



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado
Hospital Infantil de México Federico Gómez

“Caracterización fenotípica de pacientes mexicanos con diagnóstico
de mucopolisacaridosis estudiados en el
Hospital Infantil de México Federico Gómez de 1994 a 2005”

Tesis de posgrado
que para obtener el título de

PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta:

Dra. Griselda Fuentes Fuentes

Asesora de tesis:

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso



México, D.F.

Agosto 2006



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 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.

Dedicado a:

MI FAMILIA:

María de Lourdes Fuentes Cuautle

Alfredo Fuentes Gutiérrez

Ana Belén Fuentes Fuentes

María de Lourdes Fuentes Fuentes

Y A TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS: por permanecer a mi lado en todo momento y por la oportunidad de cuidar la salud de los niños.

A MIS PADRES: por su gran amor y apoyo incondicional.

A MIS HERMANAS: por su confianza, cariño y ánimos para seguir adelante.

A LA DRA. VERÓNICA MORAN: por compartir sus conocimientos, asesorar y apoyar este proyecto.

A LA DRA. HILDA PALAFOX Y DR. CARLOS MANZANO: por su disponibilidad para enriquecer este trabajo, compartiendo sus conocimientos y experiencia.

Y un agradecimiento muy especial a los **NIÑOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ:** por todo lo que aprendí en estos tres años junto a ellos y por enseñarme la bondad y enorme fortaleza que puede existir en un niño enfermo.

A TODOS GRACIAS

Dra. Vesta Richardson López-Collada

Directora Médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Titular del Curso de Pediatría Médica

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso

Jefe del Departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dra. Griselda Fuentes Fuentes

Residente de Pediatría del Hospital Infantil de México Federico Gómez

INDICE

1.	Antecedentes.....	1
2.	Marco teórico.....	4
	Introducción.....	4
	Enfermedades lisosomales.....	7
	Mucopolisacaridosis.....	9
3.	Planteamiento del problema.....	23
4.	Justificación.....	24
5.	Objetivo general.....	25
6.	Objetivos específicos.....	26
7.	Diseño del estudio.....	27
8.	Material y métodos.....	28
	Criterios de inclusión.....	28
	Criterios de exclusión.....	28
	Criterios de eliminación.....	28
	Limitaciones del estudio.....	28
	Plan de análisis estadístico.....	29
9.	Resultados.....	30
10.	Discusión.....	32
11.	Conclusiones.....	36
12.	Bibliografía.....	38
13.	Glosario.....	44
14.	Anexo 1: Hojas de recolección de datos.....	46
15.	Anexo 2: Estudios de radiología.....	49
16.	Anexo 3: Algoritmo de atención de las mucopolisacaridosis.....	57

***“No se diagnostica lo que no se piensa,
y no se piensa lo que no se conoce”***

† Dr. Nestor Abel Chamoles (1935-2004)

Pionero latinoamericano en el estudio de los errores innatos del metabolismo.

1. ANTECEDENTES:

El término metabolismo engloba al conjunto de reacciones bioquímicas que se realizan en las células, las cuales son catalizadas por enzimas. Cada uno de los compuestos que intervienen en estas reacciones se conoce como metabolito¹. Para que el desarrollo físico y mental de nuestro organismo se lleve al cabo de manera armónica, se requiere que la totalidad de nuestros sistemas y vías metabólicas sean realizados de manera óptima. El romper dicho equilibrio ya sea por una alteración a nivel de sustrato o a nivel de catalizador, ocasiona enfermedades conocidas como errores innatos del metabolismo (EIM).

A principios del siglo XIX, Wollaston WH describió el primer error innato del metabolismo, pero fue hasta 1908 cuando Sir Archibald Garrod² en Inglaterra, definió el término como lo conocemos y dedujo que un bloqueo metabólico podría ser el defecto primario que causara las alteraciones morfológicas observadas en uno de sus paciente³ con alcaptonuria. Los EIM son enfermedades complejas, caracterizadas por anormalidades bioquímicas, asociadas a alteraciones genéticas con un patrón de herencia definido, por todo lo anterior constituyen un reto para el diagnóstico y manejo de los pacientes y requieren de un estudio clínico interdisciplinario de alto nivel.

Los EIM son causados por alteraciones en enzimas codificadas por genes específicos por lo que son enfermedades monogénicas. Las enfermedades genéticas se clasifican de manera general en enfermedades monogénicas o mendelianas, cromosómicas, no mendelianas o neomendelianas (como las enfermedades mitocondriales) y multifactoriales⁴. Los EIM en su mayoría son patologías autosómicas recesivas, lo que significa que existe riesgo de recurrencia de 25% por embarazo de presentarse la enfermedad⁵ cuando los padres son portadores heterocigotos. Sin embargo, existen EIM con patrón de herencia ligado al X (como la enfermedad de Fabry) y con herencia autosómica dominante.

Por definición, los EIM se describen como trastornos bioquímicos, determinados genéticamente en la estructura o función de las moléculas proteicas, lo que origina un bloqueo metabólico a través de la inhibición total o parcial de la actividad de una enzima o de un mecanismo de transporte celular. Si bien como entidad individual tienen una baja incidencia (1/500 en la hipercolesterolemia familiar a 1/117 000 en la enfermedad de Fabry)⁶, como grupo constituyen un problema de salud pública debido a la gravedad de la patología, la muerte prematura, los trastornos neurológicos severos, el retraso mental, la pobre calidad de vida y la dependencia familiar asociadas a estas patologías. La frecuencia de los EIM es variable y en países como México aun no se cuenta con estudios epidemiológicos en población abierta, con cobertura nacional, para conocer su incidencia precisa^{7,8,9}.

El Centro Nacional de Referencia para estudios de EIM, lo constituye la Unidad de Genética de la Nutrición (UGN), fruto de la colaboración entre el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el Instituto Nacional de Pediatría, pionera en nuestro país en el estudio de los EIM. Desde 1984 hasta 1997 se han estudiado cerca de 6,000 pacientes referidos de toda la República Mexicana. La enfermedad más frecuentemente diagnosticada es la fenilcetonuria, seguida por las glucogenosis, la enfermedad de orina de jarabe de maple y los defectos del ciclo de la urea. Desafortunadamente aún no se cuenta con datos para todos los EIM, incluyendo a las mucopolisacaridosis (MPS). La iniciativa de establecer una Red Latinoamericana de Enfermedades Metabólicas surgió en 1991 durante el Congreso Internacional de Genética Humana en Washington, EUA. Esta idea se consolidó en reuniones sucesivas en Lille, Francia (1993); Puerto Vallarta, México (1994) y Porto Alegre, Brasil (1996). De aquí surge la necesidad de contar con sistemas adecuados de referencia y comunicación para poder estudiar estos padecimientos. Desde 1995 se cuenta con una página en Internet cuyo objetivo es facilitar la comunicación entre especialistas en EIM y difundir el conocimiento de los mismos¹⁰. Existen

solamente cuatro reportes en la literatura médica nacional en donde se han estudiado algunos EIM del tipo de las MPS en nuestra población; como los publicados por la Dra. Esther Lieberman Hernández¹¹, la Dra. Irene Rojas Tamaríz¹², el Dr. Jorge Sánchez Gutiérrez¹³ y la Dra. Martha Patricia Gallegos Arreola¹⁴. En nuestro hospital en 1975, el Dr. José Domingo Gamboa Marrufo¹⁵ realizó un análisis de los casos de MPS conocidos de 1943 a 1974.

En la actualidad se conocen aproximadamente 400 EIM, los cuales pueden clasificarse en función de la vía metabólica que se encuentra alterada, del tipo de la enzima afectada, de los cofactores relacionados con ésta o del organelo celular implicado en la vía metabólica afectada. Más de 100 EIM pueden manifestarse desde el nacimiento por lo que dado su variabilidad fenotípica y su baja frecuencia constituyen un reto diagnóstico no sólo para el pediatra si no para el médico de primer nivel de atención.

2. MARCO TEORICO:

INTRODUCCIÓN:

Los EIM se clasifican según su fisiopatología en tres grupos¹⁶:

Grupo I. Causados por acumulación de moléculas complejas, incluye a las enfermedades que afectan la síntesis o el catabolismo de moléculas complejas como son los aminoglicanos, las glicoproteínas y los esfingolípidos. Los síntomas clínicos asociados a estas patologías son permanentes, progresivos, independientes de eventos intercurrentes y no relacionados con la alimentación.

Grupo II. Causados por toxicidad de moléculas pequeñas: son aquellos que conducen a una intoxicación aguda o progresiva debida a la acumulación de compuestos tóxicos. Presentan semejanzas clínicas que incluyen intervalos asintomáticos alternados con signos de intoxicación que pueden ser agudos (caracterizados por vómito, letargia, coma, insuficiencia hepática y complicaciones tromboembólicas) o crónicos (retraso psicomotor, dislocación del cristalino y cardiomiopatía). Frecuentemente se acompañan de desequilibrios sistémicos (acidosis, cetosis, hiperamonemia, hipoglucemia). El tratamiento implica la remoción de la toxina mediante dietas especiales, exanguineotransfusión, diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Grupo III. Defectos en la producción o utilización de energía: Los órganos generalmente afectados son el hígado, el miocardio, el músculo estriado y el sistema nervioso central. Los síntomas comunes son: hipoglucemia, hiperlactacidemia, hipotonía severa generalizada, miopatía, cardiomiopatía, detención del crecimiento y pueden llegar a ocasionar muerte súbita.

