

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

MUCOPOLISACARIDOSIS  
CASOS DIAGNOSTICADOS EN LA DIRECCION DE  
ASISTENCIA EDUCATIVA ESPECIAL  
DURANTE LOS AÑOS DE 1977 - 1978

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la  
Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

EDGAR ARNULFO HIDALGO HERNANDEZ

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

# INDICE

	Pág.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	3
a. Aspectos Bioquímicos	3
b. Historia	8
c. Diagnóstico	11
d. Herencia	14
e. Cambios oculares	15
f. Hallazgos radiológicos	16
g. Mucopolisacariduria	16
h. Hallazgos hematológicos	17
i. Morfología tisular	17
j. Manifestaciones cardíacas	18
k. Patología química	20
l. Clasificación de M.P.S.	21
OBJETIVOS	27
JUSTIFICACION	29
HIPOTESIS	31
MATERIAL Y METODO	33
PRESENTACION DE CASOS	35
ANALISIS DE CASOS	41
CONCLUSIONES	43
RECOMENDACIONES	45

## INTRODUCCION:

Es el propósito del presente trabajo de investigación, dar a conocer la nueva clasificación referida a mucopolisacari - dosis, basada en la conjugación de hallazgos clínicos, radio lógicos y bioquímicos, a nivel enzimático, y los esquemas - diagnósticos utilizados para establecer cada uno de los dife - rentes síndromes. Se da primordial importancia también al - diagnóstico prenatal de cada una de estas afecciones, por - el valor que desempeña en embarazos posteriores, en pacien - tes femeninas catalogadas como portadoras.

Asímismo se analizan los casos que hasta el momento se - han logrado diagnosticar y clasificar como tal en la Direc - ción de Asistencia Educativa Especial durante los años de - 1977 y 1978.-

## GENERALIDADES.

### CLASIFICACION DE LOS CARBOHIDRATOS:

Los mucopolisacaridos son polisacaridos unidos a proteinas, forman un grupo de gran importancia desde el punto de vista histológico. Se les aplica a veces el nombre genérico de mucinas. El nombre mucina es una designación general que se aplica a varios compuestos, desde las secreciones mucoides viscosas y transparentes de las células caliciformes y otras células epiteliales secretoras, como las de la mucosa y de las glándulas del intestino, hasta el cemento o sustancia amorfa entre las células y fibras del tejido conectivo. Puede darse la siguiente clasificación histoquímica de las mucinas. (33, 34).

### MUCINAS:

#### 1. MUCOPOLISACARIDOS:

mucopolisacaridos ácidos  
mucopolisacaridos neutros

#### 2. MUCOPROTEINAS:

(mucoideas) y glucoproteinas.

En los mucopolisacaridos tanto ácidos como neutros, el principal carbohidrato es la hexosamina.

### MUCOPOLISACARIDOS ACIDOS:

El segundo carbohidrato es ácido hexurónico, estas sustancias con frecuencia se unen a ácido sulfúrico formando ésteres y también pueden unirse a proteínas. El mucopolisacarido ácido más simple es el ácido hialurónico, forma parte de la sustancia basal en casi todo el organismo y es especialmente abundante en el líquido sinovial, humor vitreo y jalea de Wharton.



del cordón umbilical. Consta de unidades de disacaridopolimeras (ácido D-glucoronico y N-acetil D-glucosamina). (34).

### MUCOPOLISACARIDOS NEUTROS

Contienen hexosas simples (en lugar de ácido hexurónico) - como segundo carbohidrato. Son menos importantes y menos numerosos que los mucopolisacaridos ácidos y también menos conocidos. La quitina y las cápsulas de ciertos microorganismos, por ejemplo los hongos, neumococo y algunas partes de ciertas mucinas epiteliales (epitelio gástrico y glándulas de Bruner del duodeno) son mucopolisacaridos neutros o los contienen. En general los mucopolisacaridos neutros están unidos a proteínas.

