En este síndrome el desarrollo de la opacidad corneal y la hipoacusia es progresiva.

En la MPS VII se presentan manifestaciones a muy temprana edad con opacidad corneal y retraso mental .

La MPS tipo II B . Se reconocen entre otras cosas por conservación de la inteligencia , estatura corta, daño corneal ausente o mínimo, fascies poco tosca, rigidez articular, infecciones frecuentes de las vías respiratorias, no se observa hidrocefalia. Datos todos compatibles con nuestra paciente.

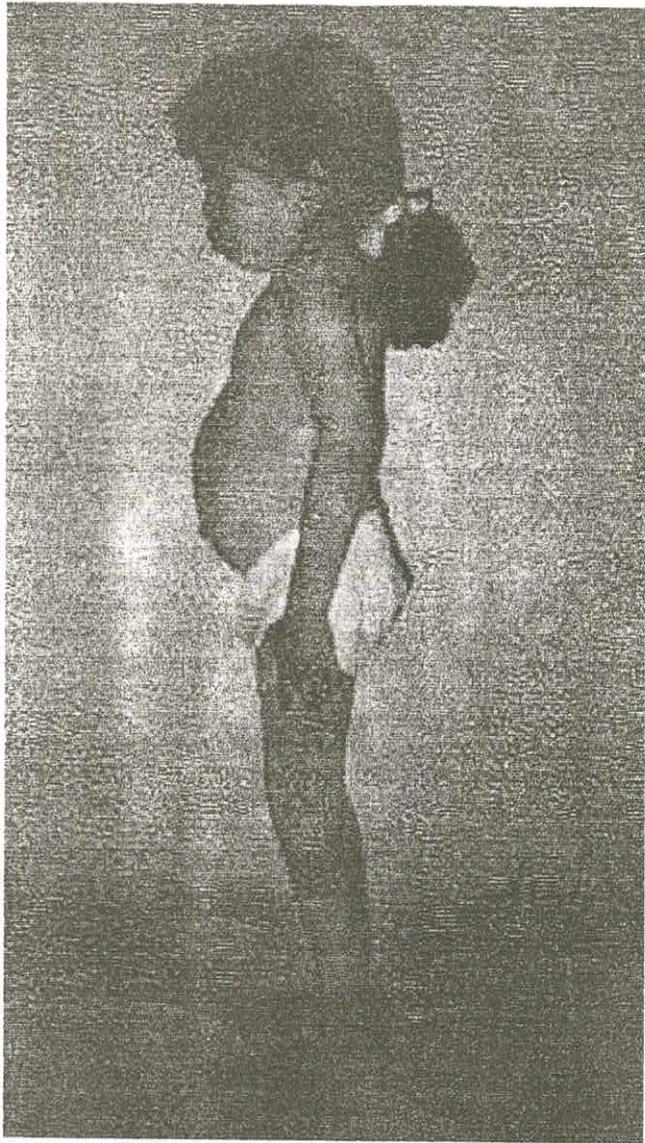
En México no existen al momento actual la infraestructura para realizar diferenciación por laboratorio de cada uno de los subtipos de MPS.

En el Instituto Nacional de Pediatría en la unidad de Genética de la nutrición perteneciente a la Universidad Nacional Autónoma de México se realiza para su diagnóstico de MPS, la prueba de Acido Urónico sobre mg. De creatinina excretada en orina de 24 hrs, siendo los valores normales de referencia en esta institución de menos de 20ug. De Urónico/mg de creatinina . Encontrándose en la muestra de orina de 24 hrs de la paciente un resultado de 185.5 microgramos de urónico /mg de creatinina, con lo cual SE CONFIRMA EL DIAGNOSTICO. Esta unidad de investigación informa que el seguimiento

para el diagnóstico en México de MPS se basa en la sospecha clínica y la confirmación con la prueba de Acido Urónico. (10).



Caso clínico. Fascies poco grotesca de MPS tipo II B.