La detección de las enfermedades metabólicas hereditarias se apoya sólo en una parte muy pequeña de los programas de diagnóstico precoz y en realidad dependen fundamentalmente del índice de sospecha clínica y

laboratorios de diagnóstico especializado. Las investigaciones bioquímicas tienen una complejidad creciente y la colaboración interdisciplinaria entre pediatras, genetistas y bioquímicos especializados es necesaria para conseguir diagnósticos oportunos y precisos.

Para contextualizar como una alteración enzimática puede causar patología en los seres humanos, se han propuesto por lo menos tres mecanismos por los que puede afectarse una vía metabólica (*Ver Figura 1*): 1) Debe considerarse la concentración del metabolito que va a procesarse (sustrato), 2) la eficiencia de la enzima (catalizador) y 3) el procesamiento del metabolito resultante (producto). Si existe alteración en alguno de estos elementos, el sustrato puede acumularse y no transformarse en el producto requerido o en algunos casos utilizar vías metabólicas alternas cuyos metabolitos secundarios pueden ser tóxicos. El acumulo del sustrato (en el caso de las macromoléculas) en organelos subcelulares (por ejemplo los lisosomas) o su difusión inadecuada pueden igualmente causar patología.

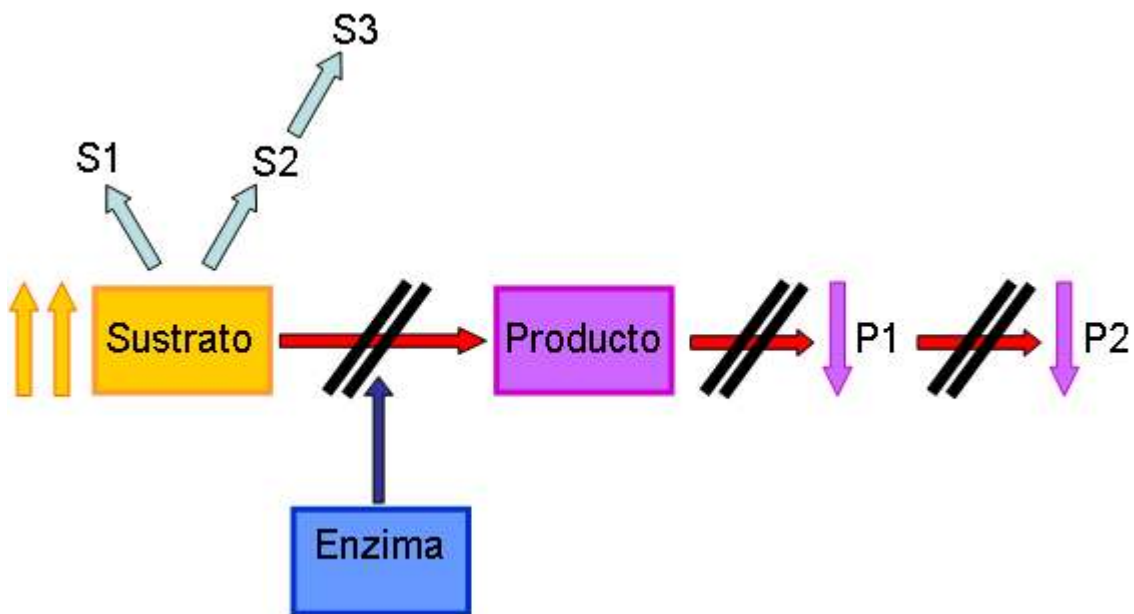


Figura 1. Modificado de Thompson T. Elements of medical genetics.

En el caso particular de los EIM asociados a alteraciones en los mucopolisacáridos o MPS, estos son causados por deficiencias en diversas

enzimas relacionadas con el procesamiento de los diferentes tipos de mucopolisacáridos. Su frecuencia es variable, son hereditarias y si bien comparten ciertas características fenotípicas, se clasifican en siete grupos (I al VII) según sus manifestaciones clínicas y análisis de laboratorio, las cuales serán discutidas a continuación.

Las MPS son causadas por la deficiencia específica de enzimas lisosomales que participan en la degradación adecuada de los glucosaminoglicanos (GAGs) hasta formar aminoazúcar y ácido hialurónico. Si estos productos no son degradados, se acumulan en los lisosomas y como consecuencia se produce un depósito anormal de heparán sulfato, dermatán sulfato o queratán sulfato en las células, tejidos y órganos, lo cual causa daño tisular progresivo de gravedad variable manifestándose desde alteraciones óseas y articulares, hasta la incompatibilidad con la vida (*Ver tabla 1*).

Tabla 1. Tipos de mucopolisacáridos y su localización habitual

Mucopolisacáridos	Localización habitual
Acido hialurónico	Tejido conectivo, piel, cartílago, líquido sinovial, humor vítreo, gelatina de Wharton, arterias coronarias.
Condroitín sulfato	Cartílago, córnea, hueso, piel, arterias, cabello.
Dermatán sulfato	Piel, vasos sanguíneos, corazón, válvulas cardiacas, tendones.
Heparán sulfato	Pulmón, arterias, superficie celular
Queratán sulfato	Cartílago, córnea, discos intervertebrales

Dado que los GAGs son macromoléculas, si no pueden ser degradados de manera habitual, se acumulan progresivamente en los lisosomas (por eso se conocen también como enfermedades de atesoramiento lisosomal), lo que explica la correlación del tipo de GAGs alterado, el tejido en que se acumula y las manifestaciones fenotípicas.

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Los primeros registros que se tienen acerca de estos defectos enzimáticos datan de 1955 con el descubrimiento de los lisosomas por Christian de Duve¹⁷ en hígado de ratas. En los años 60s se describió la enfermedad de Pompe (deficiencia congénita de la enzima alfa 1,4 glucosidasa, que ocasiona una acumulación creciente de glucógeno afectando principalmente al tejido muscular) afectándose los lisosomas. En los años 70s fue posible identificar las deficiencias enzimáticas específicas de las MPS, clasificando estas enfermedades en base a la función lisosomal afectada y las mutaciones específicas relacionadas.

Los lisosomas contienen numerosas enzimas como las hidrolasas ácidas que catabolizan proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, sulfatos, fosfatos y carbohidratos complejos. Cada enzima lisosomal es parte de un complejo mayor (ruta metabólica) que reduce a las macromoléculas en componentes menores, los cuales son reutilizados por las células o eventualmente eliminados del organismo. La ausencia de una enzima causa un bloqueo en la ruta catabólica, permitiendo la acumulación progresiva de productos metabólicos intermedios ocupando más y más espacio intracelular, interfiriendo con la función celular (*Ver Figura 2*).

Las enfermedades por almacenamiento lisosomal son raras, pero como grupo afectan a 1 de cada 7,700 nacimientos¹⁸. La presentación clínica varía considerablemente entre las diferentes patologías, siendo de carácter progresivo y en ausencia de tratamiento curativo hasta el momento para la mayor parte de ellas, por lo que el manejo médico actual es en su mayoría paliativo con cuidados de apoyo y manejo de los síntomas y complicaciones.

En la *Figura 3* se hace referencia a las diferentes enfermedades lisosomales y el alto porcentaje que de éstas representan las MPS.

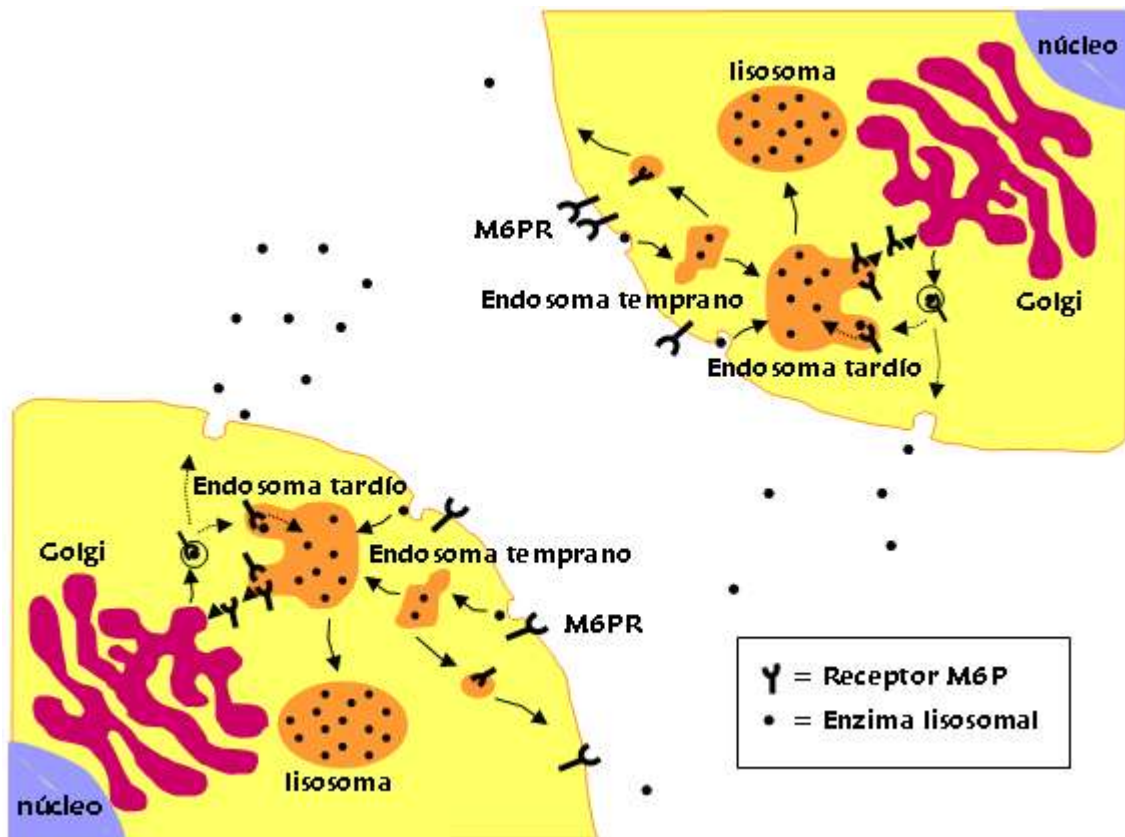


Figura 2. Síntesis y tránsito de enzimas lisosomales. Las enzimas lisosomales recién sintetizadas son reconocidas por el receptor de Manosa-6-Fosfato (M6P) en el Aparato de Golgi. Una pequeña proporción de enzimas lisosomales son secretadas hacia la circulación. Enzimas secretadas por otras células o administradas exógenamente pueden ser recapturadas a través de receptores M6P de la superficie celular, internalizadas y liberadas a los lisosomas. Modificado de Genzyme¹⁹

