



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**MUCOPOLISACARIDOSIS:**

**EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
E S P E C I A L I S T A E N :  
P E D I A T R Í A  
Q U E P R E S E N T A L A :  
DRA. ALEJANDRA IVETTE MUENCH SPITZER**

*TUTOR DE TESIS:*

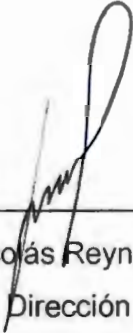
**DRA. ESTHER LIEBERMAN HERNÁNDEZ**



MEXICO, D.F.

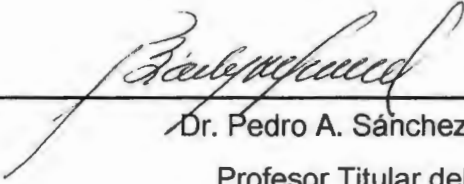
2005.

**MUCOPOLISACARIDOSIS:  
EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**




---

Dr. José Nicolás Reynés Manzur  
Encargado de la Dirección de Enseñanza




---

Dr. Pedro A. Sánchez Márquez  
Profesor Titular del Curso



---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



---

Dra. Esther Lieberman Hernández  
Médico Adscrito al Departamento de Investigación en Genética  
Humana y Asesor de Tesis

# ÍNDICE

ÍNDICE.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	5
2.1. Antecedentes.....	5
2.2. Definición.....	6
2.3. Etiología.....	6
2.4. Fisiopatología.....	9
2.5. Incidencia.....	10
2.6. Cuadro clínico.....	10
2.7. Clasificación.....	17
2.8. Diagnóstico.....	18
2.9. Tratamiento.....	19
3. OBJETIVOS.....	21
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
5. RESULTADOS.....	23
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES.....	34
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36
ANEXO 1: IMÁGENES.....	37

## 1. INTRODUCCIÓN.

Las mucopolisacaridosis (MPS) conforman un grupo heterogéneo de errores innatos del metabolismo enzimático lisosomal, caracterizados por la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs) en diversos órganos, y el hallazgo de estos en la orina en cantidades elevadas. Anteriormente se les llamaba mucopolisacáridos, de donde deriva el nombre de esta patología. La clasificación de las MPS se basa en el tipo de GAG almacenado que a su vez depende de la enzima deficiente. El curso de la enfermedad es crónico, progresivo e irreversible, con afección multisistémica característica en cada subtipo, requiriendo de tratamiento integral.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se valoran pacientes con este padecimiento de forma multidisciplinaria, llevando seguimiento por el Departamento de Investigación en Genética Humana. Hasta el momento no se había elaborado un recuento de los pacientes con este padecimiento, frecuencia de los subtipos y cuadro clínico. Es importante contar con un panorama general de este padecimiento en nuestra institución para mejorar el diagnóstico, tratamiento y permitir el desarrollo de investigación biomédica relacionada con este trastorno del metabolismo.

Presentamos un trabajo de investigación retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en el que realizamos una caracterización de la incidencia, frecuencia, cuadro clínico y método diagnóstico de los casos tratados en el INP por medio de la revisión de expedientes clínicos. Con este estudio podemos tener acceso a la información de los casos de MPS que se han captado en el Instituto como fuente de información para futuros proyectos.

## **2. MARCO TEÓRICO.**

### **2.1. Antecedentes.**

Desde principios del siglo pasado se reconocieron algunas enfermedades metabólicas hereditarias por atesoramiento, con características clínicas y en las que se encuentran células con alteraciones específicas, por ejemplo las células plasmáticas anormales de pacientes descritos por Buhot, hoy consideradas características de la Enfermedad de Sanfilippo. Charles Hunter, en 1917, describió el caso de dos hermanos canadienses con características clínicas de la MPS II; en 1919 Gertrud Hurler y Meinhard von Pfaundler caracterizaron la Enfermedad de Hurler, llamada entonces gargolismo y, Luís Morquio en 1929 presentó cuatro pacientes nacidos de padres consanguíneos de origen sueco. (1) En 1939 Alder describió granulaciones anormales en los neutrófilos y eosinófilos de pacientes que ahora sabemos tenían Enfermedad de Maroteaux-Lamy. En 1941 Reilly publicó su artículo "Los gránulos en los leucocitos del gargolismo", relacionando las alteraciones que encontró en los linfocitos de pacientes con Enfermedad de Hurler y posiblemente otras MPS. (2)

Debido a que en aquella época no existía una clasificación adecuada de las MPS desde el punto de vista bioquímico, no fue posible establecer una correlación precisa entre las alteraciones observadas en las células sanguíneas y el tipo específico de trastorno metabólico que tenían los pacientes. En 1950 se confirmaron los cambios bioquímicos que, a más de 50 años, han permitido categorizar las diferentes variantes de MPS en distintos grupos clínicos y bioquímicos. Entre 1950 y 1960 se demostró el exceso de GAGs en tejidos y su eliminación en orina permitiendo encontrar un método diagnóstico específico.

El defecto enzimático se conoce en 1970 y con esto se establece la clasificación de las MPS. No fue sino hasta la década de los noventa que, gracias a los avances en biología molecular, se identificaron los genes que codifican las enzimas afectadas. (2,3)

## **2.2. Definición.**

Las mucopolisacaridososis son trastornos hereditarios que forman parte de los errores innatos del metabolismo, causados por un déficit en las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de los glicosaminoglicanos (llamados anteriormente mucopolisacáridos). Constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación intralisosomal y depósito tisular de GAGs, con aumento en la excreción urinaria de estos, ocasionando deterioro mental y físico progresivo con muerte prematura en las formas graves. Se han clasificado siete tipos y se identifica el déficit de 10 enzimas necesarias para la degradación del dermatán, heparán, queratán, condroitín sulfato y ácido hialurónico. (3, 4,5)

## **2.3. Etiología.**

Son padecimientos hereditarios, transmitidos de manera autosómica recesiva, a excepción del Síndrome de Hunter para el cual la transmisión es recesiva ligada a X. (3, 4,5)

La herencia autosómica recesiva muestra las siguientes características: el hijo de dos padres heterocigotos tiene un 25% de probabilidades de ser homocigoto; los varones y mujeres se afectan con la misma frecuencia y los sujetos afectados prácticamente siempre nacen sólo en una generación de la familia; los hijos del sujeto afectado (homocigoto) son todos heterocigotos; y los hijos de un sujeto homocigoto sólo pueden afectarse si la pareja es heterocigoto, un hecho poco frecuente debido a la baja incidencia de la mayoría de los genes recesivos adversos en la población general. (3, 4) Los padres con una relación de parentesco, tienen una probabilidad mayor de ser heterocigotos para los mismos genes recesivos nocivos, debido a que tienen un antepasado común. (4)

La herencia recesiva ligada a X se caracteriza porque sólo los varones presentan afectación clínica a través de mujeres portadoras. Todas las hijas de los varones afectados son portadoras del gen mutante; los varones afectados no tienen hijos afectados pero pueden tener nietos afectados nacidos de mujeres

portadoras. La mujer portadora tiene una probabilidad del 50% de donar el cromosoma X con el gen mutante a cada uno de sus hijos. (4) En otras palabras, cada hija de una portadora tiene 50% de probabilidades de ser portadora, y cada hijo tiene un 50% de heredar el gen mutante y padecer la enfermedad.