### QUIMICA DE LOS MUCOPOLISACARIDOS ACIDOS DEL TEJIDO CONECTIVO:

Los mucopolisacaridos ácidos estructurales (enlaces beta) - del tejido conectivo son sintetizados por los fibroblastos (en el aparato de golgi) y reticulo endoplásmico liso vecino y forman la sustancia de base o la matriz en la cual se encuentran incluidas las fibras de colágena, reticulina y elásticas. Los mucopolisacaridos ácidos con enlaces alfa son producidos por las células cebadas. Quizá el complejo final proteína - mucopolisacarido - ácido varíe según el lugar y la variedad tisular. Ciertas enzimas, como la papaína, y otras sustancias que liberan fermentos proteolíticos de algunos lugares en las células del tejido conectivo por ejemplo un exceso de vitamina A, pueden romper el enlace entre la proteína y el mucopolisacarido.

### ACIDO HIALURONICO:

Se trata de un polímero grande ácido glucurónico y acetilglucosamina, con enlace 1-3, 1-4. En general corresponde a tejidos ricos en agua, como líquido sinovial, humor vitreo del ojo,

jalea de Warton y material que infiltra el tejido conectivo en el mixedema.

### SULFATO A DE CONDROITINA:

Se trata de un polímero de ácido glucurónico y N-acetilgalactosamina. Generalmente es sulfatada, pero variando la cantidad de azufre según el tejido, por ejemplo es baja en la córnea. Es típico de cartílago y notocordio.

### SULFATO B DE CONDROITINA:

Es un polímero de ácido idurónico y acetilgalactosamina. Por su componente especial, el ácido urónico, muestra actividades de tipo heparin (también se llama heparina beta), por ejemplo, evita la formación de trombos y la coagulación de la sangre y aclara el suero lipémico. Es el principal mucopolisacarido sulfatado de la piel y existe además en las paredes de los grandes vasos, como la aorta.

### SULFATO C DE CONDROITINA:

En cuanto a composición de subunidades, solo difiere del sulfato A porque el ester de sulfato se fija al carbono 6 de la galactosamina. Es abundante en el cartílago del pez.

### SULFATO DE QUERATANO:

Difiere de los otros en su subunidad básica que es galactosa y acetilglucosamina. Se encuentra en el cartílago y en la córnea. En ciertos órganos por ejemplo las costillas, los queratosulfatos substituyen progresivamente al sulfato A de condroitina en los ancianos.

## HEPARINA:

Es un polímero de ácido glucurónico y glucosamina, que contiene ácido idurónico. Es rico en sulfato. Es producida por las células cebadas y se almacena en los gránulos de éstas.

## SULFATO DE HEPARITINA: (MONOSULFATO DE HEPARINA)

La composición del sulfato de Heparitina parece distinta de la de la heparina; por ejemplo, contiene menos sulfato, y parte de sus aminohexosas son N-acetiladas. Constituye una impureza de los preparados de heparina y se encuentra también en la aorta y el amiloide.

## METABOLISMO DE LOS MUCOPOLISACARIDOS ACIDOS:

La glucosa representa el precursor de la hexosamina y del ácido urónico, a través de los nucleótidos uridindifosfato de acetilgucosamina y ácido uridindifosfoglucorínico, respectivamente, la energía viene del trifosfato de uridina.

Los mucopolisacaridos ácidos representan una reposición activa, el ácido hialurónico de la piel tiene una vida media de dos y medio a cuatro días. La de los sulfatos de condroitina de siete a diez días. La rapidéz de reposición disminuye en la diabetes sacarina y tras administrar esteroides de corteza suprarrenal. La síntesis y la reposición aumentan por efecto de la hormona de crecimiento, insulina y tiroxina, en el hipotiroidismo y el hipopituitarismo, aumenta notablemente el ácido hialurónico del tejido conectivo y disminuyen los sulfatos de condroitina. (32)

## CIFRAS NORMALES DE EXCRECION:

La excreción urinaria normal de mucopolisacaridos ácidos varía de 3 a 15 mgr por día (según el método), es mayor en el sexo-

masculino en el momento de la pubertad. Entre 75 y 80% de esta excreción normal corresponde a sulfato A de Condroitina, el sulfato B y el sulfato de heparitina representan el resto, aproximadamente una muestra consta de 75% en la excreción urinaria normal, consiste en una mezcla de sulfatos A y C de condroitina, con sulfatación variable (34).