Si bien el fenotipo presenta un espectro muy amplio, el cuadro clínico puede ser reconocido de acuerdo a características específicas como: la edad de presentación, la severidad de los síntomas, así como los órganos y sistemas afectados incluyéndose la afección del sistema nervioso central. Otros factores involucrados incluyen la función residual de la enzima afectada, las alteraciones genéticas y la influencia del medio ambiente²⁰.

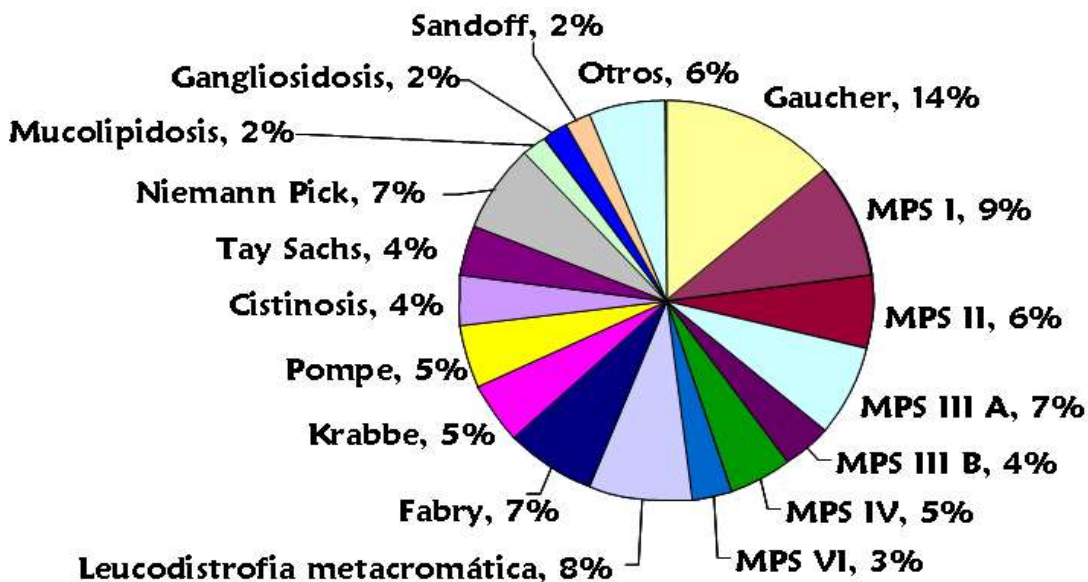


Figura 3. Distribución de las enfermedades por almacenamiento lisosomal. Modificado de Meikle²¹

MUCOPOLISACARIDOSIS

Las primeras descripciones clínicas de MPS fueron hechas en 1919 por un pediatra alemán llamado Gertrud Hurler quien realizó la primera descripción de lo que eventualmente sería la MPS I (o síndrome de Hurler), y en 1962 Harold Scheie, oftalmólogo, describió una forma leve de MPS que inicialmente fue conocida como tipo V²², ahora conocido como tipo MPS I-Scheie.

La prevalencia internacional de todos los tipos de MPS es de 1 en 16,000-30,000 nacimientos, se presentan en todos los grupos étnicos pero su prevalencia es mayor en los israelíes y en los francocanadienses²³.

La clasificación de las MPS de acuerdo a sus manifestaciones clínicas, patrón de herencia y enzima afectada son descritas en la *tabla 2*. De acuerdo

con las características clínicas, radiológicas²⁴ y bioquímicas, se han identificado siete tipos de MPS (I, II, III, IV, VI, VII y IX) con algunos subtipos (Ver tabla 2).

Existen características clínicas que pueden ser comunes como el curso progresivo crónico o degenerativo, el retraso en el desarrollo o la pérdida de habilidades previamente adquiridas, la afección multisistémica, organomegalias, disostosis múltiple y anomalías faciales²⁵; encontrando una similitud clínica entre las diferentes deficiencias enzimáticas y un amplio espectro en la gravedad clínica²⁶.

Las MPS tienen un efecto significativo sobre el crecimiento y desarrollo del sistema musculoesquelético, incluyendo la afectación de las articulaciones y múltiples órganos que acortan la calidad y esperanza de vida de estos pacientes, falleciendo en la infancia. Todas las MPS tienen un patrón de herencia autosómico recesivo, con excepción de la MPS II (síndrome de Hunter), la cual tiene un patrón de herencia recesivo ligada al X, por lo que los pacientes afectados son varones. La edad de presentación de las MPS es variable, la mayoría inicia en los primeros meses de vida, sin embargo el síndrome de Morquio o MPS IV y el síndrome de Scheie pueden presentarse en la infancia tardía.

De manera general, las manifestaciones clínicas involucran diversos órganos y sistemas:

- *Sistema nervioso central:* estos pacientes pueden presentar hidrocefalia debido a un defecto en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo y mielopatía cervical secundaria a la inestabilidad atlantoaxial²⁷.
- *Compromiso oftalmológico:* pueden presentar opacidad corneal, degeneración retiniana pigmentaria y atrofia del nervio óptico. Estas lesiones son causadas por el depósito intracelular de dermatán y

heparán sulfato. Las cataratas son frecuentes y son causa de pérdida de la agudeza visual en estos pacientes. El glaucoma y el papiledema crónico son complicaciones comunes al igual que la degeneración retiniana.

- *Enfermedades cardiovasculares:* algunos pacientes presentan síntomas similares a la angina secundaria a aterosclerosis e isquemia, pueden presentar disfunción valvular, hipertensión y falla cardíaca congestiva, colapso cardiovascular súbito y muerte.
- *Enfermedades pulmonares:* la enfermedad obstructiva de la vía aérea es frecuente por alteraciones de la traquea, bronquios y tejido redundante en la vía aérea superior, ocasionando desde apnea del sueño y compromiso respiratorio grave hasta cor pulmonale²⁸.
- *Compromiso auditivo:* la hipoacusia es frecuente y parece tener un origen mixto, neurosensorial y conductivo, atribuido a infecciones óticas recurrentes y alteraciones anatómicas.
- *Alteraciones musculoesqueléticas:* la corta estatura está presente en todas las MPS a excepción de la MPS IS. La afección articular se observa en todas las MPS, en la MPS IV se presenta hiperlaxitud. Otros síntomas incluyen atrapamiento de nervios periféricos como el síndrome del túnel del carpo que se manifiesta como parestesias y limitación de los movimientos de flexión y extensión de los dedos, con dolor al movimiento²⁹.

Las características bioquímicas dependen de la deficiencia enzimática y la alteración de la vía metabólica específica, bloqueando el catabolismo del dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato o condroitín sulfato individualmente o en combinación.

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Tipo MIM	Epónimo	Locus	Manifestaciones clínicas	Herencia	Enzima deficiente	GAGs afectados
MPS IH 252800	Severa (Hurler)	4p16.3	Inicio antes de los 10 años, de apariencia saludable al nacimiento. Opacidad corneal, disostosis múltiple, macroglosia, frente prominente, estatura corta, retardo mental, organomegalia, enfermedad respiratoria, infecciones óticas de repetición, respiración ruidosa, alteraciones cardíacas, hirsutismo, hipoacusia, hidrocefalia, fallecimiento en la infancia	AR	α -L-iduronidasa	DS,HS
MPS IS 252800	Ligera (Scheie)	4p16.3	Inician después de los 5 años. Contracturas articulares, opacidad corneal, enfermedad valvular aórtica, inteligencia , estatura y esperanza de vida normales	AR	α -L-iduronidasa	DS,HS
MPS IH/S 252800	Intermedia (Hurler/ Scheie)	4p16.3	Fenotipo intermedio con micrognatia, inteligencia normal, opacidad corneal y contractilidad articular en la adolescencia. Fallecen en la 3era década de la vida.	AR	α -L-iduronidasa	DS,HS
MPS II 309900	Hunter A	Xq28	Se manifiesta a los 2-4 años de edad. Disostosis múltiple, organomegalia, enfermedad respiratoria y cardíaca, retardo mental, deterioro neurológico progresivo, degeneración de retina, hidrocefalia, comportamiento agresivo. Muerte antes de los 15 años	LX	Iduronato sulfatasa	DS, HS

GAGs: glucosaminoglucanos
DS: dermatán sulfato
LX: ligado a X

HS: heparán sulfato
KS: queratán sulfato
AR: autosómico recesivo

Ch-4-S: condroitín-4-sulfato
Ch-6-S: condroitín-6-sulfato
MIM: Mendelian Inheritance in Man