Los genes que codifican las enzimas degradantes de los GAGs fueron caracterizados en la década de los noventa. Con el descubrimiento de la estructura del DNA se han logrado identificar múltiples mutaciones, algunas de ellas se presentan con mayor frecuencia en poblaciones específicas o zonas geográficas. Dichas mutaciones pueden ser descritas como nulas, ya que no existe actividad enzimática alguna, e incluyen deleciones amplias de DNA. Cuando existen dos alelos con actividad nula (o uno en el caso de la MPSII) se espera que se exprese una forma severa de la enfermedad; una forma moderada puede resultar si uno de los alelos permite actividad enzimática residual. Aún teniendo el conocimiento de la estructura enzimática así como del sitio donde actúa, puede no ser de mucha ayuda para la predicción de la expresión clínica y evolución de la enfermedad. (3)

A continuación se describen los aspectos moleculares de cada MPS. (3, 5)

**a) Síndrome de Hurler (MPS I).**

El gen que codifica la alfa-L-iduronidasa incluye 14 exones. Está localizado en el cromosoma 4p16.3, cercano al gen de la Enfermedad de Huntington. Dos alelos mayores, W402X y Q70X, y uno menor, P533R, representan más de la mitad de los alelos causantes de la MPS I en la población caucásica. Ninguno de estos alelos produce enzimas funcionales y, solos o en combinación, pueden llevar a las diferentes formas de esta enfermedad. La forma severa en la deficiencia de alfa-L-iduronidasa, es el Síndrome de Hurler. Los Síndromes Hurler-Scheie y Scheie son formas moderadas con actividad residual de la enzima.

**b) Síndrome de Hunter (MPS II).**

Es la única MPS ligada a X. Su locus se ha mapeado en Xq28, en el gen que codifica la iduronato sulfatasa (IDS). Las deleciones amplias generan cuadros clínicos graves y se observan solamente en una quinta parte de los pacientes. La correlación entre el genotipo y fenotipo no siempre ocurre, particularmente en el caso del Síndrome de Hunter, debido a la falta de un criterio bien definido y aceptado para clasificar a esta enfermedad como moderada o severa.

**c) Síndrome de Sanfilippo (MPS III).**

MPS IIIA: El gen que codifica la heparán-N-sulfatasa se localiza en el cromosoma 17q25.3, encontrando más de tres docenas de mutaciones y varios polimorfismos causantes de la enfermedad.

MPS IIIB: El gen que codifica la alfa-N-acetilglucosaminidasa se localiza en el cromosoma 17q21. Han encontrado diversas mutaciones, indicando gran heterogeneidad molecular de esta rara MPS.

MPS IIIC y IIID. Se cree que el cromosoma 14 o 21 pueda incluir el gen que codifica la acetil-CoA: alfa-glucosaminacetiltransferasa. El gen que codifica la N-acetilglucosamin-6-sulfatasa se asigna al cromosoma 12q14, causante de la MPSIIID.

**d) Síndrome de Morquio (MPS IV).**

MPS IVA: El gen que codifica la N-acetilgalactosamin-6-sulfatasa se localiza en el cromosoma 16q24.3. El número de mutaciones encontradas está alcanzando el centenar.

MPS IVB: La mutación se encuentra en el cromosoma 3p21.33 que codifica la beta-galactosidasa interfiriendo en la degradación del queratán sulfato.

**e) Maroteaux-Lamy (MPS VI).**

El gen que codifica la N-acetilgalactosamin 4-sulfatasa se localiza en el cromosoma 5q13q14. Se han reportado más de 30 mutaciones. De igual manera no está bien establecida la correlación fenotipo-genotipo.



#### f) Síndrome de Sly (MPS VII).

El gen que codifica la beta-glucuronidasa se localiza en el cromosoma 7q21.11. Algunas de las mutaciones identificadas se asocian con formas moderadas o severas (fetal o neonatal) de la enfermedad.

#### g) MPS IX.

El gen que codifica la hialuronidasa se ha mapeado en el cromosoma 3p21.2-p21.3., pero aún no se ha descubierto la mutación o mutaciones en la deficiencia de hialuronidasa.

### **2.4. Fisiopatología.**

Los glicosaminoglicanos son carbohidratos complejos de cadena larga, constituidos por una variedad de ácidos urónicos, aminoazúcares y azúcares neutras unidas a proteínas como proteoglicanos. Forman parte de la matriz extracelular del tejido conectivo tisular, presentes también en la mitocondria y membrana celular. Los GAGs más grandes son el condroitín-4-sulfato, condroitín-6-sulfato, heparán sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y ácido hialurónico. (3, 5)

Estos compuestos son degradados en el organismo por la actividad secuencial de enzimas lisosomales que van dejando cadenas cada vez más cortas. Si no hay actividad enzimática lisosomal, se produce una acumulación gradual de moléculas de GAGs parcialmente degradados en los lisosomas. Estos lisosomas se acumulan dentro de la célula interfiriendo con su función normal.

Los trastornos por MPS comparten numerosas manifestaciones clínicas, con evolución crónica y progresiva de afección multisistémica. Algunas de las manifestaciones clínicas de las MPS son expresión directa del acumulo de GAGs en diferentes tejidos, por ejemplo, la opacidad corneal u organomegalia. Las contracturas en articulaciones y la presencia de hernias se deben a la acumulación de GAGs con otras sustancias metabólicas como colágeno y fibronectina. Esto lleva a una semejanza clínica entre los diferentes déficit enzimáticos y, por el contrario, un amplio espectro de gravedad clínica. (5)

## 2.5. Incidencia.

El primer reporte de esta afección data de 1917 y hasta hace dos o tres décadas la información es escasa y vaga. Dado que las MPS son enfermedades raras, la información que se tiene es la reportada por médicos, hospitales y sociedades de mucopolisacaridosis en el mundo. Específicamente Holanda reporta una incidencia de 1 en 24,000 nacimientos para el Síndrome de Sanfilippo tomando en cuenta sus variantes. La sociedad de MPS de Inglaterra ha hecho recuentos de estas enfermedades. En el periodo de 1974 a 1991 se reportaron 13,820,825 nacimientos, entre los cuales 511 se identificaron como afectados, lo que representa una incidencia de 1 en 26 000 nacimientos. (6, 7)

De acuerdo con estas sociedades, la incidencia mundial de todas las MPS se estima en uno de cada 25,000 nacimientos en conjunto. Las incidencias internacionales de cada mucopolisacaridosis son las siguientes: (3, 6, 7, 8)

MPS	Nombre	Incidencia
I H	Hurler	1:100,000
I H/S	Hurler-Scheie	1:115,000
I S	Scheie	1:250,000-500,000
II	Hunter	1:100,000-160,000
III	Sanfilippo	1:24,000-90,000
IV	Morquio	1:200,000 - 300,000
VI	Maroteaux-Lamy	Se ignora
VII	Sly	Se ignora
IX	Hialuronidasa	Se ignora

## 2.6. Cuadro clínico.

Aunque las MPS presentan un déficit específico de alguna enzima lisosomal originando un daño orgánico y deterioro característico, habría que mencionar las manifestaciones clínicas más comunes y el manejo de éstas: (2, 3, 4, 5, 9)

**a) Manifestaciones cardiovasculares:** La evidencia clínica de enfermedad cardiovascular ocurre en la mayoría de las MPS de moderadas a severas; incluyen valvulopatías, cardiomiopatía, hipertensión sistémica y pulmonar, estrechamiento de arterias coronarias, insuficiencia cardiaca congestiva secundaria o infartos. El estrechamiento de la aorta abdominal y las arterias renales contribuye a la hipertensión sistémica. La insuficiencia mitral es la valvulopatía más común siguiéndole la aórtica.

