
Errores innatos del metabolismo lisosomal, Mucopolisacaridosis

Inborn lysosomal metabolic errors, Mucopolysaccharidosis

Jaime F. Flores Ávila *
Bélgica Jacho *

Resumen

Las mucopolisacaridosis comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por un déficit enzimático lisosomal específico provocado por una alteración en el gen que codifica para la enzima deficiente. El resultado de este déficit se expresa como una serie de manifestaciones anatomopatológicas que comprometen la calidad inclusive, la vida misma del individuo.

El diagnóstico presuntivo se lo logra mediante la valoración clínica, los estudios radiográficos y la determinación de glucosaminoglicanos en orina, y, se confirma mediante la identificación del déficit enzimático correspondiente.

El manejo terapéutico de la enfermedad le permite a algunos pacientes alargar el tiempo de sobrevivencia manteniendo una calidad de vida que varía de cercana a la normalidad a leve mejoría del cuadro en sí.

Palabras claves: mucopolisacaridosis, déficit enzimático lisosomal, alteración genética.

Summary

Mucopolysaccharidosis constitute a group of disorders characterized by a specific enzymatic lysosomal deficit produced by an alteration of the codifying gene for such enzyme. The result of this disorder expresses as a series of anatomopathologic changes which compromise the patient's quality of, and life, itself.

The presumptive diagnosis can be achieved by a clinical examination, radiographic studies and the determination of great amounts of GAGs in urine, and, it can be confirmed by the identification of the specific enzyme deficiency.

The therapeutic management of these disorders allows some patients to lengthen their life time keeping a quality of life close to a normal one or with little improvement of it.

Introducción

Los mucopolisacáridos, también conocidos como glucosaminoglicanos (GAG's), son moléculas de polisacáridos lineales de gran longitud constituidas por dímeros repetitivos que contienen, cada uno, un ácido hexurónico (o galactosa, en el caso del queratán sulfato) y un aminoazúcar (4, 18, 39).

Los GAG's se encuentran unidos por enlaces covalentes a un núcleo proteínico formando macromoléculas conocidas como proteoglicanos, mismos, que son componentes importantes de la sustancia intercelular del tejido conjuntivo (4, 39). La eliminación de los proteoglicanos se realiza dentro de los lisosomas previa captación celular por endocitosis y su posterior digestión mediada por proteasas, endoglucosidasas y exoglucosidasas.

Cuando, dentro del lisosoma, se produce un déficit total o parcial de alguna de las enzimas que participan en la degradación de los glucosaminoglicanos, se desarrolla una acumulación progresiva de estos polímeros parcialmente degradados que conlleva a la alteración de la función celular, causando un síndrome conocido como Mucopolisacaridosis (MPS) (4, 26, 28, 29, 30, 37, 39).

Esta enfermedad congénita puede no ser evidente al momento del nacimiento, sino, a partir del primer año de vida en adelante, cuando se establece una progresión variable de los signos y síntomas (12, 18, 26). Esta característica, solo nos permite tener una estimación sobre su incidencia, la que corresponde a 1:30.000 nacimientos (12).

Debido a que el déficit afecta a una de un grupo de enzimas que participan en el proceso de degradación, las mucopolisacaridosis se clasifican de acuerdo a la enzima comprometida. Esta clasificación corresponde:

1) Síndrome de Hurler (MPS IH):

Esta es una alteración autosómica recesiva que se presenta con un déficit total de a-L-iduronidasa, enzima cuyo gen se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4. Las mutaciones observadas en el gen de la a-L-iduronidasa corresponden a: W402X, Q70X, P533R, R89Q, L218P, A327P y A75T (30, 36). Su ausencia ocasiona que se produzca un depósito de dermatán y de heparán sulfato en los lisosomas y por ende en los tejidos (18, 26). Debido a que es el más severo de estos trastornos, los pacientes que lo padecen fallecen al comienzo de la segunda década de la vida, generalmente debido a complicaciones cardíacas y respiratorias (23, 29).