AH: ácido hialurónico

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Tipo MIM	Epónimo	Locus	Manifestaciones clínicas	Herencia	Enzima deficiente	GAGs afectados
MPS II 309900	Hunter B	Xq28	Inteligencia normal, sin hidrocefalia, talla corta, enfermedad cardiaca, sobrevive a los 20-60 años	LXR	Iduronato sulfatasa	DS, HS
MPS III	Sanfilippo		Se manifiesta entre los 3-6 años de edad. Pueden sobrevivir hasta la segunda-tercera décadas de la vida	AR		HS
252900	A	17q25.3	Deterioro mental profundo, hiperactividad, manifestaciones somáticas moderadas, muerte en la adolescencia	AR	Heparán-N-sulfatasa	HS
252920	B	17q21	Similar a la III A	AR	α -N-acetil glucosaminidasa	HS
252930	C	?	Similar a la III A	AR	α -glucosamina-N-acetil transferasa	HS
252940	D	12q14	Similar a la III A	AR	N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa	HS

GAGs: glucosaminoglucanos
 DS: dermatán sulfato
 LX: ligado a X

HS: heparán sulfato
 KS: queratán sulfato
 AR: autosómico recesivo

Ch-4-S: condroitín-4-sulfato
 Ch-6-S: condroitín-6-sulfato
 MIM: Mendelian Inheritance in Man

AH: ácido hialurónico

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Tipo MIM	Epónimo	Locus	Manifestaciones clínicas	Herencia	Enzima deficiente	GAGs afectados
MPS IV	Morquio		Inteligencia conservada con manifestaciones musculoesqueleticas variables.	AR		
253000	A	16q24.3	Displasia espondiloepifisial, platispondilia, escoliosis grave, opacidad corneal, hipoplasia del esmalte dental, laxitud ligamentosa, inestabilidad atlantoaxial. Se conocen formas intermedias. Sobrevida hasta la tercera-cuarta década de la vida.	AR	N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa	KS Ch-6-S
253010	B	3p21.33	Similar a la MPS IV A	AR	β -galactosidasa	KS
MPS VI 253200	Maroteaux-Lamy	5q13-q14	Se manifiesta entre 1-3 años de edad. Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal, enfermedad cardiaca, sobrevida hasta la adolescencia en la forma severa. Se conocen formas intermedias.	AR	N-acetil-galactosamina-4-sulfatasa (Arilsulfatasa B)	DS
MPS VII 253220	Sly	7q21-11	Disostosis multiple, hepatoesplenomegalia, amplio espectro de severidad	AR	β -glucuronidasa	DS, HS Ch-4-S Ch-6-S
MPS IX 601492		3p21.2-p21.3	Talla baja, degradación en la región acetabular, sin daño neurológico ni visceral	AR	Hialuronidasa	AH

GAGs: glucosaminoglucanos
DS: dermatán sulfato
LX: ligado a X

HS: heparán sulfato
KS: queratán sulfato
AR: autosómico recesivo

Ch-4-S: condroitín-4-sulfato
Ch-6-S: condroitín-6-sulfato
MIM: Mendelian Inheritance in Man

AH: ácido hialurónico

Hasta el momento se han identificado once enzimas, cuyas deficiencias dan origen a las MPS, cuatro glucosidasas, cinco sulfatasas, una transferasa no hidrolítica y una hialuronidasa (*Tabla 2 y sección de diagnóstico*).

DIAGNÓSTICO

Existen varias aproximaciones diagnósticas las cuales se realizan en diferentes etapas del desarrollo y tejidos, existiendo la prenatal, la bioquímica y la molecular³⁰.

Para el diagnóstico de las MPS de manera ideal se deben utilizar los siguientes parámetros, de acuerdo al tipo de manifestaciones, accesibilidad y posibilidades de obtención de muestras³¹:

- Historia clínica.
- Imagenología (rayos X, ultrasonido, tomografía).
- Tamizaje urinario.
- Cuantificación de la excreción urinaria de GAGs.
- Electroforesis de GAGs.
- Cuantificación enzimática.
- Estudios citológicos.
- Histopatología de tejidos.
- Cultivo de tejidos.
- Estudio molecular (reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación para demostrar la alteración en la secuencia del gen).

Estudios accesibles al laboratorio clínico:

El *tamizaje urinario* considera dos pruebas para determinar si un paciente está excretando GAGs en la orina en cantidades significativas^{32,33}:

- *Prueba de la turbidez*

- *Prueba de la mancha*: descrita por Berry y Spinanger que utiliza el principio de metacromasia con el colorante azul de toluidina. Un punto relevante de este método es que detecta concentraciones elevadas de dermatán, de heparán y sus productos de degradación, pero no el queratán que se excreta en exceso en la enfermedad de Morquio (MPS tipo IV)³⁴.
- *Estudios citológicos*: incluyen biometría hemática y estudios citológicos en donde se estudian las propiedades tintoriales de las células y la ultraestructura de leucocitos o fibroblastos cultivados, que orientan a un padecimiento por atesoramiento cuando se encuentra granulación basófila dada por el almacenamiento de MPS, GAGs o glucolípidos.

En la sangre de pacientes afectados, del 18-39% de los linfocitos contiene gránulos metacromáticos, los cuales son demostrados al teñirse con azul de toluidina a pH 2; pueden observarse de 5-10 gránulos por célula de color púrpura, que se identifican con mayor facilidad en muestras de médula ósea y en linfocitos cultivados. Es posible encontrar esta metacromasia en otras entidades, por lo tanto, aunque es muy útil para el diagnóstico su valor predictivo positivo no es total, ya que existen enfermedades que presentan granulaciones similares y pueden prestarse a confusión como sería el caso del Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI)³⁵.

Estudios de gabinete:

1. *Radiografías de cráneo, columna vertebral y huesos largos*: las MPS presentan disostosis múltiple, término que se refiere a una constelación de anormalidades esqueléticas que incluyen las siguientes³⁶:
 - Cierre prematuro de las suturas.
 - Silla turca en forma de J.
 - Alteraciones orbitarias.

- Espacio anormal entre los dientes con quistes dentígeros³⁷.
- Clavículas cortas, delgadas e irregulares.
- Falanges cortas y de forma trapezoide.
- Arcos costales ensanchados.
- Hipoplasia anterior de las vértebras lumbares con xifosis.
- Pelvis poco desarrollada con cabezas femorales pequeñas y coxa valga.
- Diáfisis alargadas de huesos largos y metáfisis irregulares.

Específicamente en el estudio radiológico de las siguientes regiones pueden encontrarse las alteraciones que se describen³⁸ (Ver anexo 2):

- **CRANEO Y CARA:** cráneo agrandado a expensas de la bóveda, forma escafocefálica en el 90% de los casos, protrusión del frontal y de los parietales. Diploe grueso o de mayor espesor de lo normal. En el niño pequeño, las fontanelas son amplias, cerrándose tardíamente. La base del cráneo puede estar retraída, la silla turca agrandada y deformada con apófisis clinoides aplanadas.
- **COLUMNA VERTEBRAL:** presencia de xifosis en la parte baja de la columna dorsal o parte alta de la lumbar. Los cuerpos vertebrales son hipoplásicos, de forma biconvexa o cuneiforme, desplazada hacia atrás con aplasia casi completa de su porción anterosuperior, dando al cuerpo vertebral una imagen de perfil en forma de zapato sueco. El espacio intervertebral está conservado.
- **TORAX:** tipo enfisematoso, deformado con el esternón saliente (en quilla). Arcos costales ensanchados. Clavículas cortas y gruesas.
- **ABDOMEN:** se corrobora la hepatomegalia y la esplenomegalia clínicamente descritas.

- **EXTREMIDADES:** huesos largos gruesos de densidad uniforme, cortical variable unas veces densa y otras de apariencia osteoporótica. Diáfisis cortas, gruesas e incurvadas, canal medular ensanchado. Puntos epifisarios con retardo en el 70% de los casos, mal desarrollados, permaneciendo redondos y pequeños durante años. Los huesos del carpo son hipoplásicos, los metacarpianos convergen sobre el carpo retraído, adelgazándose en forma de punta por su extremo proximal. Las falanges son cortas y gruesas. La pelvis es de tipo antropoide, cavidades cotiloideas insuficientes, aplanadas y alargadas. El cuello femoral está deformado en coxa valga.

2. *Tomografía de cráneo:* útil en casos de hidrocefalia.
3. *Ecocardiograma:* útil para valorar la función ventricular.
4. *Electrorretinografía:* útil para descartar compromiso de retina.
5. *Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral:* para evaluar el grado de hipoacusia.

Posterior al diagnóstico presuntivo clínico de MPS se debe efectuar la diferenciación de los GAGs el cual puede realizarse mediante los siguientes estudios:

El azul de toluidina es un colorante utilizado para la tinción nuclear y visualización de la metacromasia en cortes histológicos. En el Departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) se ha realizado este estudio de tamizaje cualitativo en orina desde el inicio del departamento en la década de los 70s, sin embargo solo se cuenta con los registros del laboratorio de bioquímica a partir del año de 1994 a la fecha, resultados de estudios consignados en las bitácoras del laboratorio. En los estudios descritos, la prueba en papel filtro con una mancha de color azul se considera positiva.

Si existe una situación de sospecha o indicación para realizar el estudio prenatal, por ejemplo por antecedente familiar conocido, puede realizarse este análisis con las siguientes características:

- **El estudio de vellosidades coriónicas:** se realiza en la novena semana de embarazo.
- **Amniocentesis:** con excepción del Síndrome de Hunter, el diagnóstico puede realizarse cuantificando la actividad enzimática en células de líquido amniótico entre la décimo quinta y décimo sexta semana de gestación.