**b) Hidrocefalia:** El aumento en la cantidad de líquido cefalorraquídeo con incremento del tamaño ventricular puede deberse a la presencia de atrofia y degeneración cortical. La más común es la hidrocefalia comunicante. Pocas veces ocurren datos de cráneo hipertensivo y su presencia es indicación para la colocación de un sistema de derivación ventriculoperitoneal. Se ha observado relación entre el retraso mental e hidrocefalia. (9)

**c) Visión:** La opacidad corneal es común y acaba por dejar al paciente una discapacidad visual importante. También ocurre degeneración retiniana con disminución de la visión periférica y ceguera nocturna. El glaucoma ocurre como una complicación tardía. (3, 9)

**d) Audición:** La sordera es tanto conductiva como neurosensorial, ya que sufren múltiples otitis medias, deformidad de los huesecillos, además de afección al octavo par craneal. La colocación de tubos de ventilación disminuye el daño que dejan las otitis recurrentes. (9)

**e) Articulaciones:** La limitación de los movimientos se debe a la rigidez, deformidad metafisiaria y a la acumulación de glicosaminglicanos en las cápsulas articulares, siendo otro de los síntomas más comunes de las MPS excepto en el Síndrome de Morquio en el que hay laxitud ligamentaria. La rehabilitación en estos pacientes no tiene mucho éxito a menos de que se inicie a muy temprana edad. Es muy frecuente encontrar que los pacientes tienen Síndrome de túnel del carpo. (3, 9)

**f) Compresión de la médula espinal:** Ocurre principalmente en la MPS IV. Puede ocurrir por subluxación del atlas y axis con hipoplasia del odontoides. También la xifosis progresiva condiciona esta sintomatología. (3, 9)

**g) Manifestaciones dentales:** La hipertrofia gingival, caries y ausencia de piezas dentales secundaria son las más comunes. (3, 4)

**h) Manifestaciones gastrointestinales:** Observamos hepatomegalia, esplenomegalia, hernias umbilicales e inguinales. (4)

**i) Manifestaciones otorrinolaringológicas:** Incluyen otitis media, hipertrofia amigdalina. Infecciones de vías aéreas recurrentes, apnea obstructiva del sueño. (3, 4)

Además de las manifestaciones generales anteriores, cada tipo de MPS presenta características específicas, por lo que a continuación mencionamos el cuadro clínico de cada síndrome: (3)

❖ ***Síndromes de Hurler, Scheie, y Hurler-Scheie.***

La deficiencia de alfa-L-iduronidasa puede resultar en una amplia gama de afección clínica, con tres grandes entidades reconocidas. Los Síndromes de Hurler y Scheie representan fenotipos extremos del espectro clínico, mientras que el Hurler-Scheie representa un fenotipo de severidad clínica intermedia. Todos tienen las siguientes características: excreción excesiva de dermatán y heparán sulfato en orina; ausencia de actividad de alfa-L-iduronidasa y acumulación de GAGs en fibroblastos que se corrige con aplicación de alfa-L-iduronidasa, siendo la única MPS con tratamiento actualmente.

**a) Síndrome de Hurler:** Aún cuando este síndrome ha sido el prototipo de la descripción para las MPS, sólo es representativo de la forma severa del espectro clínico. Un niño con Síndrome de Hurler parece normal al nacimiento, sin embargo puede tener hernias umbilicales o inguinales. Este padecimiento ha presentado incluso miocardiopatía fatal con fibroblastosis cardíaca, confirmada mediante autopsias en niños menores de un año. El retardo en el neurodesarrollo es usualmente aparente para los 12 a 24 meses, son funcionales hasta los 2 a 4 años, luego hay un deterioro progresivo. La mayoría de los niños con Hurler cursan con infecciones del tracto respiratorio y oído recurrentes, cierto grado de hipoacusia, usualmente debida a una combinación de problemas conductivos y

neurosensoriales, respiración ruidosa y descarga nasal copiosa persistente. La opacidad corneal progresiva comienza durante el primer año de vida, y puede ocurrir glaucoma. Las causas de muerte son la enfermedad obstructiva de las vías aéreas, infecciones respiratorias y complicaciones cardíacas. Los cambios radiológicos observados en el Síndrome de Hurler tipifican las anomalías esqueléticas en las MPS, conocidas como disostosis múltiple. Presentan hipoplasia anterior de las vértebras lumbares con xifosis y los centros epifisarios no se desarrollan adecuadamente. La pelvis usualmente deformada, con cabezas femorales pequeñas y coxa valga. Las falanges son cortas y de forma trapecoidal, con ensanchamiento de las diáfisis.

**b) Síndrome de Hurler-Scheie:** Describe el fenotipo clínico intermedio entre los Síndromes de Hurler y Scheie. Caracterizado por afectación progresiva somática, incluyendo disostosis múltiple con poca o nula disfunción intelectual. La espondilolistesis de la columna baja puede llevar a compresión de la médula espinal. El inicio de los síntomas se observa entre los 3 y 8 años, y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta. La afección cardíaca y la obstrucción de las vías aéreas superiores son las principales causas de muerte.

**c) Síndrome de Scheie:** Esta forma de MPS I se caracteriza por enfermedad valvular aórtica, opacidad corneal, con inteligencia y estatura normales. La afección articular en las manos crea una deformidad en garra, presentan glaucoma y degeneración retiniana con opacidad corneal severa, algunos pacientes tienen enfermedad obstructiva de la vía aérea con apnea del sueño, que requiere traqueostomía. La compresión cervical con mielopatía resultante puede ocurrir, aunque es menos común que en la MPS IH/S. Se ha reportado sordera en algunos pacientes y el comienzo de los síntomas usualmente es a la edad de 5 años.

#### ❖ *Síndrome de Hunter.*

El Síndrome de Hunter engloba dos entidades clínicas reconocidas, una moderada y otra severa. La forma severa del Síndrome de Hunter tiene características similares a las del Hurler, excepto por la ausencia de opacidad

corneal con progresión más lenta de afectación sistémica y de sistema nervioso central. Hay una lesión color marfil en la parte superior y posterior de los brazos así como lateral de los muslos que es característica de este síndrome.

El inicio de la enfermedad ocurre entre los 2 y 4 años de edad con afección neurológica y sistémica progresiva. Cursan con diarrea crónica por afección autonómica del sistema nervioso y probablemente también a disfunción de la mucosa. Tienen infecciones recurrentes de oído y pérdida auditiva progresiva. Puede presentarse hidrocefalia comunicante y progresar lentamente a través de varios años con afección neurológica extensa que usualmente ocurre entre los 10 y 15 años. Las causas usuales de muerte incluyen enfermedad obstructiva de la vía aérea e insuficiencia cardíaca por disfunción valvular, engrosamiento miocárdico, hipertensión pulmonar, enfermedad coronaria isquémica y miocarditis.

La variedad leve se caracteriza por preservación de la inteligencia y sobrevivencia hasta la edad adulta. La discapacidad auditiva es probablemente universal así como el síndrome del túnel del carpo con rigidez articular. Algunos pacientes han sobrevivido hasta la 5ta y 6ta década de la vida.

#### ❖ *Síndrome de Sanfilippo.*

Se clasifica en 4 subtipos dependiendo de la enzima afectada: deficiencia de heparán-N-sulfatasa en la tipo A, alfa-N-acetilglucosaminidasa en la tipo B, acetil Co-A glucosaminacetiltransferasa en la tipo C, y N-acetil glucosamin-6-sulfatasa en la tipo D. Las 4 enzimas son requeridas para la degradación del heparán sulfato.

El Síndrome de Sanfilippo se caracteriza por degeneración severa del sistema nervioso central, que en la mayoría de los pacientes está presente para los 6-10 años de edad, con afección sistémica leve. Ocurre hiperactividad con comportamiento agresivo, retraso en el neurodesarrollo, alteraciones sueño-vigilia, convulsiones en los pacientes adultos. Los pacientes pueden perder contacto con la realidad como resultado de una demencia progresiva. La TAC cerebral evidencia atrofia cortical de leve a moderada.