Entre las manifestaciones clínicas encontramos que a partir del primer año de vida ya es perceptible la opacidad corneal, cifosis excesiva dorsolumbar, hepatosplenomegalia y secreción nasal persistente. De ahí en adelante se puede encontrar un deterioro progresivo de las funciones mentales, cardíacas, respiratorias y disostosis múltiple, especialmente a nivel de cráneo, cara (rasgos toscos) y de columna (4, 8, 25, 29, 37). El diagnóstico se lo hace mediante la valoración clínica y radiológica y se confirma mediante la identificación de heparán y dermatán sulfato en la orina y la posterior demostración del déficit enzimático de a-L-iduronidasa en los leucocitos, suero o en cultivo de fibroblastos cutáneos (23, 30).

2) Síndrome de Scheie (MPS IS):

Una forma leve del síndrome de Hurler, es una alteración autosómica recesiva que se caracteriza por actividad residual de a-L-iduronidasa y se acompaña de depósito de dermatán sulfato en los tejidos. Esta es la forma más leve de las mucopolisacaridosis por lo que permite un tiempo de vida casi normal. Los primeros indicios clínicos de presencia de esta enfermedad se dan desde los cinco años de edad y corresponden a opacidad corneal,

cambios faciales ligeros y rigidez articular. También se puede encontrar regurgitación aórtica. La esfera mental y la talla son normales (4, 18, 26, 29). El diagnóstico se realiza mediante la clínica y la determinación de dermatán sulfato en la orina, y, se confirma, al comprobar el déficit enzimático de a-L-iduronidasa (29, 37).

3) Síndrome de Hurler - Scheie (MPS IH / IS):

Es una forma autosómica recesiva intermedia de MPS I y se caracteriza por presentar un déficit incompleto de a-L-iduronidasa con depósito de dermatán sulfato a nivel tisular. A diferencia del síndrome de Scheie este se acompaña de compromiso osteoarticular importante casi similar a los encontrados en el síndrome de Hurler (4, 26, 29). Además se puede identificar insuficiencia mitral, opacidad corneal, talla baja, hepatosplenomegalia, inteligencia normal y talla baja. La edad de aparición de las manifestaciones clínicas se encuentra alrededor de los dos años de edad. El diagnóstico se hace mediante la identificación de dermatán sulfato en la orina y la cuantificación de la actividad metabólica de la a-L-iduronidasa junto a la valoración radiológica (26, 29).

4) Síndrome de Hunter (MPS II):

Este es un trastorno ligado al sexo recesivo caracterizado por un déficit de iduronato sulfato sulfatasa que ocasiona que se produzca depósito tisular de dermatán y de heparán sulfato (23). El gen afectado se encuentra a nivel de Xq28. Se conocen dos tipos de presentación de la enfermedad, diferenciadas, por la gravedad del cuadro clínico, tipo A (severa) y tipo B (leve) (4, 26). En estos pacientes las manifestaciones clínicas suelen empezar entre los dos y cinco años de edad, y lo hacen acompañadas de pérdida auditiva, retraso del crecimiento y de un historial de infecciones recurrentes (4, 29, 37). También se va a encontrar hepatosplenomegalia, alteraciones faciales toscas y rigidez articular, signos que varían en intensidad de un tipo al otro. Además, en el tipo A se encuentra retraso mental importante mientras que en el tipo B la inteligencia es normal o, si hay retraso, es leve. Por otra parte, en el tipo B se produce depósito de GAGs a

nivel de la tráquea y de los bronquios por lo que puede acompañarse de obstrucción de la vía respiratoria. El diagnóstico se hace mediante la valoración clínica y la determinación de dermatán y de heparán sulfato en la orina y se confirma mediante la identificación del déficit de iduronato sulfato sulfatasa en leucocitos, suero o fibroblastos cutáneos en cultivo y mediante el patrón de transmisión hereditario ligado al sexo. Los pacientes que sufren la forma leve de la enfermedad viven por más tiempo que los que sufren la forma grave (viven hasta los 30 años).

5) Síndrome de Sanfilippo (MPS III):

Es una alteración autosómica recesiva que se caracteriza por el déficit de una de cuatro enzimas que se encargan de la descomposición del heparán sulfato. Esto a dado origen a cuatro subtipos de MPS III, A - B - C y D. En todos ellos se produce depósito tisular de heparán sulfato. Las enzimas comprometidas son: (18, 26, 33, 37).