2. Estudio postnatal:

- **Determinación de GAGS en orina.**
- **Determinación de la enzima deficiente en suero, leucocitos o células cultivadas.**
 1. **MPS IH (Síndrome de Hurler):**
 - Enzima deficiente: α -L-iduronidasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato, heparán sulfato.
 2. **MPS I-H/S (Síndrome de Hurler-Scheie):**
 - Enzima deficiente: α -L-iduronidasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato, heparán sulfato.
 3. **MPS IS (Síndrome de Scheie):**
 - Enzima deficiente: α -L-iduronidasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato, heparán sulfato.
 4. **MPS II (Síndrome de Hunter)**
 - Enzima deficiente: Iduronato sulfatasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato, heparán sulfato.

5. MPS III A (Síndrome de Sanfilippo A)
 - Enzima deficiente: Heparan-N-sulfatasa
 - GAG urinario: heparán sulfato.

6. MPS III B (Síndrome de Sanfilippo B)
 - Enzima deficiente: N-acetilglucosaminidasa
 - GAG urinario: heparán sulfato.

7. MPS III C (Síndrome de Sanfilippo C)
 - Enzima deficiente: Acetil-coenzima A: α -glucosamina-N-acetiltransferasa
 - GAG urinario: heparán sulfato.

8. MPS III D (Síndrome de Sanfilippo D)
 - Enzima deficiente: N-acetil- α -glucosamine-6-sulfatasa
 - GAG urinario: heparán sulfato.

9. MPS IV-A (Síndrome de Morquio A)
 - Enzima deficiente: N-acetilgalactosamine-6-sulfatasa
 - GAG urinario: queratán sulfato.

10. MPS IV-B (Síndrome de Morquio B)
 - Enzima deficiente: β -galactosidasa
 - GAG urinario: queratán sulfato.

11. MPS VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)
 - Enzima deficiente: N-acetilgalactosamine-4-sulfatasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato.

12. MPS VII (Síndrome de Sly)
 - Enzima deficiente: β glucuronidasa
 - GAG urinario: dermatán sulfato, heparán sulfato

Los estudios anteriores deberán ser indicados en base a las manifestaciones fenotípicas y clínicas del paciente y deberán ser apoyados (según la edad y características) por análisis de laboratorio y gabinete. En la mayoría de los casos, con las técnicas disponibles actuales, el diagnóstico se basa también en la demostración del déficit enzimático específico en suero, leucocitos y fibroblastos de piel cultivados del paciente. Cuando los sustratos no degradados se excretan en orina, su estudio es útil para orientar el análisis enzimático posterior.

ANALISIS MOLECULAR

Se han identificado la mayoría de genes que codifican las enzimas implicadas en los diversos trastornos lisosomales. Dada la gravedad de las enfermedades de acumulo lisosomal y sus limitaciones terapéuticas, es muy importante hacer diagnósticos tempranos y proporcionar asesoramiento genético, el cual sólo podrá ofrecerse tras haberse alcanzado un diagnóstico de certeza. Lo anterior es relevante, ya que una vez establecido el diagnóstico se está en condiciones de ofrecer la información necesaria sobre el tipo de herencia, el riesgo de recurrencia, el curso clínico más probable, así como la metodología más adecuada en su caso para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal, dependiendo de la patología específica de que se trata.

TRATAMIENTO

Como se ha mencionado, el manejo de las MPS se limita a cuidados de apoyo y en pocos casos se cuenta con un tratamiento, particularmente de reemplazo enzimático que aún está en etapas iniciales³⁹. Estos pacientes requieren un abordaje multidisciplinario con la participación del especialista en pediatría, neurología, ortopedia, otorrinolaringología, oftalmología, rehabilitación y terapia física, audiología, cirugía y genética.

Según el caso se deberá realizar la corrección quirúrgica de hernias, contracturas articulares, tratamiento del síndrome del túnel del carpo, mielopatías, hidrocefalia, etc. El trasplante de médula ósea alogénica es efectivo si se realiza en forma temprana, antes del decline del desarrollo. La actividad enzimática de la L-iduronidasa es 100% normal de donador homocigoto y del 50% del donador heterocigoto, siendo la supervivencia del 75% a 5 años para los que recibieron donador HLA genotípicamente idéntico y 53% a 5 años para los que recibieron donador HLA haploide afín^{40,41}.

El primer trasplante de médula ósea exitoso para manejo del Síndrome de Hurler fue realizado en 1981. A la fecha, más de 300 trasplantes, inicialmente de médula ósea y actualmente de sangre de cordón umbilical han sido realizados en todo el mundo en pacientes con Síndrome de Hurler^{42,43}. El resultado es el reemplazo enzimático, con reducción de GAGs en hígado, conjuntiva, amígdalas y orina, aunque las deformidades esqueléticas y algunas anomalías oftalmológicas persisten^{44,45,46}.

La terapia de reemplazo enzimático⁴⁷ con L-iduronidasa recombinante (Iaronidase), recientemente aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos, ha demostrado disminución de la hepatoesplenomegalia, incremento en el peso y talla, disminución de la regurgitación tricúspidea y pulmonar, mejoría en la agudeza visual y disminución de la fotofobia e irritación conjuntival^{48,49}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la frecuencia y cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes mexicanos con diagnóstico de MPS atendidos en el HIMFG entre 1994 y 2005?

4. JUSTIFICACION:

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es uno de los dos hospitales pediátricos, centros de referencia de tercer nivel de atención en México. Aproximadamente el 30% de los pacientes atendidos en nuestro hospital acuden por malformaciones, deformaciones y cromosopatías, además debe considerarse aquellos pacientes con alteraciones monogénicas no incluidas entre las mencionadas. Dado lo anterior es importante conocer la frecuencia y las características de las enfermedades genéticas que atendemos, máxime en aquellas patologías que el avance científico y tecnológico nos permite ahora o en un futuro cercano ofrecer tratamiento no solamente paliativo sino con miras a ser curativo. Con excepción de la tesis mencionada¹⁵, no existe un análisis actualizado de las MPS en nuestro hospital.

Es necesario realizar este estudio poniendo énfasis en la importancia de su registro para su diagnóstico oportuno, y realizar intervenciones terapéuticas eficaces, así como identificar los requerimientos técnicos y humanos necesarios para alcanzar la optimización de la atención de estos pacientes.

Desconocemos el número de pacientes con MPS estudiados en el HIMFG y la frecuencia de cada uno de los tipos de MPS, así como las características del perfil epidemiológico de la población afectada, incluyendo el número de casos analizados mediante el estudio de tamiz metabólico en orina con la prueba de azul de toluidina.

5. OBJETIVO GENERAL

Identificar las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con diagnóstico de MPS atendidos en el HIMFG entre 1994 y 2005.

6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de MPS estudiados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 11 años (1994-2005).
2. Describir la edad promedio del inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico.
3. Describir la experiencia del HIMFG en los últimos 11 años (1994-2005) en el abordaje diagnóstico de las MPS.
4. Describir los casos reportados con prueba de azul de toluidina positiva y aquellos reportados con diagnóstico de MPS, estableciendo la frecuencia por ambos métodos de estas patologías en nuestra población.

7. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de pacientes con MPS diagnosticados entre 1994 y 2005 en un hospital pediátrico de tercer nivel de atención.

8. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se seleccionaron los registros y expedientes de pacientes con diagnóstico de MPS que cumplieron con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes con sospecha clínica de MPS a quienes se les realizó prueba de azul de toluidina de 1994-2005.
2. Pacientes con diagnóstico de MPS registrados en el Departamento de Bioestadística y Archivo Clínico de 1994-2005.

CRITERIOS DE EXCLUSION Y ELIMINACION:

1. Ausencia de expediente clínico.
2. Falta de datos en el expediente clínico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las propias de un estudio retrospectivo.

Los pacientes fueron identificados con diagnóstico de MPS a través de dos bases de datos. La primera constituida por los registros del laboratorio de bioquímica del departamento de Genética, los cuales abarcan el periodo de 1994 a 2005, con la finalidad de identificar aquellos casos con prueba de azul de toluidina positivo y con diagnóstico clínico de sospecha de MPS. La segunda fuente de identificación de pacientes con diagnóstico clínico de MPS fue a través de los registros del departamento de bioestadística de nuestro Hospital en el mismo periodo de tiempo.

Se revisaron un total de 51 expedientes y se analizaron las siguientes variables:

Edad, sexo, lugar de procedencia, antecedente de consanguinidad, antecedente de hermano(s) fallecido(s) o afectación familiar, edad de inicio del cuadro clínico y edad al momento del diagnóstico, padecimientos agregados, servicios médicos interconsultados y manejo establecido. (Ver Anexo 1. Hoja de recolección de datos).

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizaron estudios estadísticos de tendencia central, con determinación de porcentajes para las variables referidas.

8. RESULTADOS

De los expedientes revisados, 27 cumplieron con los criterios de inclusión, previamente mencionados.

La distribución por año fue la siguiente: cinco casos en 1994, uno en 1995, dos en 1997, cuatro en 1998, tres en 1999, dos en el 2000, uno en el 2001, tres en el 2002, tres en el 2003, dos en el 2004 y uno en el 2005.

De acuerdo al tipo de MPS se encontraron diez casos con diagnóstico de MPS I, uno con MPS II, seis con MPS III, dos con MPS IV y ocho casos no estaban clasificados aún.