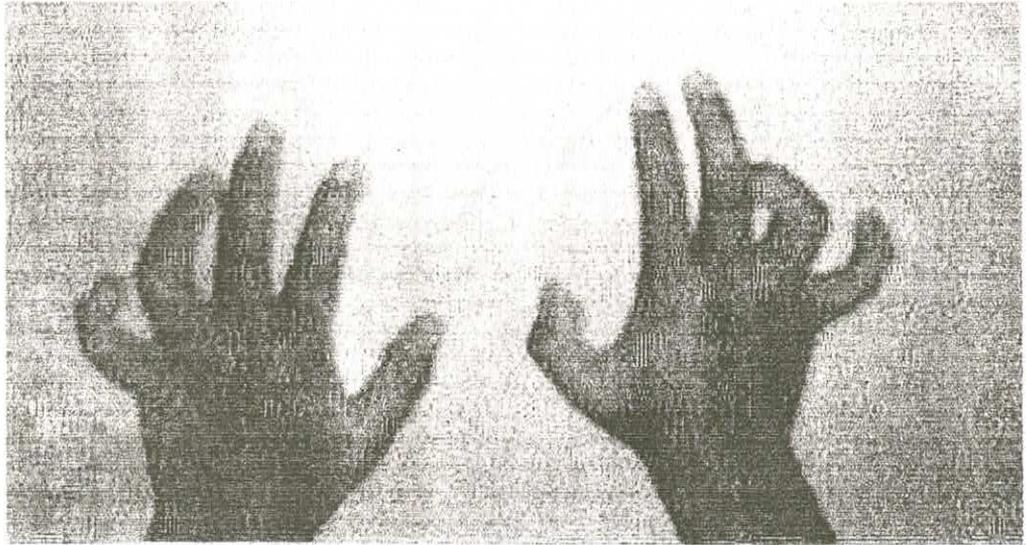
Caso clínico

Implantación baja de pabellones auriculares, hernia umbilical y pie cavo bilateral.



Caso clínico

No hay opacidad corneal, se aprecia fascies poco tosca, cuello corto, abdomen globoso a expensas de hepatomegalia.



Caso clínico

SE observa mano en garra por rigidez y contractura articular del 1º, 4º y 5º orjejo.



Caso clínico

Se observa hepatomegalia importante, mano en garra y fascias tosca

## FICHA BIBLIOGRAFICA.

1. Loredó AA. Mucopolisacaridosis. Sierra. QJ, Loredó AA. Medicina Interna Pediátrica 1994: 423-49.
2. Nelson WE, Behrman R, Vaughan VC. Mucopolisacaridosis. Dorfman Alberth. Nelson Tratado de Pediatría 1987: 1714-16.
3. Sanklecha MU, Kher A, Naik GG, Bharucha BA, Mahajan P. Storage disorders presenting like Mucopolysaccharidosis. Indian Journal of Pediatrics 1994;61(4):367-72.
4. Beck M. Mucopolysaccharidosis. Nosology-Clinical aspects-Therapeutic approaches. Monatsheft 1991; 139 (7): 120-7.
5. Fang K, Kirchers. Mucopolysaccharidosis. Current aspects of Diagnosis and therapy. Wiener Klinische Wochenschrift. 1995; 107 (22) :698-70.
6. Laguna J, Piña GE. Mucopolisacáridos Ácidos. Bioquímica.1983: 265-68.
7. Scriver, Charles R. Beaudet, Arthur L, Sly, William S, Valle D: The Mucopolysaccharidosis: Neufeld JM, Elizabeth F: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. II, Seventh Edition USA: 1995: 2465-94.
8. Resnick JM, Whitley CB, Leonard AS, Krivit W, Snover DC. Light and Electron Microscopic Features of The Liver MPS Human Pathology. 1994; 25 (3): 276-86.
9. Warzok R, Warring B, Seidlitz G. Pathomorphology of Mucopolysaccharidosis: Zentralblatt Furr Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 1990; 136(1-2): 43-57.
10. Gallegos A, Gonzalez NA, Sùñiga GG, Flores MS, Moran MM, Figueroa IF, "ET AL". Mucopolysaccharidosis type II Enzymatic Activity and Quantitative and Qualitative Studies of urinary Glycosaminoglycans in five Patients. 1997; 28(1):91-94.