- MPS III A: sulfamidasa (error en gen de cromosoma 17q25.3)
- MPS III B: N-acetil-a-D-glucosaminidasa (error en gen de cromosoma 17q21)
- MPS III C: acetilCoA-a-glucosaminidasa-N-acetiltransferasa (error en gen de cromosoma 14) (27)
- MPS III D: N-acetil-glucosamina-6-sulfato sulfatasa (error en gen de cromosoma 12)

Las manifestaciones clínicas (similares entre los cuatro subtipos), encontradas en este síndrome, comienzan a evidenciarse desde los dos años de edad con cambios faciales, disostosis múltiple y deterioro progresivo de la función intelectual (más acentuado desde los diez años de vida en adelante). También se encuentra hepatosplenomegalia, rigidez articular leve y hernias. El desenlace final es la muerte, misma que ocurre en los primeros años de la vida adulta. El diagnóstico en base al cuadro clínico se lo confirma mediante la detección de heparán y de condroitín sulfato en orina y por la identificación del déficit enzimático correspondiente ya sea en leucocitos, suero o fibroblastos cutáneos en cultivo.

6) Síndrome de Morquio (MPS IV):

Es un desorden autosómico recesivo causado por mutaciones en los genes que codifican para la n-acetilgalactosamina-6-sulfatasa y B-galactosidasa, localizados en los cromosomas 16q24.3 y 3q21.33 respectivamente. Esto causa una deficiencia de n-acetilgalactosamina-6-sulfatasa y de B-galactosidasa lo que origina dos formas clínicas de la enfermedad conocidas como Morquio tipo A y tipo B respectivamente. La primera se acompaña de mayor presentación de disostosis múltiple y la segunda, mucho más rara, presenta un cuadro clínico más leve.

Se ha estimado que su incidencia varía de 1 en 40.000 a 1 en 200.000 nacimientos y su expectativa de vida puede ser hasta los veinte años.

Los pacientes con este síndrome, pueden aparentar ser normales al nacimiento, pero alrededor del segundo y tercer año de vida comienzan a presentar anomalías esqueléticas que incluyen enanismo con tronco corto, tórax en carinatum, cifoescoliosis, deformidad ovoidea de las vértebras, genu valgus, deformidad epifisiaria de los huesos largos, metáfisis ancha y osteoporosis.

La esfera mental se encuentra normal a diferencia de otras MPS (3). Un hallazgo clínico universal es la compresión de la médula cervical alta por inestabilidad de la articulación atloideoaxoidea, complicación que puede presentarse alrededor de los seis años.

Entre las manifestaciones extraesqueléticas podemos citar la hepatosplenomegalia (+)*, opacificación corneal, valvulopatía cardíaca, sordera, problemas dentales como dientes espaciados con pérdida de esmalte.

El diagnóstico se confirma con la presencia de queratán sulfato y condroitín 6 sulfato en la orina y la deficiencia de las enzimas ya mencionadas en leucocitos, fibroblastos (tipo A) y suero (tipo B).

7) Síndrome de Maroteaux – Lamy (MPS VI):

Se hereda en forma autosómica recesiva y se caracteriza por la ausencia de n-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa b. El gen que codifica para la n-acetilgalactosamina-4-sulfatasa se localiza en el cromosoma 5q13q14 (4, 33). Este síndrome se presenta con retardo del crecimiento, el cual, puede pasar inadvertido hasta el segundo y tercer año de vida, fascies tosca, inteligencia normal, disostosis múltiples y esternón prominente. También se observa hepatosplenomegalia (++)*, opacificación corneal y valvulopatías (31).

Se pueden encontrar tres fenotipos: leve, moderado y grave (4, 14). Las formas leve y moderada se pueden confundir con la MPS III; pero se las diferencia a través de la determinación del tipo de GAGs en orina, el déficit enzimático y por el retardo en el crecimiento de los pacientes con MPS VI (8).