Catorce pacientes fueron mujeres y trece hombres.

Seis pacientes provenían del Estado de México, cinco del Distrito Federal, seis de Hidalgo, tres de Michoacán, tres de Aguascalientes, dos de Puebla, uno de Oaxaca y uno de Chiapas.

Según el grupo etéreo al ingreso se encontraron diez lactantes, cinco preescolares, nueve escolares y tres adolescentes.

Las características clínicas más frecuentes fueron facies tosca, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, talla baja, rigidez articular y defectos de pared abdominal (Ver tabla 3).

Las alteraciones radiológicas más frecuentemente observadas fueron ensanchamiento de las estructuras óseas, deformidades de la columna vertebral, coxa valga, cierre prematuro de suturas, alteraciones orbitarias, osteopenia, diáfisis cortas, gruesas e incurvadas y retraso en la maduración esquelética (Ver anexo 2).

El diagnóstico más temprano se realizó al tercer día del ingreso y el más tardío a los cuatro años de iniciar el estudio del paciente, con una mediana de siete meses y medio.

Los servicios médicos de primer contacto fueron neurología y genética con siete pacientes cada uno, seguidos por medicinas, endocrinología, ortopedia, oftalmología, neumología, otorrinolaringología, cirugía, odontología y rehabilitación.

Los estudios paraclínicos más solicitados fueron las radiografías de cráneo, columna vertebral y huesos largos, los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral y el tamiz metabólico en todos los pacientes, seguidos por la tomografía de cráneo y senos paranasales, electroencefalograma, perfil tiroideo y ecocardiograma.

Los servicios mas solicitados para interconsulta fueron genética, oftalmología, neurología, rehabilitación, audiología, otorrinolaringología, ortopedia, cardiología y odontología.

De los tratamientos establecidos en los pacientes predominaron los quirúrgicos con once procedimientos diferentes (hernioplastía, adenoamigdalectomía, uvuloplastía, colocación de tubos de ventilación en oídos, colocación de válvula de derivación ventrículo-peritoneal, gastrostomía, miringotomía, trabeculotomía, osteotomía de alineación y tenotomía de aductores), la terapia física, rehabilitación dental y tratamiento farmacológico para crisis convulsivas, reflujo gastroesofágico e infecciones de vía aérea superior.

La condición actual de los pacientes se desconoce en su mayoría por no continuar acudiendo a sus consultas programadas sin causa justificada, uno falleció en su domicilio y ocho continúan su atención interdisciplinaria en el HIMFG.

9. DISCUSION:

De acuerdo con los resultados obtenidos en el análisis descrito de pacientes con MPS que acudieron al HIMFG entre 1994 y 2005, el número total de casos atendidos con este diagnóstico fue de 27 casos, lo que representa un 0.05% de la consulta otorgada por nuestro hospital en dicho periodo (53,229 pacientes de primera vez en la consulta externa).

De los casos analizados, la mayor parte correspondió a MPS I con 10 pacientes, siendo la segunda más frecuente MPS III con 6 casos, seguidas por MPS IV con 2 casos, y 1 con MPS II.

En la literatura médica se ha reportado una incidencia variable en relación a la MPS según la población estudiada, por ejemplo la MPS I, el diagnóstico más frecuente en nuestra población, tiene una incidencia reportada de 1/144,000 a 1/76,000 nacimientos. La MPS III tiene una incidencia de 1/73,000 a 1/24,000, la MPS IV tiene una incidencia de 1/1,300,000 a 1/640,000. Debido tanto al bajo porcentaje de los pacientes con MPS como a la baja incidencia esperada en la población general, se explica la dificultad del reto diagnóstico por ser enfermedades poco frecuentes, así como la importancia de sensibilizar al médico de primer nivel de atención.

Es interesante hacer notar que hubo 8 casos que no pudieron ser clasificados, las razones para ello entre otras fueron: no se completaron los estudios por no continuar acudiendo a la consulta externa, lo anterior por causas no especificadas si bien muchos pacientes eran foráneos. Otra razón fue la superposición del diagnóstico con otras enfermedades (por ejemplo, presencia de mancha rojo cereza en retina a descartar enfermedad de Tay Sachs o síndrome de piel tensa "stiff skin") o porque aún no se completa su estudio integral. Además de no completar su evaluación diagnóstica por inasistencia.

La relación de frecuencia por sexo fue de 14 mujeres (52%) versus 13 varones (48%). Uno de los varones fue diagnosticado como MPS II, la cual tiene patrón de herencia ligado al X recesivo por lo que la afección a este paciente de sexo masculino es la esperada. El resto de las patologías tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, por lo que eliminando a este paciente la relación de varones afectados es de 44%, lo que está en concordancia con el patrón de herencia y la diferencia de afectación por el sexo masculino o femenino es pequeña (6%).

Los casos familiares de MPS observados fueron 3 (11%), uno de ellos correspondió a MPS III (3 casos en la familia); MPS IV un caso con antecedentes familiares y un caso de MPS no clasificada, con antecedentes familiares positivos para MPS pero no especificados. En 3 de los 27 casos (11%) se confirmó antecedente de consanguinidad o endogamia.

El HIMFG atiende a población abierta de todo el país, sin embargo los 27 pacientes incluidos en el estudio provenían predominantemente de la zona centro y sur del país, las entidades federativas con más casos fueron los Estados de México e Hidalgo (22% de los casos) y D.F. (19%), probablemente reflejando la mayor facilidad de acceso y desplazamiento para recibir atención para esta población.

En cuanto a las edades de atención al momento del ingreso, el mayor número de pacientes fue atendido en el periodo de lactante (37%), seguido por pacientes en periodo escolar (33%), preescolar (19%) y adolescentes (11%). Lo anterior es interesante porque no hay pacientes recién nacidos, en ninguno de nuestros pacientes fue sospechado de manera inmediata el diagnóstico, si bien el paciente más joven referido para estudio tenía dos meses de edad, lo que puede estar en relación a las manifestaciones fenotípicas etáreas. Sin embargo, hubo tres pacientes cuya referencia para estudio por primera vez fue hecha hasta la adolescencia, etapa tardía tanto para la atención como para el manejo.

En cuanto a la causa de referencia a nuestro hospital de tercer nivel, no en todos los casos pudo establecerse, pero al menos tres pacientes fueron referidos con diagnóstico de sospecha de MPS (11%). Las dos valoraciones más solicitadas por las manifestaciones clínicas fueron a Genética (25%) y Neurología (25%), seguidas por Medicinas, Ortopedia y Endocrinología. Los motivos de consulta más frecuentes fueron inespecíficos, incluyendo facies peculiar no especificada, retraso en el desarrollo psicomotor, pérdida de habilidades previamente adquiridas (síndrome demencial) y sospecha de hipotiroidismo, otras causas fueron la presencia de catarata, hernia, disostosis, hepatoesplenomegalia, y/o infecciones de vías aéreas superiores de repetición.

Todos los anteriores son diagnósticos esperados en estos pacientes y concuerdan con las manifestaciones clínicas, si bien podría considerarse que los datos de “alarma” que desencadenan en la solicitud de atención son variables entre los casos, probablemente debido a su gravedad.

En la tabla 3, se muestran las características clínicas de los pacientes estudiados independientemente del tipo de MPS, muchos de ellos compartían las características más representativas como por ejemplo: retraso en la maduración ósea (81.5%), facies característica (77.7%), retraso mental/retraso en el desarrollo psicomotor (74%), disostosis múltiple (70%), hepatomegalia (63%), infecciones recurrentes de oído (66%), hernia umbilical (48%), rigidez articular (37%), talla baja e hipoacusia de moderada a severa (44.5%), y opacidad corneal (25.9%), el resto de las manifestaciones clínicas estuvo presente en menos de la cuarta parte de los pacientes.

Los estudios de laboratorio y gabinete de mayor apoyo diagnóstico fueron radiológicos de cráneo, columna cervical, tórax y columna vertebral (100%), serie ósea (74%), tamiz metabólico (96%), potenciales auditivos evocados de tallo cerebral (52%), TAC de cráneo y senos paranasales (48%), EEG (44.5%), radiografía de abdomen (26%), perfil tiroideo (22%) y potenciales

visuales (18.5%). El único paciente a quien no se le realizó tamiz metabólico en nuestro Hospital, fue por ser referido con estudios concluidos.

Los procedimientos de atención más solicitados fueron los quirúrgicos, seguido por terapia de rehabilitación y en tercer lugar diversos tratamientos médicos por varias causas. Siete pacientes (26%) cuentan con seguimiento nutricional estricto.

De los pacientes atendidos en nuestro Hospital, referidos en el expediente se encuentra una defunción y ocho que en la actualidad, continúan su atención.

10. CONCLUSIONES:

Las MPS son enfermedades por deficiencia enzimática en el metabolismo de los glicosaminoglicanos, los cuales se depositan de manera anormal en los lisosomas. En la actualidad se le clasifica en 7 tipos y 12 subtipos²⁹.

El diagnóstico de sospecha de las MPS se realiza en base a manifestaciones clínicas y radiológicas, requiriendo para su confirmación pruebas de laboratorio específicas como la determinación cuantitativa y cualitativa de los sustratos parcialmente degradados que son excretados en orina, la identificación de los mismos y la cuantificación de las enzimas alteradas. La identificación de las mutaciones genéticas permitirá relacionar la actividad enzimática y la concentración de GAGs urinarios con el fenotipo clínico de las MPS, por lo que será posible un adecuado asesoramiento genético en aquellas familias con antecedentes de MPS.