## MUCOPOLISACARIDOS ACIDOS EN CONDICIONES PATOLOGICAS:

Todavía se conoce muy poco. La cantidad de ácido hialurónico sulfatos de condroitina y heparina de la dermis disminuye con la edad. Hay aumento de su excreción urinaria en varias enfermedades de la colágena como: lupus eritematoso, fiebre reumática, artritis reumatoidea, y escleroderma, así como también en el síndrome de marfan, glomeronefritis, cirrosis hepática insuficiencia cardíaca congestiva hipertensión esencial, diabetes sacarina y algunas neoplasias. También se encuentra alterada su excreción urinaria en el mixedema, hipertiroidismo, acromegalia, hipercorticosuprarrenalismo y enfermedad de Addison. Pero las anomalías más notables y las más estudiadas en cuanto al aumento en la excreción urinaria de mucopolisacaridos son los diferentes síndromes englobados en las MUCOPOLISACARIDOSIS.

Además es frecuente encontrar en la orina en los pacientes con osteogenesis imperfecta, artroosteonodisplasia hereditaria y los niños en crecimiento con exostosis múltiples (33).

POLISACARIDOS	CONSTITUYENTES	LOCALIZACION
Acido hialurónico	Acido glucurónico, N-acetil-D-glucosamina.	Líquido Sinovial
Condroitina	Acido glucurónico, N-acetil-D-galactosamina.	Cornea
4-Sulfato de Condroitina	Acido glucurónico, 4-sulfato de N acetil D-galactosamina	Cartilago
Sulfato de Dermatan	Acido idurónico, 4-sulfato de N-acetil-D-galactosamina.	Piel
Sulfato de Queratano	Galactosa, 6 sulfato de galactosa, 6 sulfato de N-acetil-D-galactosamina.	Cornea
Heparina	6 Sulfato de glucosamina, 2 sulfato del ácido glucurónico, ácido idurónico.	Pulmón

#### HISTORIA:

Es en 1884 cuando se inicia el estudio de los mucopolisacáridos con Krukenverg, quien aisló un polisacárido del cartilago. Meyer fue el primero en denominar los mucopolisacáridos a las hexosaminas de origen animal.

En 1897 Osler describió caso de cretinismo esporádico en América, que luego Mistakenly calificó como los primeros casos de Morquio.

En 1900 Thompson en Edimburgo, estudió dos pacientes que no publicó y que retrospectivamente Henderson consideró que se trataba de los primeros casos de Síndrome de Hunter.

En 1907 Berkhan reportó un caso de Síndrome de Hunter, como un caso de escafocefalia.

En 1910 y 1915, Bankert, Panton, Langmead y Shuterland describieron varios casos de Síndrome de Morquio, en Londres.

El prototipo de las mucopolisacaridosis fue descrito en 1919 por Gertrud Hurler, junto a Von Pfaunder, por lo que también se le denomina Síndrome de Pfaundler-Huler.

En 1917 Hunter reportó los primeros casos del Síndrome que lleva su nombre. Pero es Wolff en 1942, quien demuestra que era un padecimiento con herencia ligada al sexo.

Jewesburg y Spence en 1921; Putman y Pelkan en 1925 y Helinholz y Harrington en 1931 describieron el síndrome de Hunter, pero los principales casos fueron reportados por Reily en 1935.

En 1929, en forma independiente, Luis Morquio en Uruguay y Brailsford en Inglaterra, describieron los primeros casos del Síndrome de Morquio.

Sanfilippo y Col en 1963 publicaron el primer caso de este síndrome. Pero en 1961 la Dra. Ruth Harris había descrito las características clínicas de este síndrome.

Durante mucho tiempo fue difícil la diferenciación exacta entre un Síndrome de Hunter y Hurler, había tendencia a confundirlos entre sí, o con acondroplasia, escafocefalia y cretinismo esporádico. También existía confusión entre la



enfermedad de Morquio y varias displasias esqueléticas.

En 1940 se establecieron las características hereditarias de las mucopolisacaridosis. Según la revisión de Henderson de 57 casos, de los reportados hasta ese entonces. En 1960 Hienz hace una nueva revisión con 527 casos.