En la forma grave, el crecimiento resulta normal durante los primeros años de vida, pero se detiene después de los seis a ocho años.

El diagnóstico se confirma por la presencia de sulfato de dermatán en la orina y el defecto enzimático en leucocitos y fibroblastos.

8) Síndrome de Sly (MPS VII):

Es un defecto autosómico recesivo, acompañado por el déficit enzimático de b-glucuronidasa. El gen que codifica para dicha enzima se ha localizado en el cromosoma 7q21.1-22 (35).

Es la forma más rara de MPS, presenta diversas formas clínicas que oscilan entre una forma neonatal grave y otra leve en los adultos (4).

La forma neonatal grave se caracteriza por hidropesía fetal, disostosis múltiple y pruebas clínicas y patológicas positivas para enfermedad por depósito lisosómico, como identificación del déficit enzimático en fibroblastos cultivados de piel fetal (7, 19). En caso de sospecha de MPS VII durante la gestación, como con todas las mucopolisacaridosis (25), se pueden realizar

estudios intrauterinos como la determinación de actividad enzimática en muestra de vellosidades coriónicas (35), electroforesis bidimensional de GAGs en líquido amniótico y ensayo enzimático de células amnióticas cultivadas (21), con el fin de lograr un diagnóstico precoz.

En los adultos, se encuentran: fascies tosca, hepatosplenomegalia (+++)*, displasia esquelética (+++)*, retardo en el desarrollo físico y mental, afectación vascular y opacificación corneal. El diagnóstico se hace mediante la identificación de excreción aumentada en orina de sulfato de heparán, de dermatán y de condroitín.

9) Deficiencia de hialuronidasa (MPS IX):

Esta enfermedad se produce por deficiencia de hialuronidasa, una endoglucosidasa lisosomal que se fija en las uniones 1-B-4N-acetilhexosaminida para producir la degradación del hialuronano que en el GAG que se acumula en esta enfermedad (28).

Los cromosomas más conocidos que contienen los genes que codifican para la hialuronidasa son: el cromosoma 7q31, el 3p21.B, que contienen los genes HYAL1 HYAL2 y HYAL3 (32), y el 10q24.1 - q24.2 que contienen el gen MGEAS que se encuentra en estudio (34).

Una de las funciones del hialuronano es que actúa como lubricante de las articulaciones, además de formar parte integral de los cartílagos. Estas dos propiedades del hialuronano son las responsables de que cuando se acumula, origine dos de los signos más característicos de la enfermedad, a saber, el desarrollo de masas periarticulares y quistes intraarticulares, con predominio de histiocitos distendidos por una gran cantidad de lisosomas llenos de un material denso (hialuronano), baja talla, resultado de una probable alteración de condrocitos en la placa de crecimiento o en la matriz extracelular (4, 28) y erosión ósea causada por un aumento de la actividad de los osteoclastos estimulada por macrófagos.

El diagnóstico se lo hace mediante la determinación de la actividad enzimática de la hialuronidasa en fibroblastos cutáneos

cultivados, histiocitos. Los GAGs en orina son normales.

- * Leve (+)
- Moderada (++)
- Importante (+++)

Patología:

Los mucopolisacáridos que se acumulan lo hacen en los lisosomas de las células fagocitarias mononucleares, células endoteliales, células musculares lisas de la íntima vascular, fibroblastos y neuronas (síndromes que afectan al S.N.C.), a manera de inclusiones citoplasmáticas PAS positivas. Esto provoca que los lisosomas se hinchen y provoquen que estas células aumenten su volumen considerablemente (9). Cuando esta característica se observa en linfocitos se conoce como anomalía de Alder-Reilly (24).

Los órganos más afectados por los depósitos son: hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, vasos sanguíneos y corazón (9, 37).

Determinación urinaria de glucosaminoglicanos:

Para determinar la presencia de GAGs en orina existen métodos cualitativos como el test de Berry, semicuantitativos como el test de la turbidez con cloruro de cetilpiridinium o bromuro de cetiltrimetil amonio y cuantitativos como los que utilizan el azul alcian 8GX o el 1.9 azul dimetilmileno (DMB) (2, 12).