Sin embargo, el conocimiento de las MPS no ha caminado al mismo ritmo en todo el mundo, en algunos países industrializados se llevan 40 años con programas permanentes de búsqueda masiva de EIM en etapas presintomáticas. En nuestro medio, la utilización rutinaria del tamiz metabólico no es muy solicitada debido, entre otros factores, al desconocimiento de las expectativas de sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos, así como los factores que pudieran influir en su resultado final e interpretación y desde luego el reto diagnóstico que constituyen estas enfermedades.

El análisis descrito, un estudio observacional, transversal y descriptivo en población seleccionada, permitió concluir que a pesar de que las MPS son enfermedades en general poco frecuentes, son de referencia frecuente a nuestro Hospital, que se trata de enfermedades prevalentes y que la prueba de azul de toluidina juega un papel relevante por su fácil realización, demostrando su utilidad en el nivel primario de atención con la gran

desventaja de no ser útil para el diagnóstico de la MPS VI, requiriendo indudablemente de pruebas confirmatorias cuantitativas e identificación de mutaciones genéticas que relacionen la actividad enzimática y la concentración de GAGs urinarios con el fenotipo clínico de las MPS, permitiendo un adecuado asesoramiento genético.

En base a la experiencia adquirida en la realización de este trabajo, se desea proponer un algoritmo de atención (Ver anexo 3) para los pacientes con MPS con el objetivo de hacer una correlación interdisciplinaria aún más efectiva, ofrecer a estos pacientes los beneficios de los avances con una actualización de los mismos, y que formará parte de los procedimientos a seguir en la Clínica de EIM del HIMFG una vez que ésta se constituya.

La genética médica, gracias a los conocimientos obtenidos a través del proyecto el genoma humano, permitirá definir estrategias de acción ante muchas enfermedades y orientar nuestra práctica médica a su prevención, y a su tratamiento, pues actualmente queda mucho por conocer sobre los EIM y es importante de los médicos estén familiarizados con ellos para poder tratar adecuadamente a estos pacientes.

11. BIBLIOGRAFIA

REFERENCIAS ELECTRONICAS:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIN>. Online mendelian inheritance in man.
- <http://www.unam.mx/redlaem>. Red latinoamericana sobre enfermedades metabólicas hereditarias.
- <http://emedicine.com/orthoped/topic203.htm> Mucopolysaccharidosis: Tarek Bittar

- 1 Lehninger LA. *Bioquímica*. 6a ed. México: Word Publishes; 1974. p 267, 279,281.
- 2 Garrod A. *Inborn errors of metabolism*. Oxford University Press, Oxford. 1909.
- 3 Burgio GR. "Inborn errors of metabolism" and "chemical individually", two ideas of Sir Archibald Garrod briefly revisited 50 years alter his death. *Eur J Pediatric* 1986;145:2-5.
- 4 Mckusick VA. Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes. 10th ed. The Johns Hopkins University Press. Baltimore 1992.
- 5 Galjaard H. Incidences and recurrentes risks for various categories of congenital disorders. Early diagnosis and prevention. In: *Genetic Metabolic Disease*. Ámsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press 1980:5-37.

- 6 Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: diagnosis, molecular genetics and treatment. *Mol Biol Med* 1990; 381-404.
- 7 Vega HM, Chávez TR. Algoritmo clínico-biológico para el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo en neonatos enfermos. *Rev Mex Ped*, Vol 66; Num 2; 1999;64-70.
- 8 Velásquez A, Loera-Luna A, Aguirre BE. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. *Salud Pública Mex* 1994;36;249-56.
- 9 Chávez-Torres R, Vega-Hernández ME. Tamiz neonatal en América Latina: problemas y propuestas derivadas de la práctica clínica. *Rev Mex Ped*. 1995; 62:102-7.
- 10 <http://www.unam.mx/redlaem>
- 11 Lieberman HE, Muench SA, Mucopolisacaridosis: Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Investigación en Genética Humana;2005.
- 12 Rojas TI, Enriquez CG. Presentación de un caso clínico de Mucopolisacaridosis tipo Hurler y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuro* 2001,;2(3):149-159
- 13 Sánchez GJ, Rivera CA, Importancia del laboratorio clínico en el diagnóstico de los errores innatos del metabolismo mediante tamizaje metabólico. *Rev Mex Patol Clin*. Vol 42, No 2. 1995;78-87.
- 14 Gallegos AM, Gonzalez NA, Flores MS. Mucopolisacaridosis tipo I, III y VI: actividad enzimática y determinación cualitativa y cuantitativa de

glucosaminoglucanos urinarios. *Bol Med Hosp Inf Mex*, Vol 57, No. 12, 2000;697-704

- 15 Gamboa MJ, Mucopolisacaridosis. Revisión clínica y radiológica de los pacientes del Hospital Infantil de México, 1975.
- 16 Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, editors. *The metabolic basic of inherited disease*. New York: Mc Graw-Hill Inc 1996.
- 17 De Duve C, Presuman B, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fractionation studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver. *Biochem J* 1955; 60-604.
- 18 Meikle P, Hopwood J, Clague A, et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249-254.
- 19 Wilcox WR, Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of Pediatrics*, 2004; S3-S14
- 20 Jones Kenneth. Smith's recognizable patterns of human malformation. Sixth edition. Storage disorders; pp 524-545.
- 21 Haley SM, Fragala PM, The emerging role of the pediatric physical therapist in evaluation and Intervention for Individuals with lysosomal storage diseases. *Pediatr Phys Ther* 2005;17;128-139.
- 22 Muenzer J, Fisher Amy. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *N Engl J Med* 2004; 350;19.
- 23 www.emedicine.com/orthoped/topic203.htm Mucopolysaccharidosis. Tarek Bittar.

- 24 Gorlin Robert j, Cohen Michael M et al. Syndromes of the head and neck. Fourth edition. Mucopolysaccharidosis. Pp 135-139.
- 25 Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses. *Mol Biol Med* 1990;7:381-404.
- 26 Colville GA, Bax MA. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child Care Health Dev* 1996;22:31-6.
- 27 Dickerman RD, Colle KO, Bruno CA, Schneider SJ: Craniovertebral instability with spinal cord compression in a 17-month-old boy with Sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII): a surgical dilemma. *Spine* 2004 Mar 1; 29(5): E92-4.
- 28 Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, et al: Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001 Apr 27; 58(2): 127-38
- 29 Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill; 2001. p. 3421-52.
- 30 Mahalingam K, Janani S, Priya S, et al: Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr* 2004 Jan; 71(1): 29-32.
- 31 D. Wang, B. Eadala, M. Sadilek, N.A. Chamoles, F. Turecek, C.R. Scott, M.H. Gelb, Tandem mass spectrometric analysis of dried blood spots for screening of mucopolysaccharidosis I in newborns, *Clin. Chem.* 51 (2005) 898-900.

- 32 Hopwood JJ, Harrison JR. High resolution on electroforesis urinary GAG; an improved screening test for the mucopolysaccharidoses. *Analytical Biochemistry*, 1962;119:120-7.
- 33 Gallegos-Arreola MP, Machorro-Lazo MV, Flores-Martinez SE, et al: Urinary glycosaminoglycan excretion in healthy subjects and in patients with mucopolysaccharidoses. *Arch Med Res* 2000 Sep-Oct; 31(5): 505-10
- 34 Edgard W Gold. A simple spectrophotometric method for estimating glycosaminocan concentrations, *Analytical Biochem*, 1979; 99:183-8.
- 35 Carrillo-Farga J, Del Castillo V, González NA. Alteraciones morfológicas leucocitarias en el síndrome de Morateaux-Lamy. *Lab-acta* 1990; (2)1:13-6.
- 36 Rigante D, Caradonna P: Secondary skeletal involvement in Sanfilippo syndrome. *QJM* 2004 Apr; 97(4): 205-9.
- 37 Barker D, Welbury RR: Dental findings in Morquio syndrome. *ASDC J Dent Child* 2000 Nov-Dec; 67(6): 431-3, 407.
- 38 Spranger Jurgen W, Brill Paula W et al. Bone Dysplasias. Second edition. Section VII: Dysostosis multiplex. Complex carbohydrate storage diseases. Chapter 67: mucopolysacchariosis; pp 263-297.
- 39 Wraith JE. Advances in the treatment of lysosomal storage disease. *Dev Med Child Neurol* 2001;43:639-46.
- 40 Guffon N, Souillet G. Followup of nine patients with Hurler Syndrome after bonemarrow transplantation. *J Pediatric* 1998; 133: 119-125.

- 41 Kapelushnik J, Mandel H. Fludarabine-based protocol for haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in Hurler Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22 (5):433-436.
- 42 Grewal SS, Krivit W, Defor TE, et al: Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2002 Mar; 29(6): 491-6.
- 43 Krivit W. Stem cell bone marrow transplantation in patients with metabolic storage diseases. *Adv Pediatr* 2002;49:359-78.
- 44 Harmatz P, Whitley CB, Waber L, et al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004 May; 144(5): 574-80.
- 45 Hite SH, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol* 2000;30:464-70.
- 46 Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery* 2000;47:223-228; discussion 8-9.
- 47 Caillaud C, Poenaru L: Gene therapy in lysosomal diseases. *Biomed Pharmacother* 2000 Oct; 54(10): 505-12.
- 48 Kakis ED, Muenzer J. Enzyme-replacement therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*; 2001;344 (3):182-188.
- 49 Clarke L, Muenzer J, Kolodny EH, Pastores G, Beck M, Wraith JE. RhIDU enzyme replacement therapy for MPS I: 24 week extension study. *Am J Hum Genet* 2002;71(Suppl):481.