La afección esquelética es mínima, con disostosis leve, estatura adecuada para la edad y leve rigidez articular. Tienen hipoacusia severa, hipertricosis y hepatoesplenomegalia leve.

En general, la tipo A es la más severa, de comienzo temprano, rápidamente progresivo y con sobrevida corta. Mientras que en la tipo B se han encontrado pacientes que aún permanecen funcionales para la 3ra y 4ta década de la vida. La tipo C y D parecen ser clínicamente heterogéneas.

#### ❖ *Síndrome de Morquio.*

El Síndrome de Morquio es causado por la degradación defectuosa del queratán sulfato con dos enzimas deficientes: N-acetilgalactosamin-6-sulfatasa en la MPS IVA y beta-galactosidasa en la MPS IVB. Los dos tipos están caracterizados por talla baja patológica, tronco corto, depósitos corneales finos, displasia esquelética y preservación de la inteligencia.

Las características clínicas predominantes son aquellas relacionadas con el esqueleto y a sus efectos sobre el sistema nervioso central: talla baja patológica, tronco corto, platiespondilia, hipoplasia odontoidea, xifosis, hiperlordosis, escoliosis, deformidades ovoides de las vértebras, genu valgo, desviación cubital de la muñeca, deformidad en valgo del hombro, deformidad de los metacarpos y falanges cortas, deformidad epifisiaria de los huesos tubulares y osteoporosis. Un signo universal es la hipoplasia odontoidea.

Otras manifestaciones son hipoacusia, opacidad corneal leve, hepatomegalia, obstrucción de vías aéreas superiores, lesiones en válvulas cardíacas y dientes pequeños con formación frecuente de caries.

#### ❖ *Síndrome de Maroteaux-Lamy.*

En los primeros años de vida se observa mano en garra, la facies sólo con leve afección mientras que la hepatomegalia siempre esta presente para la edad de 6 años. La MPS VI típica severa tiene al final de la primera década de vida tronco corto con abdomen protuberante y lordosis lumbar prominente. Tienen disfunción aórtica y mitral, los cambios esqueléticos son perfectos ejemplos de la disostosis múltiple con características radiológicas que incluyen macrocefalia,

deformidades ovoides de los cuerpos vertebrales con compresión espinal, engrosamiento de la duramadre y mielopatía.

❖ *Síndrome de Sly.*

Los pacientes con este síndrome han mostrado una amplia gama de severidad clínica. La forma severa neonatal se caracteriza por hydrops fetal y disostosis múltiple. Posterior al periodo neonatal, los pacientes tienen aumento en la excreción de GAGs. Una forma leve de inicio tardío (posterior a los 4 años de vida) se caracteriza por afección esquelética progresiva con inteligencia normal y típicamente sin opacidad corneal.

❖ *Deficiencia de Hialuronidasa.*

Sólo se ha reportado un paciente hasta la fecha con MPS IX. Los hallazgos más importantes son la presencia de nódulos de tejido conectivo bilaterales, con episodios inflamatorios transitorios que se resuelven en un lapso de tres días. Las manifestaciones son atribuidas al déficit en la degradación el ácido hialurónico que se encuentra en altas concentraciones en el cartílago y el líquido sinovial.



## 2.7. Clasificación.

Existen varios criterios para clasificar las MPS: a) la excreción urinaria excesiva de GAGs; b) citomorfología por acumulo lisosomal de GAGs, que agrupa genéricamente las MPS; c) manifestaciones clínicas y radiológicas, clasificándolas en 6 tipos básicos; d) caracterización de las enzimas que intervienen en el catabolismo lisosomal de macromoléculas y de los factores que las modulan. (10)

MPS	Nombre	Defecto enzimático	GAG en orina	Localización cromosómica
I H	Hurler	$\alpha$ -L-Iduronidasa	DS-HS	4p 16.3
I H/S	Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidasa	DS-HS	
I S	Scheie	$\alpha$ -L-Iduronidasa	DS-HS	
II	Hunter-severa	Iduronato sulfatasa	DS-HS	Xq27.3-q28
II	Hunter-moderada	Iduronato sulfatasa	DS-HS	
III-A	Sanfilippo A	Heparán-N-sulfatasa	HS	17q25.3
III-B	Sanfilippo B	N-acetilglucosaminidasa	HS	17q21
III-C	Sanfilippo C	AcetilCoA: $\alpha$ -glucosamina N-acetiltransferasa	HS	17q14 o 21
III-D	Sanfilippo D	N-acetil- $\alpha$ -glucosamina 6-sulfatasa	HS	12q14
IV-A	Morquio-A	N-acetilgalactosamina 6-sulfatasa	KS	16q24.3
IV-B	Morquio-B	$\beta$ -galactosidasa	KS	3p21.33
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa o $\beta$ -arilsulfatasa	DS	5q11-q13
VII	Sly	$\beta$ -glucuronidasa	DS-HS	7q21.1
IX		Hialuronidasa	Ac. Hialurónico	3p21.3 y 3p21.2

La variedad de pruebas diagnósticas han aportado una metodología que permite el diagnóstico preciso, así como las bases bioquímicas para explicar la heterogeneidad clínica de los grupos y subdividir algunas de estas entidades. (3)

## **2.8. Diagnóstico.**

El diagnóstico de las MPS se sospecha con base en manifestaciones clínicas y radiológicas; sin embargo, su confirmación requiere del apoyo de pruebas de laboratorio, tales como la determinación cualitativa y cuantitativa de sustratos parcialmente degradados que son excretados en orina, la presencia de gránulos típicos en diferentes tipos celulares y principalmente la cuantificación de las enzimas específicas alteradas. (3, 10, 11)

El abordaje de las MPS inicia con la sospecha clínica, el laboratorio inicia con la realización de la prueba cualitativa (CTAB, azul de toluidina) y prueba colorimétrica por tamizaje que reportan la excreción aumentada de GAGs y ayudan a discriminar entre la presencia o no de enfermedad, sin embargo no puede decirnos de que tipo de MPS se trata. Posteriormente, deben realizarse pruebas cuantitativas de mucopolisacáridos totales y ácido urónico que muestran el tipo de MPS más no el subtipo de ésta (12,13). Para realizar el diagnóstico preciso se realiza electroforesis de GAGs en orina, se observa el acumulo lisosomal en sangre periférica o médula ósea y por último se identifican las enzimas responsables. El análisis enzimático se determina en muchas células o fluidos del cuerpo, excepto en los eritrocitos. (10, 11) Usualmente se realiza cultivo de fibroblastos, leucocitos o en suero dependiendo de la enzima que se desee detectar. El diagnóstico prenatal se realiza con el cultivo de células de líquido amniótico o vellosidades coriónicas. (3)

El diagnóstico molecular (DNA) es difícil dada la enorme variedad de mutaciones, no obstante resulta esencial la identificación del alelo implicado, si se trata de una afección familiar y es el único método para establecer si una persona es portadora o no de MPS. (3)

## 2.9. Tratamiento.

El tratamiento para las MPS reside en la posibilidad de administrar la enzima específica faltante, puede ser administrada directamente (reemplazo enzimático), o indirectamente por medio de tejido transplantado (médula ósea) de un donante. (14)

### ❖ Reemplazo enzimático.

La corrección del catabolismo defectuoso de los GAGs en células de cultivo se logró hace tres décadas aunque el conocimiento del proceso como tal solo pudo ser posible años después. Los modelos animales han probado ser de ayuda para probar el reemplazo enzimático como terapia. Se han realizado pruebas con  $\beta$ -glucuronidasa (MPS VII),  $\alpha$ -L-iduronidasa (MPS I) y con arilsulfatasa B (MPS VI). Con una dosis suficiente de la enzima, aún el cerebro y los huesos mostraron mejoría. Se espera que se inicien otros estudios clínicos con enzimas recombinantes de otras MPS. (3, 15, 16)

Hasta el momento sólo contamos con reemplazo enzimático para la MPS I que inició con la reposición de la enzima en modelos animales, luego estudios clínicos con  $\alpha$ -L-iduronidasa recombinante. Los resultados tempranos mostraron reducción de la hepatoesplenomegalia, disminución de los GAGs en orina y cambios clínicos con mejoría del rango de movimiento articular, disminución del dolor, y actividad física mejorada.