La muestra de orina puede ser recolectada en 24 horas (1) o puede ser del momento (10 ml) (17). En cualquiera de los dos casos la muestra se debe manejar en frío y debe ser procesada dentro de las 24 horas subsiguientes. De la muestra se obtendrán los niveles de GAGs, y, de manera individual, los niveles de heparán sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y condroitín sulfato (15). Vale recalcar que los niveles normales de sulfato de heparina y de condroitina en el adulto excretados en 24 horas son de menos de 10mg (5).

Según un estudio llevado a cabo por la doctora de la Cruz Amorós utilizando el DMB, los valores normales de GAGs, por edades y usando el índice GAG/Creatinina (mg/mol) (12, 15), son:

Grupos de edad (años)	Límite inferior (95%) (mg/mmol)	Valores medios (mg/mmol)	Límite superior (95%) (mg/mmol)
1-2	3.64	8.70	13.75
2-3	2.29	7.34	12.39
3-4	1.32	6.38	11.43
4-5	0.57	5.63	10.68
5-6	0	5.02	10.06
6-7	0	4.50	9.54
7-8	0	4.05	9.10
8-9	0	3.66	8.70
9-10	0	3.31	8.34
10-11	0	2.99	8.02
11-12	0	2.70	7.73
12-13	0	2.43	7.46
13-14	0	2.18	7.21
14-15	0	1.95	6.98
15-16	0	1.73	6.76
16-17	0	1.53	6.56
17-18	0	1.34	6.37

Determinación de las enzimas lisosomales en mucopolisacaridosis:

Cuando en la orina se detectan niveles anormalmente altos de glucosaminoglicanos, ya sea de heparán sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato o condroitín sulfato, se debe realizar una determinación enzimática de las hidrolasas ácidas lisosomales con el fin de catalogar el síndrome específico dentro del grupo. Las muestras para esta determinación provendrán de cultivos de fibroblastos cutáneos, de cultivos de amniocitos, cultivos de vellosidades coriónicas, leucocitos, suero, plasma y tejidos sólidos (comprometidos). (18, 29, 37).

La muestra deberá llegar dentro de las primeras 24 horas luego de su obtención y tendrá que mantenerse a temperatura ambiente. La determinación enzimática será realizada con los substratos de para-nitrofenil o 4 metilumbelliferil y será cuantificado en mg (tejido) o en ml (suero - plasma). El tiempo de duración de las pruebas puede tardar de 1 a 4 semanas (cultivos) (17).

Diagnóstico diferencial:

Existen muchas enfermedades que pueden confundirse clínicamente con una MPS; sin embargo, el diagnóstico puede lograrse mediante los datos radiológicos y pruebas específicas tanto en suero como en orina, disponibles para cada enfermedad (10).

Entre estas patologías podemos citar:

A. Los síndromes similares a la MPS I (Hurler)

- a) La mannosidosis, en cuyo examen bioquímico no hay mucopolisacariduria, pero se detectan oligosacáridos en manosa (4).
- b) La aspartilglucosaminuria, con excreción urinaria de aspartilglucosamina.
- c) Las mucopolisacaridosis:
 - I, que se diferencian por la presencia de una mancha de color rojo cereza macular, los mucopolisacáridos urinarios son normales y se excretan cantidades elevadas de oligosacáridos ligados al ácido siálico (4).
 - III, se observa ausencia de mucopolisacariduria, hidrolasas elevadas en suero y orina; y concentraciones bajas de estas enzimas en los fibroblastos en cultivo (4).

B. Entre los síndromes similares a la MPS II (Hunter).

- a) La aspartilglucosaminuria.
- b) Mucopolisacaridosis II o enfermedad de células I, en los resultados bioquímicos no hay mucopolisacariduria.

C. El síndrome de Kneist, se confunde con la MPS IV; se caracteriza también por presentar queratán sulfatado. Sin embargo el déficit enzimático de la MPS IV es la n-acetilgalactosamina-6-sulfatasa y la beta-galactosidasa y no se dan en el síndrome de Kneist (4).