La denominación de Mucopolisacaridosis fue dada por Brante en 1952, después de su descubrimiento de una substancia parecida al condroitin sulfato, en el hígado de los pacientes de Hurler.

Dorfman y Lrinez en 1957 demostraron aumento y excreción marcadamente anómala de mucopolisacáridos en orina de estos pacientes, e iniciaron la descripción de tres nuevas mucopolisacaridosis.

Van Hoof y Hers en 1954, puntualizaron que los componentes ultraestructurales del hígado de los pacientes de Hurler eran indicadores de un desorden de los depósitos de lisosomas.

En 1962 el Dr. Harold Scheie y col. describieron por primera vez en pacientes con características clínicas de Hurler, manos en garra por la compresión del nervio mediano a nivel del túnel del carpo, denominándole como Síndrome de Scheie.

En 1963 en París, Piere Maroteaux, Lamy, Leveque y Marie, publicaron una entidad con rasgos clínicos parecidos al síndrome de Hurler, y que se presentaba tanto en hombres como en mujeres; teniendo como principales características alteraciones orgánicas muy marcadas con deterioro mental mínimo. Los casos fueron reportados como eninismo polidistrofico y luego como síndrome de Maroteaux-Lamy.

En 1965 Danes y Bearn inician las investigaciones de las mucopolisacaridosis por el cultivo de tejidos, demostrando la presen-

cia de acúmulos metacromáticos en el citoplasma de fibroblastos cultivados, tomados de piel de los pacientes.

En 1966 Mckusick clasificó las mucopolisacaridosis en seis tipos diferentes. Según el tipo de mucopolisacarido excretado por la orina.

Desde 1968 en adelante, Neufeld y colaboradores y algunos otros investigadores, han iniciado la perfección de técnicas para el cultivo de tejidos, bioquímicas, para aclarar las lesiones moleculares de las mucopolisacaridosis. Que trajo como resultado el establecer una reclasificación a la realizada anteriormente por Mackusick. Lo fundamental de esta nueva clasificación fue; el comprobar que el síndrome de Hurler y Scheie eran por la deficiencia de la misma enzima, designándoseles como MPS IH y MPS IS; Hunter fue subdividida en dos formas, una severa y una débil, MPS II-A, MPS II-B.

#### DIAGNOSTICO:

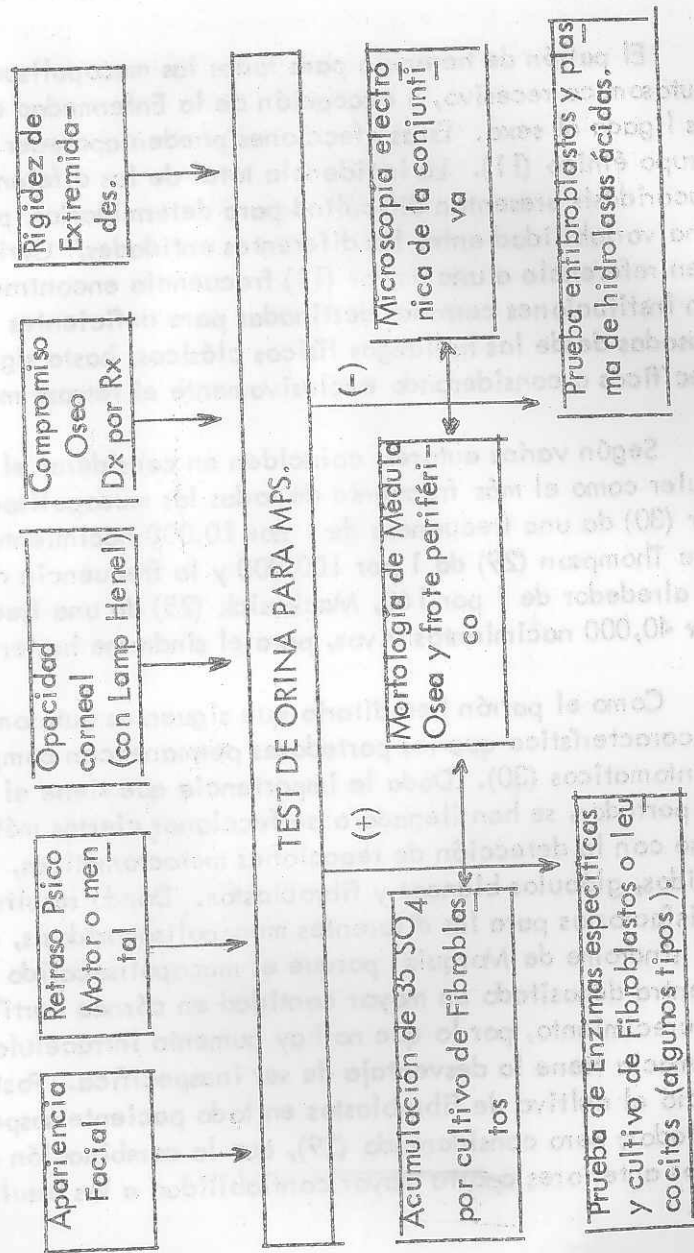
El diagnóstico de mucopolisacaridosis por las características de heterogeneidad genética que presentan, es decir, causas genéticas múltiples dando un fenotipo similar, y de pleotropismo, es decir, un sólo gen produciendo diferentes manifestaciones fenotípicas; requiere el establecerlo tanto fenotípicamente como por su genotipo. El genotipo será determinado por la medida del producto del gen, o sea, una enzima o sea el "factor correctivo" (enzima ausente), mientras el fenotipo será establecido por la historia natural de la enfermedad, tipo de herencia, signos y síntomas físicos, cambios oculares, hallazgos radiológicos, tipo de mucopolisacariduria, hallazgos hematológicos por medio de frote periférico y médula ósea, y morfología tisular (microscopisa de hígado, piel y cultivo de fibroblastos).