La administración de la  $\alpha$ -L-iduronidasa recombinante es un tratamiento específico para la MPS I y actualmente se investiga el tratamiento para el Síndrome de Maroteaux-Lamy. (16)

### ❖ Transplante de médula ósea.

Los estudios clínicos tempranos (administración de plasma, leucocitos, fibroblastos) fallaron en lograr mejoras duraderas en el espectro clínico, esto probablemente debido a que estos procedimientos proveían solamente una cantidad insignificante de la enzima necesaria. En 1981, Hobbs et al reportaron que el transplante de médula ósea alogénico (TAMO) en un niño de 9 años con Síndrome de Hurler podía mejorar dramáticamente las características somáticas

de la enfermedad. Desde el reporte original, más de 200 pacientes con MPS (en su mayoría con MPS I) han recibido TAMO y, más recientemente, transplante de células madres. Experimentos tempranos mostraron resultados bioquímicos promisorios. Los niveles de GAGs en orina y LCR usualmente descendían a la normalidad después de un periodo de varios meses. La actividad de la  $\alpha$ -L-iduronidasa fue de un 3 a 10% de lo normal en el primer año posterior al TAMO. Tanto en los hepatocitos como en las células de Kupffer se eliminaron los GAGs en MPS I, MPS II, y MPS VI. La mejoría se ha notado en cuanto a la hepatoesplenomegalia, rigidez articular, apariencia facial, apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardíaca, hidrocefalia comunicante y pérdida auditiva.

En contraste a la mejoría observada en la mayoría de los tejidos después del TAMO, las anomalías oculares y óseas no fueron corregidas. Los resultados neuropsicológicos han variado ampliamente después del TAMO. Los pacientes con enfermedad de Hurler transplantados antes de los 24 meses de vida y con índices de desarrollo mental basales mayores de 70, han tenido mejoras a largo plazo. (2)

Aunque el TAMO ha modificado considerablemente el curso natural de la enfermedad y ha mejorado la supervivencia en algunos pacientes con MPS, el procedimiento no es curativo e implica un procedimiento mayor que acarrea un riesgo alto de morbi-mortalidad y deberá de intentarse en casos selectos.

#### ❖ Terapia génica.

Se han construido vectores virales que transportan el gen (o el DNA clonado) que codifica la enzima, y las células a las cuales se inserta este vector pueden expresar niveles altos de la enzima y convertirse en donadoras de la enzima in vitro. El siguiente paso ha sido probar el efecto terapéutico de estas células en modelos animales de MPS. Este tratamiento aun no se experimenta en humanos. (2, 3, 14)

### 3. OBJETIVOS.

*Objetivo general:*

- Conocer los casos de mucopolisacaridosis reportados en el Instituto Nacional de Pediatría.

*Objetivos específicos:*

- Conocer la frecuencia de casos de mucopolisacaridosis y tipos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir la presencia y frecuencia de los casos esporádicos y familiares de mucopolisacaridosis.
- Caracterizar el cuadro clínico de las mucopolisacaridosis.
- Describir los métodos clínicos y paraclínicos utilizados para el diagnóstico definitivo de mucopolisacaridosis y tipo de ésta.
- Describir si los pacientes requirieron tratamiento médico y/o quirúrgico.
- Conocer el estado actual de estos pacientes.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS.

❖ **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron en el estudio la totalidad de los pacientes con MPS registrados por el archivo clínico hasta febrero del 2004, menores de 18 años al momento del diagnóstico, que ingresaron al Departamento de Investigación en Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, en los que se corroboró el diagnóstico de MPS por cuadro clínico, hallazgos radiológicos, cuantificación de ácido urónico, cuantificación de mucopolisacáridos totales, electroforesis de mucopolisacáridos, estudio citomorfológico y análisis enzimático.

❖ **Criterios de exclusión:**

Se excluirán del estudio aquellos pacientes que no cuenten con el protocolo de estudio para MPS consignado en el expediente clínico o en los que se descarte el diagnóstico de MPS.

❖ **Ubicación del estudio:**

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Investigación en Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría, tomando los datos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de MPS registrados en el archivo clínico.

❖ **Hoja de recolección de información:**

Se estructuró una hoja de recolección de datos que incluyen ficha de identificación; clasificación en cuanto al tipo y subtipo de MPS, antecedentes heredofamiliares, cuadro clínico, método diagnóstico.

❖ **Tamaño de la muestra:**

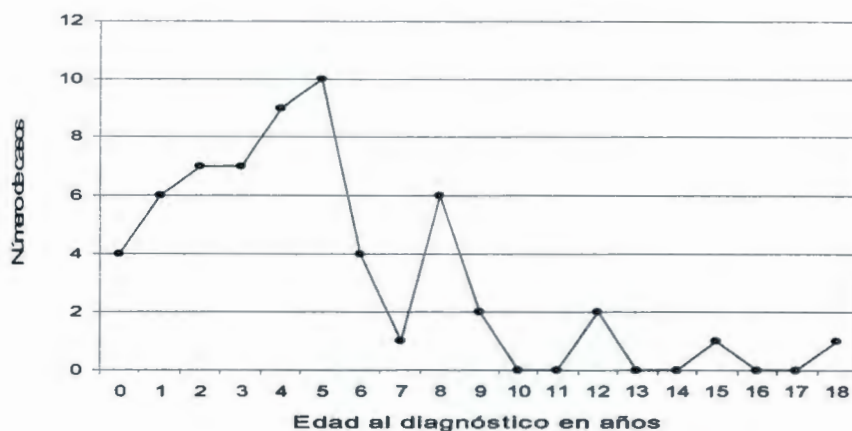
Todos los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis captados por el Departamento de Investigación en Genética Humana del Instituto Nacional de Pediatría y existentes en el archivo clínico hasta febrero del 2004.

❖ **Descripción General del Estudio:**

Se toma como fuente el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría además de los registros del Departamento de Investigación en Genética Humana del mismo, buscando los casos de MPS. Se buscó en los expedientes las variables de interés y se registraron en la hoja de captura. Se vaciaron los datos y se analizaron con el paquete estadístico computacional Statistical Package for the Social Science Ver9SPSS, 1998.

## 5. RESULTADOS.

FIGURA Y CUADRO 1. Distribución por edad al momento del diagnóstico.



EDAD	NO. DE CASOS	PORCENTAJE %
0 años	4	6.6
1 año	6	10
2 años	7	11.6
3 años	7	11.6
4 años	9	15
5 años	10	16.6
6 años	4	6.6
7 años	1	1.6
8 años	6	10
9 años	2	3.3
12 años	2	3.3
15 años	1	1.6
18 años	1	1.6
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

CUADRO 2. Distribución por género.

GÉNERO	No. DE CASOS	PORCENTAJE %
Femenino	13	21.6
Masculino	47	78.4
Total	60	100

CUADRO 3. Distribución por lugar de origen.