Otros datos clínicos como la macrocefalia y la opacificación corneal, podemos encontrarla, la primera en hidrocefalia progresiva o detenida, hematomas subdurales crónicos, etc. y la segunda en la distrofia corneal hereditaria congénita distrofia polimorfa posterior, sífilis congénita, rubéola, coristomas (coristoma dermoide y dermosimil), etc. (13, 37).

Tratamiento:

Transplante alogénico de médula ósea:

El transplante de médula ósea alogénica (TMOA) se usa para pacientes con las formas severas de M.P.S. que comprometen la calidad, y la vida misma. En ellos, este procedimiento permite

mejorar o detener la progresión de la enfermedad alargando el tiempo de sobrevida. La mejoría se puede apreciar sobre la función cardíaca izquierda (16), la función respiratoria, la macrocefalia, la función intelectual (siempre y cuando el compromiso neurológico no este avanzado), la visión, la opacidad corneal (en algunos casos), la audición y las disostosis múltiples, aunque en esta última se ha observado que con el tiempo se produce la progresión hacia las deformidades y limitación funcional por falta de osificación endocondral (probablemente por alteraciones metabólicas y por cambios osteoartrotríticos) (36).

El grado de mejoría es variable para cada individuo y depende de varios factores como la edad, el estado intelectual, el compromiso osteoarticular, antes del transplante, y, luego de este, del grado de quimerismo expresado por el injerto (11, 20, 36).

Según un estudio realizado por el doctor Peters y colaboradores (11), mejores resultados en cuanto a sobrevida y desarrollo cognitivo se obtuvieron en pacientes transplantados con injertos HLA genotípicamente idénticos antes de los 24 meses de nacidos (16, 36) y con un índice de desarrollo mental (MDI) superior a 70.

El transplante de médula ósea resulta terapéutico ya que provee, mediante las células madre hematopoyéticas transplantadas, los leucocitos que se encargaran de producir la enzima faltante.

Entre las complicaciones más importantes del TMOA se encuentran: el arresto cardiopulmonar, el rechazo injerto - receptor agudo y crónico, infecciones, hemorragia, falla orgánica y neumonitis. Estas complicaciones son más comunes en los pacientes que reciben el injerto de donantes HLA Haploidentícamente relacionados y en los no relacionados (11, 36).

Terapia de reemplazo enzimático:

El uso de la terapia de reemplazo enzimático en MPS se encuentra limitada a ciertos síndromes como aquellos con deficiencia de alfa-L-iduronidasa, MPS I H, MPS I S, MPS ISH, y deficiencia de hialuronidasa (28), mediante la aplicación intravenosa de las enzimas recombinantes obtenidas mediante la clonación de DNA complementario que codifica para ellas (12, 22).

Un estudio realizado por el Dr. Kakkis y colaboradores probó el uso de la a-L-iduronidasa por 52 semanas, aplicándola una vez por semana a una dosis de 125.000 U por peso en kilogramos colocada para infusión IV en solución salina 0,9% con 0,1% de albúmina humana para pasar en tres horas, 3.000 U x kilo la 1ra. hora y 61.000 U cada una de las dos horas restantes. Entre los resultados observados hubo:

- Aumento de actividad de alfa-L-iduronidasa leucocitaria.
- Disminución de la hepatosplenomegalia.
- Disminución de GAGs en orina, aunque el dermatán sulfato seguía por arriba de lo normal.
- Mejoría en el crecimiento en los pacientes prepuberales.
- Mejora el peso en los pacientes.
- No hubo mejorías en cuanto a la opacificación corneal.
- Mejoría en la función cardíaca.
- Mejoría en la función respiratoria.
- Mejoría en la extensión de movimientos.

También existen modelos experimentales donde se prueban diversas formas de N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa con el fin de proveer una terapia efectiva para la MPS VI, obteniendo resultados positivos (10).

Terapia genética:

Actualmente la terapia genética, que se encuentra en fase experimental, ofrece un prometedor acercamiento hacia un mejor manejo terapéutico de la MPS, especialmente para aquellos grupos que comprometen el S.N.C. y que no permiten una buena respuesta con el T.M.O.A o la T.R.E.