La determinación del genotipo reviste importancia cuando se trata de establecer el diagnóstico prenatal (11), para la evaluación médica del embarazo, por constituir indicación absoluta de aborto terapéutico (13). Según Logan (1) el valor que tiene el análisis del líquido amniótico para la determinación de enzimas, sulfatos y cultivos de fibroblastos, está en relación a las semanas de embarazo en que se realice. Kleijer (2) coincide con Logan en recomendar estos estudios en etapas posteriores a las veinte semanas de gestación. Estos autores encontraron en sus estudios realizados, que las amniocentesis realizadas antes de las dieciséis semanas de gestación, daban resultados negativos en la mayoría de los casos, y si se repetían entre la veinte y veinticinco semanas, aparecían datos positivos en casos ya catalogados como negativos.

La determinación del fenotipo será establecida al hacer la relación de los hallazgos físicos, bioquímicos y enzimáticos. Reviste importancia el determinar la deficiencia, para realizar el consejo genético de la familia. Para esto se han creado algunos esquemas de diagnóstico, ver cuadro I, tratando con esto llegar a la especificidad enzimática.

ESQUEMA PARA ESTABLECER UN DIAGNOSTICO DE MPS Y ENFERMEDADES FENOTIPICAMENTE PARECIDAS. (\* II)



## HERENCIA:

El patrón de herencia para todas las mucopolisacaridosis es autosómico recesivo, a excepción de la Enfermedad de Hunter que es ligada al sexo. Estas afecciones pueden aparecer en cualquier grupo étnico (11). La incidencia total de las diferentes mucopolisacaridosis presentan dificultad para determinarlas, porque hay mucha variabilidad entre las diferentes entidades, Cyril y col. hacen referencia a una mayor (11) frecuencia encontrada, realizada en instituciones cerradas destinadas para deficientes mentales y basadas desde los hallazgos físicos clásicos, hasta signos físicos inespécíficos o considerando exclusivamente el retraso mental.

Según varios autores, coinciden en considerar el Síndrome de Hurler como el más frecuente de todas las mucopolisacaridosis. Slafer (30) da una frecuencia de 1 por 10,000 nacimientos, mientras que Thompson (29) da 1 por 100,000 y la frecuencia de portadores es alrededor de 1 por 160, Mackusick (25) da una frecuencia de 1 por 40,000 nacimientos vivos, para el síndrome hurler.