ESTADO	NO. DE CASOS	PORCENTAJE %
Chiapas	4	6.6
DF	20	33.3
Estado de México	8	13.3
Guerrero	4	6.6
Hidalgo	2	3.3
Michoacán	6	10
Morelos	1	1.6
Oaxaca	1	1.6
Puebla	1	1.6
Querétaro	2	3.3
San Luis Potosí	2	3.3
Tabasco	1	1.6
Tlaxcala	4	6.6
Veracruz	4	6.6
Total	60	100



CUADRO 4. Endogamia y Consanguinidad.

	No DE CASOS	PORCENTAJE %
Endogamia	18	30
Consanguinidad	13	21.6
Ninguno	29	48.3

FIGURA 4 Y CUADRO 5. Casos esporádicos y familiares.

	NO DE CASOS		PORCENTAJE %
Casos esporádicos	31		51.6
Casos familiares	Hermanos INP	7 (14 pacientes INP)	23.3
	Hermanos no INP	8	13.3
	Primos - hermanos	7	11.6
	Total	29	48.3

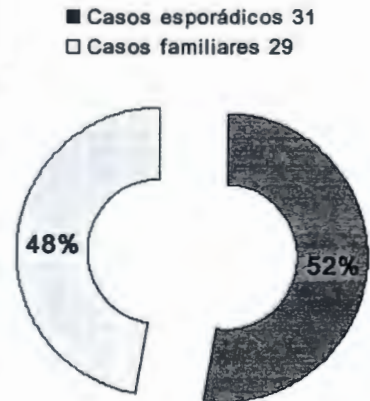
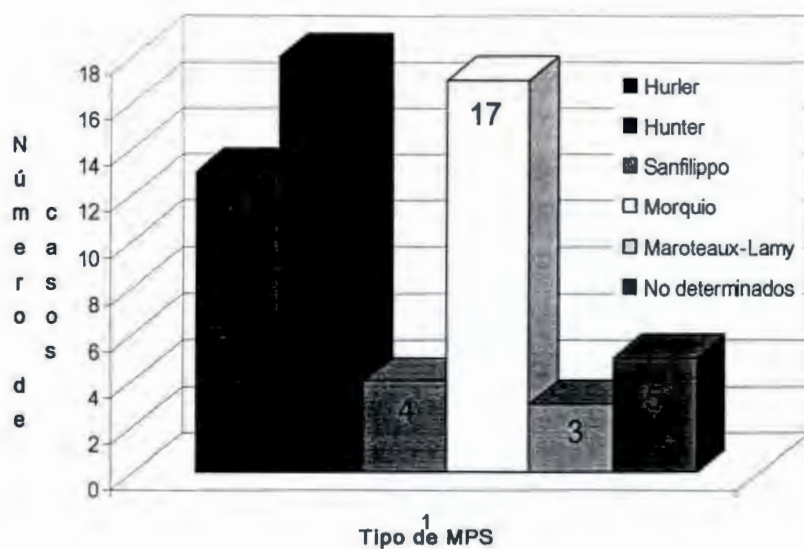


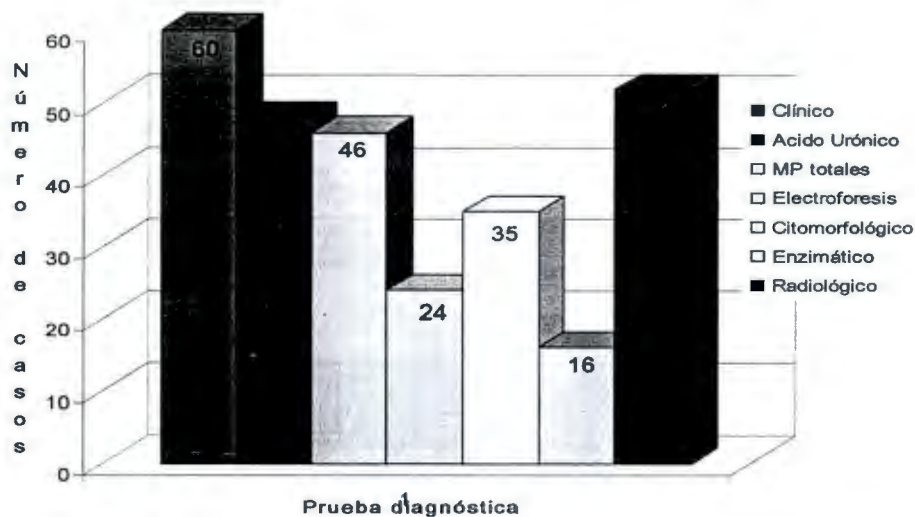
FIGURA 5 Y CUADRO 6. Tipo de mucopolisacaridosis.



MPS	NOMBRE	No. DE CASOS	PORCENTAJE %
I	Hurler	13	21.6
II	Hunter	18	30
III	Sanfilippo	4	6.6
IV	Morquio	17	28.3
VI	Maroteaux-Lamy	3	5
0	No determinados	5	8.3
<b>Total</b>		<b>60</b>	<b>100</b>

\* No se registraron otros tipos de MPS.

FIGURA 6 Y CUADRO 7. Método diagnóstico.



PRUEBA	POSITIVO	NEGATIVO	NO REALIZADA	TOTAL
Cuadro clínico	60 100%	0	0	60
Cuantificación de ácido urónico	48 80%	5	7	60
Cuantificación de mucopolisacáridos totales	46 76.6%	2	12	60
Electroforesis	24 40%	0	36	60
Análisis citomorfológico en sangre o médula ósea	35 58.3%	0	25	60
Ensayo enzimático	16 26.6%	0	44	60
Radiológico	52 86.6%	0	8	60

CUADRO 8. Cuadro clínico.

DATOS CLINICOS	No. DE CASOS	PORCENTAJE %
Retraso psicomotriz	35	58.3
Hidrocefalia	3	5
Facies tosca	59	98.3
Opacidad corneal	20	33.3
Glaucoma	1	1.6
Hipertrofia gingival	29	48.3
Caries	19	31.6
Hipertrofia amigdalina	13	21.6
Hipoacusia	25	41.6
Otitis media	17	28.3
Deformidad torácica	23	38.3
Neumonía	18	30
Soplo cardíaco	19	31.6
Valvulopatía	13	21.6
Cardiomiopatía	15	25
Hepatomegalia	42	70
Hernias	37	61.6
Afección articular	36	60
Contracturas musculares	45	75
Disostosis múltiple	52	86.6

CUADRO 9. Evolución de los pacientes.

SEGUIMIENTO	No DE CASOS	PORCENTAJE %
Pacientes con seguimiento	14	23.3
Sin seguimiento	38	63.3
Defunciones	3 *	5
Alta por edad	5	8.3

\*Sólo son las defunciones consignadas en los expedientes.

CUADRO 10. Tratamiento.

TRATAMIENTO	No. DE CASOS	PORCENTAJE %
Médico	55	91.6%
Quirúrgico	29	48.3%

## 6. DISCUSIÓN.

Dentro de las variables estudiadas encontramos que: en lo que respecta a la edad de los pacientes al hacer el diagnóstico de MPS, tomando la fecha en que se registró el diagnóstico clínico por el Departamento de Investigación en Genética Humana, sólo en el 6.6% de los casos éste se realizó antes del año de edad. La mayor parte de éstos fueron diagnosticados entre el 1er y 5to año de vida (71.4%). De los 6 a los 18 años (siendo esta última la edad del paciente diagnosticado más tardíamente) se encontraron 16 casos, equivalentes al 28.6%. Estas cifras son similares a las reportadas en la literatura debido a que, por ser las MPS enfermedades por atesoramiento, la mayoría de los pacientes son asintomáticos al nacimiento y no presentan las características fenotípicas clásicas del padecimiento, haciéndose evidentes entre los 3 y 4 años de edad. El diagnóstico y atención multidisciplinaria tempranos son esenciales para ofrecerles a estos niños una mejor calidad de vida.