Por el momento se prueba el virus herpes simple I neuroatenuado, por su afinidad para el S.N.C, en diferentes ensayos como el del Dr. Bryanl y colaboradores, donde se modifica su estructura genética para que codifique para heparán-N-sulfatasa y N-acetil-glucosaminidasa (MPS III A - III B) (30, 38), o, el de los doctores Berges y Fraser que prueban con la beta-glucuronidasa (MPS VII) (6) obteniendo, ambos, buenos resultados.

Conclusiones

Siendo las mucopolisacaridosis un grupo de enfermedades producto de anomalías genético - hereditarias, por el momento sin tratamiento definitivo, es de vital importancia conocer los medios necesarios para identificar esta patología antes de que evolucione en el paciente que la padece, así como vital resulta realizar una identificación genética temprana de los posibles portadores de las anomalías cromosómicas que traducen la enfermedad, con el fin de prevenir nuevos casos. Esto tiene como objetivo dar una atención adecuada en los estadíos mas tempranos de la enfermedad, logrando de esta manera, mejores resultados en cuanto a la evolución de las manifestaciones clínicas otorgando una mejor calidad de vida en este grupo de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Acid Mucopolysaccharides. Urine Sample Management. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003368.htm>
2. Adam T y cols: Normal Values of Urinary Excretion of Glycosaminoglycans Assessed by the 1,9-dimethylmethylene Blue Method. *Klin Biochem Metab* 24 (3): 172-174, 1995
3. Beck M y cols: Fetal presentation of Morquio disease Type A. *Prenatal Diagnosis, Germany* 12: 1019 – 1029, 1992
4. Behrman R, Kliegman R, Jenson Hal: *Nelson Tratado de Pediatría*. 16ª ed, Ed Interamericana, México II: 461-464, 2001
5. Bernard JH: *Stanford-Davidson Todd, Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio*. 7ª ed, Ed Salvat, España 583, 1984
6. Bradford K y cols: A Model System for Gene Therapy of Murine Mucopolysaccharidosis VII in the CNS Using an HSV-1 Vector. <http://www.academicpress.com/asgt/303.htm>
7. Cassady G: *Hydrops Fetalis*. <http://www.emedecine.com/PED/topic1042.htm>
8. Correa JA y cols: *Fundamentos de Pediatría: Hematología, Neoplasias, Nefrología, Oftalmología y Genética*. 1ª ed, Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín - Colombia IV: 1947-1950, 1994
9. Cotran R y cols: *Robbins Patología estructural y funcional*. 5ª ed, Ed Interamericana McGraw Hill, España 161, 1995