11. Papsin BC, Vellodi A, Bailey EM, Ratcliffe PC, Leighton SE. Otologic and Laryngologic manifestations of Mucopolysaccharidosis after bone marrow transplantation. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery* 1998;118(1):30-6.
12. Engle J, Safi HJ, Abbasio, Iliopoulos DC, Dorsay D, Cartwright J. Jr. "ET AL" Mucopolysaccharidosis Presenting as Pediatric Multiple Aortic Aneurysm: First reported case. *Journal of Vascular Surgery* 1997;26(4):704-10.
13. Taccone A, Tortori DP, Marzoli A, Dell'Acqua A, Occhi M, Gatti R. "ET ALL". Mucopolysaccharidosis: Evaluation of the Cranium by computed tomography and magnetic resonance. *Radiologia Medica Italian.* 1992;84(3):236-41.
14. Parsons VJ, Hungher DG, Wraith JF. Magnetic resonancia imaging of The brain neck and cervical spine in mild Hunter syndrome (MPS Tipo II). *Clinical Radiology (England)*.1996;51(10):719-23.
15. Lee C, Dineen TE, Brack M, Kirsch JE, Runge UM. The Mucopolysaccharidosis: Characterization by Cranceal MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology* . 1993; 14(6):1285-92.
16. Chen SJ, Wang TR, Hsu JC: Bony Changes in common Mucopolysaccharidosis. *Acta Paediatr.* 1996;.37(3):178-84.
17. Guey-Jen Lee-Chen, Tso-Ren Wang. Mucopolysaccharidosis type I: Identification of novel mutations that Cause Hurler/Scheie syndrome in Chinese families. *Journal. Med. Genet* 1997; 34:939-41.
18. Villani GR, Balzano N, Grosso M, Dinatale D. Mutation analysis in Hunter patients. *Pediatria Medica e Chirurgica.* 1996;18(1): 71-83.
19. Wyngaarden J.B, Smith LH, Mucopolysaccharidosis. William S. Sly. *CECIL Tratado de Medicina Interna Tomo I.* 1985: 1184-88.
20. Annatyki-Szymanska, Malgorzata M. Precocious Puberty in three Boys with Sanfilippo A. (MPS III A) . *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 1995; (8): 291-93.

21. Levin TL, Berdon ME, Lachman RS, Anyane Y, Rozal S, Roye DP. JR: Lumbar Gibbus in Storage Diseases and bone Dysplasias *Pediatric Radiology*. 1997;.27(4):289-94.
22. Mikles M, Stanton RP. A Review of Morquio Syndrome . *American Journal Orthop. (USA)* 1997; 26(8): 533-40.
23. Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis in a clinically selected population by Urinary GaGs analysis. A study of 2000 urine. *Clinica chimica Acta*. 1993; 221(1-2): 171-81.
24. Zetina MA, Gonzalez NA: Enfermedades hereditarias lisosomales en Mèxico. Diagnòstico de laboratorio de Mucopolisacaridosis y Mucolipidosis. *Revista de investigaciòn clinica* 1990; 42(3):165-73.
25. Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Bordigoni P, Ringden O, Kappaun P, Orteja JJ, "ET AL". Allogenic bone marrow transplantation for lysosomal storage disease. The European Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet* 1995; 345(8962):1398-402.
26. Warzok R, Seidlitz G: Mucopolysaccharidosis. Genetics, Clinical Pathology Terapeutic regimenes. *Zentralblantt Fur Pathologic* 1992; 138(3) :226-34.
27. Gatzoulis MA, Vellodi A, Redington AN. Cardiac involmente in Mucopolysaccharidosis. Effects of Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Archives of Disease in Childhood*. 1995; 73(3): 259-60.