El lugar de origen de los pacientes se registró de la siguiente manera: en el D.F. encontramos 20 casos (33.3%), en el Estado de México 8 casos (13.3%); Chiapas, Guerrero, Tlaxcala y Veracruz 4 casos respectivamente (6.6%). Hidalgo, Querétaro y San Luís Potosí con 2 (3.3%) pacientes originarios de cada estado. Sólo un paciente de los estados de Oaxaca, Tabasco, Puebla y Morelos. Probablemente la tendencia que encontramos de los estados del centro del país de asistir a INP, se deba a la cercanía de éste, ya que existen otros centros de referencia de tercer nivel en el norte y sur de la república.

De acuerdo con la literatura, ambos sexos se afectan de igual manera por tratarse de trastornos autosómicos recesivos, a excepción de la MPS II que tiene una herencia ligada al X, por lo tanto, sólo se presenta en varones. Encontramos una mayor frecuencia de pacientes del género masculino con 47 de los 60 casos, representando el 78.4%, mientras que los pacientes de género femenino fueron 13 o un 21.3%. Este predominio del género masculino se observa aún sin tomar en cuenta a los pacientes con MPS II, es decir, restan 29 pacientes masculinos (69%)

con otro tipo de MPS, y 13 femeninos (30.9%). Al ser el resto de síndromes autosómicos recesivos no se espera tal predominio de varones. No encontramos reportes de este predominio en la literatura, pudiendo estar asociado a aspectos idiosincrásicos de preferencia asistencial al género masculino.

El Síndrome de Hunter (MPS II) y el Síndrome de Morquio (MPS IV) fueron los tipos de MPS más frecuentes. Registramos 18 pacientes o 30% con MPSII y 17 pacientes o 28.3% con MPS IV. El Síndrome de Hurler fue el tercero más frecuente con 13 casos y 21.6%. Los restantes se diagnosticaron como: 4 con Síndrome de Sanfilippo y 3 con Síndrome de Maroteaux-Lamy. Estas frecuencias difieren de lo reportado en la bibliografía, ya que el Síndrome de Sanfilippo parece ser el más común en el mundo y el Síndrome de Morquio es el más raro. Cinco de los niños con diagnóstico de MPS no completaron el estudio por lo que no se determinó el tipo de ésta.

Encontramos 29 casos en los que otros miembros de la familia padecen esta misma patología. En 22 pacientes el familiar afectado es un hermano/a, y es importante señalar que en el total de estos casos encontramos 7 pares de hermanos tratados en el I.N.P., por lo que la cifra real es de 15 pacientes con hermanos afectados. En los 7 casos restantes encontramos que el familiar es un primo-hermano. Esto quiere decir que en total encontramos 22 casos familiares. El Síndrome que presenta más casos familiares es Hunter en 9 pacientes, Hurler en 7, Morquio en 4 casos, Maroteaux-Lamy en un caso y uno más en el que no se definió el tipo de MPS padecido. En los 31 pacientes restantes no hay recurrencia familiar, por lo tanto, el 51.6% de las MPS encontradas son casos esporádicos, aunque, si tomáramos en cuenta los pares de hermanos antes mencionados, la cifra de esporádicos se eleva hasta 58.5% de la muestra.

En el 21.6% (13 casos) de nuestros pacientes los padres son consanguíneos, con recurrencia familiar en el 11.6% (7 casos). En 18 casos encontramos endogamia (30%), 9 de estos además con padres consanguíneos.

Se incluyeron como métodos diagnósticos el cuadro clínico, radiológico, laboratorio, citomorfológico y enzimático. El diagnóstico de MPS por el cuadro clínico se realizó en el 100% de los casos.

Las manifestaciones clínicas reportadas en los expedientes, por tomar las más características de las MPS, incluyen: retraso psicomotor en 35 pacientes (58.3%); hidrocefalia en 3 pacientes (5%); facies tosca en 59 (98.3%); opacidad corneal en 20 (33.3%); glaucoma en 1 (1.6%); hipoacusia en 25 (41.6%); hipertrofia amigdalina en 13 (21.6%); otitis en 17 (28.3%); neumonías en 18 (30%); deformidad torácica en 23 (38.3%); hipertrofia gingival en 29 (48.3%), caries en 19 (31.6%); soplo cardiaco en 19 (31.6%); valvulopatía en 13 (21.5%); cardiomegalia en 15 (25%); hepatomegalia en 42 (70%); afección articular en 36 (60%); contracturas musculares en 45 (75%) disostosis múltiple en 52 (86.6%). Estos datos se tomaron tanto del inicio del padecimiento como de las notas de evolución.

Nuestro estudio, al igual que otras series, reportan como manifestaciones clínicas más frecuentemente identificadas a: la hepatomegalia, facies tosca, afección articular, contracturas musculares, disostosis múltiple y el retraso psicomotor.

En el caso de los hallazgos radiográficos, se encontraron signos compatibles con disostosis múltiple en 52 pacientes (86.6%).

Los métodos de laboratorio con que cuenta el Instituto para confirmar el diagnóstico de MPS se utilizaron de la siguiente manera: la cuantificación de ácido urónico se determinó en 53 pacientes (88.3%), la medición de mucopolisacáridos totales en orina se realizó en 48 casos (80%). En 5 pacientes con cuantificación de ácido urónico y 2 con cuantificación de mucopolisacáridos totales el resultado fue negativo y quedó pendiente la repetición de la prueba. En estos pacientes se tomó en cuenta el criterio diagnóstico clínico y radiológico. Consideramos importante señalar que, en algunos niños, las pruebas de laboratorio no se realizaron o estaba pendiente el resultado de las mismas en el momento de la investigación.



Sólo a 35 de los pacientes (58.3%) se les realizó análisis citomorfológico en sangre periférica o por aspirado de médula ósea, logrando comprobarse el diagnóstico en el 100% de los casos. En el resto de los pacientes no está consignado en el expediente que se les haya realizado el estudio citomorfológico. Esto puede deberse a que habiéndose realizado el estudio no se haya vertido el resultado en el expediente o el paciente dejó de acudir al Instituto.

El análisis enzimático se realizó en 16 pacientes con diferentes tipos de MPS, mostrando deficiencia enzimática en 10 casos. Los 6 restantes son niños con diagnóstico Síndrome de Hunter a los que se les realizó  $\alpha$ -iduronidasa como diagnóstico diferencial de Síndrome de Hurler, esto es porque la determinación enzimática de la enzima iduronato sulfatasa no se realiza en el Instituto.

De los 60 casos estudiados, 55 (91.6%) de ellos requirieron de atención médica por alguna de las especialidades del Instituto. Todos inicialmente fueron valorados por el Departamento de Investigación en Genética Humana, siendo referidos, en algún momento de la evolución del padecimiento, a las especialidades de otorrinolaringología, neurología, salud mental, oftalmología, cardiología, neumología, cirugía, ortopedia y rehabilitación principalmente.

En 29 pacientes (48.3%) se requirió alguna intervención quirúrgica, de las cuales se registran principalmente adenoamigdalectomía y hernioplastía.

Desgraciadamente, sólo tenemos seguimiento de 14 pacientes (23.3%). sabemos que tres niños mas con MPS se reportaron como defunciones y otros 5 se han dado de alta por haber cumplido la mayoría de edad.

Desconocemos la evolución de muchos de nuestros pacientes ya que abandonan el seguimiento. Suponemos que se debe a que son enfermedades crónicas, degenerativas, que provocan la muerte temprana de los niños y a que aún no contamos con tratamientos curativos para ellos.