10. Crawley AC y cols: Enzyme Replacement Therapy in a Feline Model of Maroteaux - Lamy Syndrome. *Heart* 97 (8): 1864-1873, April 1996
11. Charles P y cols: Hurler Syndrome: II. Outcome of HLA-Genotypically Identical Siblings and HLA-Haploidentical Related Donor bone marrow Transplantation in Fifty-four Children. *Rev Blood* 91 (7): 2601-2608, abril 1998
12. De la Cruz Amorós V, Cortés Castell E, Moya M: Excreción Urinaria de Mucopolisacáridosis en la edad pediátrica y en la adolescencia. *Rev Anales Esp Pediat* 50 (4): 361-366, 1999
13. Díaz Rubio M y colaboradores: Tratado de Medicina Interna. Ed Panamericana, España II: 2097-2099, 1994
14. Farreras V: Medicina Interna. 14ª ed, Harcourt, Madrid - España II: 2141-2148, 2000
15. Gallegos-Arreola MP y cols: Mucopolisacáridosis Tipo I, III y IV: Actividad enzimática y determinación cualitativa y cuantitativa de glucosaminoglucanos urinarios. *Bol Med Hosp Infant Mex* 57 (12): 697-704, December 2000
16. Gatzoulis M y cols: Cardiac Involvement in Mucopolysaccharidosis: Effects of Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Arch Dis Child* 73 (3): 259-260, 1995
17. Greenwood Genetic Center - Biochemical Diagnostic laboratory. <http://www.ggc.org/biochem.html>
18. Harrison: Principios de Medicina Interna. 13ª ed, Ed Interamericana McGraw Hill, México II: 2467-2475, 1994
19. Heffner LJ y cols: Presentation of Case: A Premature Newborn Infant with Congenital Ascites. *N Eng J Med* 344 (3): 182-188, January 2001
20. Hopwood JJ y cols: Long-Term Clinical Progress in Bone Marrow Transplanted Mucopolysaccharidosis Type I Patients with a Defined Genotype. *F Inherit Metab Dis* 16:1024-1033, 1993
21. Kagie MJ y cols: B-Glucuronidase Deficiency As a Cause of fetal hydrops. *Am J Med Gen* 42: 493 - 695, 1992
22. Kakkis ED y colaboradores: Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Eng J Med* 334 (3):182-188, January 2001
23. Lawrence M, Tierney Jr, Stephen J, Mc Phee M, Papadakis A: Diagnóstico clínico y tratamiento. 34ª ed, Ed Manual Moderno, México 1505, 1999
24. McDonald GA, James P, Cruickslank: Atlas de Hematología. 5ª ed, Ed Panamericana, Madrid - España 120, 1995
25. Meneghello RJ: Pediatría Meneghello. 5ª ed, Ed Panamericana, Buenos Aires II: 2079-2082, 1997
26. Mueller RK, Ian DY: Genética Médica Emerys. 10ª ed, Marban, España 152-153, 161-163, 2001
27. Nash D, NarmaS: *E Medicine J* 3 (12), December 2002 <http://author.emedicine.com/ped/Topic/2040.htm>
28. Natowicz MR y colaboradores: Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. *N Eng J Med* 335 (14): 1029-1033, October 1996
29. Robinson MJ, Robertson DM: Pediatría Práctica. 1ª ed, Ed Manual Moderno, México 81-643-846, 1996
30. Rojas Tamariz I, Enriquez Coronel G: Presentación de un caso clínico de Mucopolisacáridosis Tipo Hurler, Revisión de la Literatura. *Rev Mex Neurociencia* 2 (3): 149-160, 2001
31. Shigematsu Y, cols: Case Reports: Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy Syndrome) with Hearing Impairment and Pupillary membrane Remnants. *Acta Paediatr JPN, Japón* 33: 476-481, 1991
32. Shuttleworth TL y colaboradores: Characterization of the Murine Hyaluronidase gene region Reveals Complex Organization and Cotranscription of hyal 1 with Downstream Genes, Fus2 and Hyal3. *J Biol Chem* 277: 23008 - 23018
33. Thompson MW y cols: Genética Moderna. 4ª ed, Masson, Barcelona - España, 266-268, 1996
34. Triggs - Raine B y cols: Mutations in HYAL1, a member of a Tandemly Distributed Multigene family Encoding disparate hyaluronidase Activities, cause a Newly described Lysosomal Disorder, Mucopolysaccharidosis IX *Proc Natl Acad Sci, USA* 96: 6296-6300
35. Van Eyndhoven HWF y Cols: B-Glucuronidase Deficiency as Cause of Recurrent Hydrops Fetalis: The First Early Prenatal Diagnosis By Chorionic Villus Sampling. *Rev Prenatal Diagnosis, Netherlands* 18: 959-962, 1998
36. Vellodi A y cols: Bone Marrow Transplantation for mucopolysaccharidosis Type I: Experience of Two British Centres. *Archives of Disease in Childhood, London* 76: 92-99, 1997
37. William W, Hay Jr y colaboradores: Diagnóstico y Tratamiento Pediátrico. 11ª ed, Manual Moderno, México 869-870, 2001
38. Winchester B y cols: Gene Therapy for Mucopolysaccharidosis IIIA y IIIB: Herpes Simplex Virus - Mediated Expression. *J Inherit Metab Dis* 23 (1): 237, 2000
39. Wyngaarden JB: Cecil Tratado de Medicina Interna. 19ª ed, Ed Interamericana, México 184-204, 1994

Dr. Jaime Flores Ávila
Correo electrónico: cachalodon@yahoo.com
Teléfono: 593-04-2274476