12. GLOSARIO

ADN: ácido desoxirribonucleico.

Alelo recesivo: es aquel cuyo efecto en el fenotipo sólo se expresa en el estado homocigoto.

Anabolismo: fase del metabolismo intermediario dependiente de energía, que se ocupa de la biosíntesis de los componentes celulares a partir de precursores más pequeños.

Catabolismo: fase del metabolismo intermediario que consiste en la degradación de moléculas para la producción de energía.

Coenzima: es un cofactor orgánico requerido para la acción de ciertas enzimas; a menudo contiene una vitamina como componente.

Cofactor: es un ión orgánico necesario para la actividad enzimática.

Cromatografía: es un proceso por el que se separan mezclas de moléculas mediante múltiples particiones entre una fase fluida (fase móvil) y una fase estacionaria.

Cromosoma: es una unidad del genoma que contiene genes. Cada cromosoma consiste en ADN de doble hélice y proteínas. Es visible como una entidad morfológica sólo durante la división celular.

Enzima: es una proteína que aumenta la tasa o velocidad de una reacción química sin sufrir cambios durante el proceso.

Fenotipo: son las características observables de un individuo.

Gen: es un segmento de ADN que codifica una cadena polipeptídica; incluye las regiones precedentes y siguientes a la región codificante, así como a las secuencias localizadas entre los segmentos codificantes.

Genoma: es el conjunto de genes y cromosomas que constituyen el material genético de un organismo.

Mutación: cambio en la secuencia de ADN que altera la estructura y función de la proteína codificada por un gen.

Anexo 1: Hoja de recolección de datos

BASE DE DATOS PARA LA TESIS TITULADA: CARACTERIZACION FENOTIPICA DE PACIENTES
MEXICANOS CON DIAGNOSTICO DE MPS ESTUDIADOS EN EL HIMFG DE 1994 A 2005

1. Nombre del paciente:
2. Registro:
3. Sexo: ()Fem ()Masc
4. Fecha de nacimiento:
5. Lugar de origen:
6. Residencia:
7. Edad al ingreso:
8. Tipo de MPS:
9. Edad al diagnostico:
10. Producto de la gesta:
11. Evolución del embarazo:
12. Antecedente de consanguinidad:
13. Antecedente familiar:
14. Características clínicas:
 - A. Cabeza
 - B. Cuello
 - C. Tórax
 - D. Columna vertebral
 - E. Abdomen
 - F. Extremidades
 - G. Piel
15. Paraclínicos:
 - A. Rx. Cráneo
 - B. Rx. Columna cervical
 - C. TeleRx tórax
 - D. Rx columna vertebral
 - E. Rx abdomen
 - F. Rx huesos largos
 - G. Edad ósea
 - H. USG abdominal
 - I. TAC
 - J. RMN
 - K. SEGD
 - L. Potenciales visuales
 - M. PEATC
 - N. PESS
 - O. VCM
 - P. Tamiz metabólico
 - Q. Cuantificación y electroforesis de MPS

R. Ecocardiograma

S. Electroencefalograma

T. LCR

U. Pletismografía

V. Gammagrama de vaciamiento gástrico

16. Estado de nutrición: P/E T/E P/T PC

17. Servicio de primer contacto

18. Servicios interconsultados:

1. Genética
2. Clínica de hígado
3. Neurología
4. Audiología
5. Psicología
6. Urología
7. ONG
8. Endocrinología
9. Oftalmología
10. Ortopedia
11. Nefrología
12. Foniatria
13. Psiquiatría
14. Cardiología
15. Medicinas
16. Rehabilitación
17. Cirugía
18. Clínica de mano
19. Neumología
20. Alergias
21. Odontología
22. Gastroenterología
23. Clínica de displasias
24. Hematología

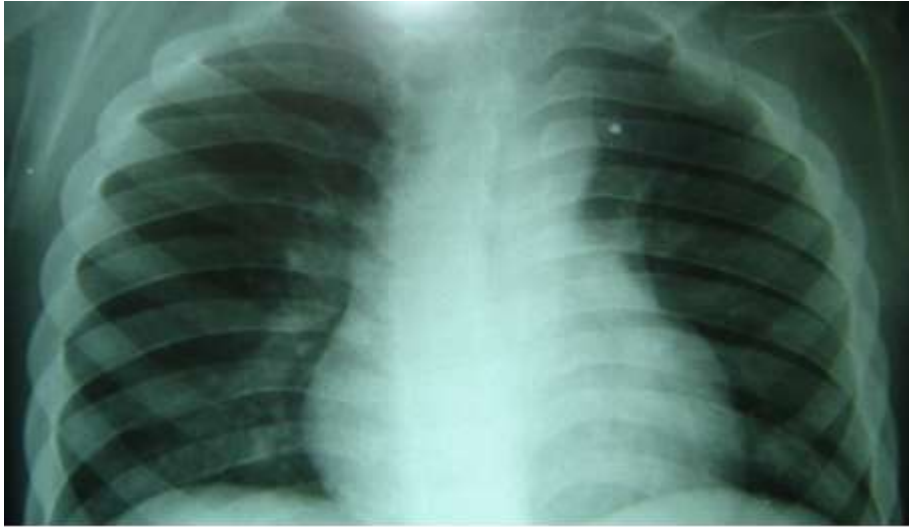
19. Última consulta:

ANEXO 2. ESTUDIOS DE RADIOLOGÍA

El expediente radiológico fue revisado por dos médicos especialistas en Radiología, de amplia experiencia en el diagnóstico de estas patologías. No se contó en todos los casos con expediente completo, ya que algunos tenían solamente radiografías de cráneo, de mano o de pelvis. Sin embargo se consideró que desde el punto de vista radiológico, se contaba con los criterios necesarios y suficientes para realizar el diagnóstico de MPS y de acuerdo al caso, el diagnóstico presuntivo del tipo de MPS.

ANEXO 2. ESTUDIOS DE GABINETE:

Se obtuvo el archivo radiológico de ocho pacientes con diagnóstico clínico de MPS.



Caso 1. Radiografía de Tórax: Se observa claramente la osteopenia y el ensanchamiento de las estructuras óseas.

Caso 2.

Ensanchamiento de estructuras óseas, retardo en la maduración esquelética, mano con tendencia a garra



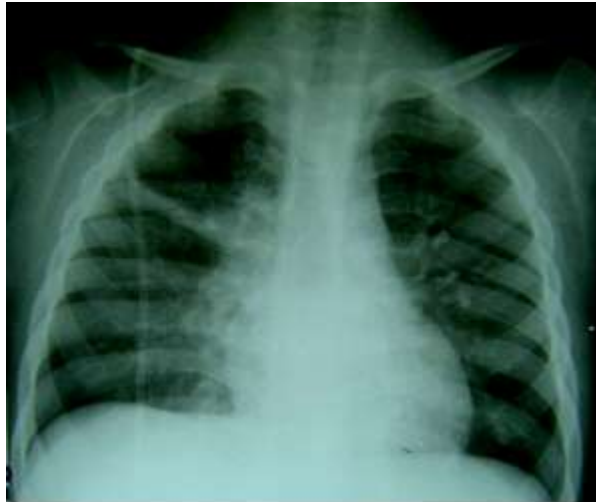
Caso 3.

Osteopenia, cuerpos vertebrales anormales, xifosis



Caso 4.

Tórax con ensanchamiento costal e infiltrado parenquimatoso, columna vertebral deformada a nivel lumbar, platiespondilia e imagen sugestiva de hernia umbilical



Caso 5.

Afección de columna vertebral, principalmente T12-l2 con forma de zapato sueco.
Xifosis, osteopenia, ensanchamiento de estructuras óseas.



Caso 6.

Macrocefalia, hipertelorismo y pobre neumatización de mastoides.



Caso 7.

Tórax superior con aumento del diámetro anteroposterior, infiltrado parenquimatoso, cambios en columna dorsal baja y lumbar alta, cuerpos vertebrales cortos y osteopenia.



Caso 8.

Retardo en la maduración esquelética y deformidad de columna vertebral



Caso 8.
Reflujo gastroesofágico y vesicoureteral grado II



ANEXO 3 ALGORITMO DE ATENCION DE MPS

Diagnóstico de clínico de sospecha:

- i) Referencia de pacientes.
- ii) Realización de historia clínica (incluyendo árbol genealógico).



Realización de estudios diagnósticos:

- i) Estudios de gabinete.
- ii) Estudios de laboratorio.
- iii) Potenciales auditivos y visuales.



Estudio de laboratorio:

- i) Tamíz metabólico en orina.
- ii) Tamíz metabólico ampliado.
- iii) Cromatografía.
- iv) Exámenes generales.



Estudios de gabinete:

- i) Radiografías de cráneo, huesos largos, columna vertebral y edad ósea.



Realización de estudios moleculares:

- i) Consentimiento informado.
- ii) Análisis molecular en laboratorios de referencia.



Evaluación interdisciplinaria:

- i) Pediatría.
- ii) Genética.
- iii) Neurología.
- iv) Rehabilitación.
- v) Oftalmología.
- vi) Otorrinolaringología
- vii) Ortopedia
- viii) Cardiología.
- ix) Gastroenterología.
- x) Audiología.
- xi) Cirugía.
- xii) Neumología.
- xiii) Odontología.



Establecimiento de diagnóstico de certeza:

- i) Inicio de manejo paliativo/apoyo/terapéutico según el caso.
- ii) Asesoramiento genético.
- iii) Seguimiento del caso según necesidades del paciente.