## 7. CONCLUSIONES.

- ❖ Se registraron 60 casos comprobados de MPS en 33 años de experiencia del Instituto Nacional de Pediatría. Esto es igual a una frecuencia de 0.13, coincidiendo con la literatura. Cabe señalar que tal cifra se obtuvo tomando el total de pacientes registrados en el INP a la fecha de corte de captura de datos (febrero del 2004).
- ❖ Menos del 10% de los niños con MPS se diagnostican antes del año de edad y más del 50% muestran manifestaciones clínicas durante los primeros 5 años de vida. El diagnóstico de este padecimiento aún sigue siendo tardío, cuando el cuadro clínico ya es florido y se hace evidente la afección en el paciente.
- ❖ Encontramos un predominio de pacientes del sexo masculino, que se observa aún sin considerar a los niños con Síndrome de Hunter.
- ❖ La MPS I, II y IV son las más frecuentes en nuestro estudio. Estos resultados difieren de la literatura, en donde la tipo III se menciona como la más frecuente.
- ❖ En el 41.5% de la muestra, encontramos casos recurrentes en familiares de los pacientes.
- ❖ Se demostró consanguinidad en el 21.6% y endogamia en el 30% de los casos.
- ❖ El cuadro clínico sigue siendo el método más importante para el diagnóstico inicial, lo mismo que los hallazgos radiológicos. Las pruebas de laboratorio más utilizadas son la cuantificación de ácido urónico y de mucopolisacáridos totales. Cabe señalar que el estudio citomorfológico es el más sensible y específico, detectando déficit enzimático en el 100% de los casos en los que se realizó.
- ❖ Las manifestaciones más comunes son el retraso psicomotriz, facies tosca, alteraciones articulares, la disostosis múltiple y hepatomegalia.
- ❖ El 91.6% de los pacientes con MPS de nuestro Instituto requieren tratamiento médico al momento del diagnóstico y el 48.3% de intervención quirúrgica.

- ❖ En nuestra experiencia, se desconoce la evolución del 63.3% de los niños dado que no hubo un seguimiento posterior en el INP. Suponemos que por las características progresivas y degenerativas del padecimiento los pacientes abandonaron el manejo médico o fallecieron.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Carrillo J, Acosta A, Gómez M, Monterrubio E, Pérez R. El diagnóstico de enfermedades lisosomales hereditarias por morfología de células hematopoyéticas. *Revista Mexicana de Patología Clínica*. 1997; 44:4 222-232.
2. Wraith J.E., The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Archives of Disease in Childhood* 1995; 72: 263-267.
3. C. Scriver et al., *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th Edition. New York: McGraw-Hill, 2001: 127-138.
4. Behrman R.E. et al., Nelson. *Tratado de Pediatría*. 16va edición. México: McGraw-Hill, 2001: 461-464.
5. Alan E.H. Emery et al., *Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1997:1797-1805.
6. The Society for Mucopolisaccharidosis Diseases (UK). [www.mpssociety.co.uk](http://www.mpssociety.co.uk)
7. National MPS Society USA. [www.mpssociety.org](http://www.mpssociety.org)
8. Berry H.K., *Errores congénitos del Metabolismo*. Segunda edición. México: McGraw-Hill, 1998:205-217.
9. Kolodny EH. Mucopolisaccharidosis: clinical and genetics aspects. *Revista de Neurología* 1998; 28 (154): 392-394.
10. Zetina M.A. González A. Enfermedades hereditarias lisosomales en México II. Diagnóstico de laboratorio de mucopolisaccharidosis y mucopolipidosis. *Rev Invest Clin* 42:165-173, 1990.
11. Zetina M.A, González A. Enfermedades hereditarias lisosomales. I. Resultados iniciales para su diagnóstico en México. *Rev Invest Clin* 41:319-326, 1989.
12. Gallegos M P, Medina C, Machorro V. Mucopolisaccharidosis tipo I, III y VI: actividad enzimática y determinación cualitativa y cuantitativa de glicosaminoglicanos urinarios. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2000; 57:697-704.
13. De al Cruz Amoros V, Cortes Castell E, Moya M. Excreción urinaria de mucopolisacáridos en la edad pediátrica y en la adolescencia. *Anales Españoles de Pediatría*. 1999;50(4):361-366.
14. Caillud C, Poenaru L: Gene therapy in lysosomal diseases. *Biomed Pharmacother* 2000 Oct; 54(10): 505-12.
15. Kakkis ED, et.al: Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-8.
16. Genzyme Corporation. [www.aldurazyme.com](http://www.aldurazyme.com)
17. Dionisi-Vici C, et al., Inborn errors of metabolism in the Italian population: A national Retrospective survey. *J Pediatr* 2002;140:321-7.
18. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Trastornos genéticos. En: Robbins SL. *Patología estructural y funcional*. 6a ed. México: McGraw-Hill-Interamericana 2000; 159.
19. Rojas I, Enríquez G. Presentación de un caso clínico de Mucopolisaccharidosis Tipo Hurler y Revisión de la Literatura. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2001;2:149-157.
20. Badani J.C. et al., Mucopolisaccharidosis tipo II (Síndrome de Hunter). A propósito de un caso. *Rev. Inst. Med*. 2001; 77-84.
21. Rusell C. Hendson G. Jevon G. MPS I: insights in to the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clinical Genetics*. 1998;53(5): 349-361.
22. *Diccionario Espasa de Medicina (CD)*. Facultad de Medicina. Instituto Científico y Tecnológico de la Universidad de Navarra, 2000
23. *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*. 13 Edición. Ed. Salvat. México DF 1993
24. <http://www.diccionarios.com>

## ANEXO 1: IMÁGENES.

### Inclusiones citoplásmicas en mucopolisacaridosis

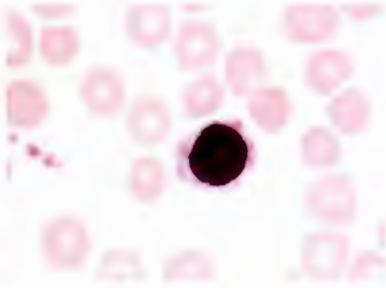


Imagen 1 MPS I

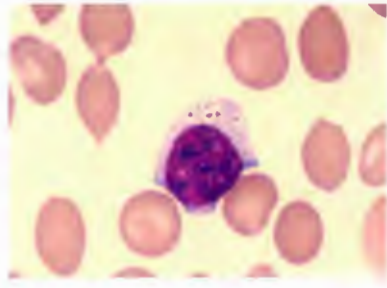


Imagen 2 MPS II

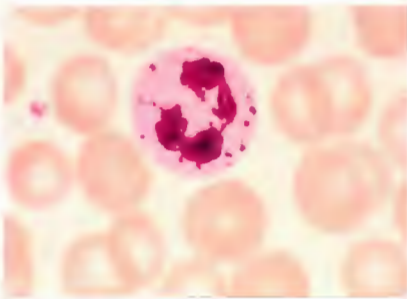


Imagen 3 MPS IV

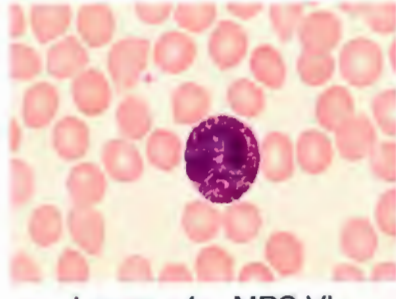


Imagen 4 MPS VI

# Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con mucopolisacaridosis



Imagen 5  
Síndrome de Hurler  
(MPS I)



Imagen 6  
Síndrome de Hunter  
(MPS II)



Imagen 7  
Síndrome de Sanfilippo  
(MPS III)



Imagen 8  
Síndrome de Morquio  
(MPS IV)



Imágenes 9 y 10  
Síndrome de Maroteaux-Lamy  
(MPS VI)



Imagen 11  
Disostosis múltiple