Como el patrón hereditario que siguen es autosómico recesivo, es característico que los portadores permanezcan completamente asintomáticos (30). Dada la importancia que tiene el determinar un portador, se han llegado a perfeccionar ciertos métodos. Iniciándose con la detección de reacciones metacromáticas, en células de tejidos, glóbulos blancos y fibroblastos. Dando resultados bastante satisfactorios para las diferentes mucopolisacaridosis, a excepción del síndrome de Morquio, porque el mucopolisacarido afecto se encuentra depositado en mayor cantidad en córnea cartilago y huesos en crecimiento, por lo que no hay aumento intracelular. La metacromacia tiene la desventaja de ser inespecífica. Posteriormente se inició el cultivo de fibroblastos en todo paciente sospechoso de ser portador; pero considerando (29), que la combinación de los dos métodos anteriores aporta mayor confiabilidad a los resultados obtenidos.

## SINDROMES CLINICOS:

### CLASIFICACION DE LAS DIFERENTES MUCOPOLISACARIDOSIS: Según Mckusick (25).

SINDROME	HERENCIA	BIOQUIMICA
I Hurler	Autosómica recesiva	Condroitin Sulfato B Heparitin Sulfato
II Hunter	Ligada al Sexo	Condroitin Sulfato B Heparitin Sulfato
III Sanfilippo	Autosómica recesiva	Heparitin Sulfato
IV Morquio	Autosómica recesiva	Keratosulfato
V Scheie	Autosómica recesiva	Condroitin Sulfato B
VI Maroteaux Lamy	Autosómica recesiva	Condroitin Sulfato B.

## CAMBIOS OCULARES:

Hasta hace una década, se tenía la impresión que el principal o único cambio a nivel ocular se encontraba localizado a nivel de córnea. Tal afirmación se ha llegado a comprobar (11), que es verdadero sólo para los síndromes de Hurler, Scheie, Morquio y Maroteaux-Lamy; y que en los síndromes de Hunter y Sanfilippo las lesiones se encuentran localizadas a nivel de retina. En los cuatro síndromes anteriores que tienen afección

corneal, ésta se empieza a manifestar en la infancia, siendo desde los tres a cinco años en adelante y demostraba casi exclusivamente con lámpara de hendidura. En cambio en las otras dos, con afectación retiniana, la córnea externamente son claras, y no es sino hasta después de la segunda o tercera década de la vida ( si logran sobrevivir), cuando se puede descubrir un fino halo corneal. (11)

En todas las mucopolisacaridosis aparece atrofia óptica, su patogenesis no está bien establecida, pero se considera la posibilidad de una atrofia secundaria a infiltración del nervio óptico y compresión por depósitos de ácidos mucopolisacáridos. Los daños oculares de menor intensidad se han observado en las enfermedades de Morquio y San filippo.

#### HALLAZGOS RADIOLOGICOS OSEOS:

Es imprescindible el realizar un estudio radiológico de todo el esqueleto para llegar al diagnóstico y diferenciación de cada uno de estos síndromes. Estos hallazgos pueden ir desde cambios mínimos identificables hasta las severas deformidades esqueléticas, como las observadas en el síndrome de Morquio. Además es de considerar la edad del paciente, puesto que algunos síndromes tendrán manifestaciones evidentes desde el nacimiento, mientras otros tendrán un aspecto normal y será hasta a partir del segundo año cuando se inicien las primeras manifestaciones, ejemplo de este último es el Síndrome de Morquio. Además es necesario para establecer correctamente el diagnóstico diferencial. (10)

#### MUCOPOLISACARIDURIA:

De acuerdo a las últimas investigaciones, se llegó a determinar que el defecto principal de cada uno de los síndromes de mucopolisacaridosis consiste en la ausencia de una enzima específica; lo que produce por consiguiente, el aumento intracelular del mucopolisacárido carente de enzima para su degradación, lo que conlleva un aumento en la excreción urinaria de fragmentos mucopolisacáridos.

La determinación de los mucopolisacáridos en la orina se realiza con una variedad de métodos de laboratorio. Pero estos métodos en general no determinan específicamente el mucopolisacárido afectado. La separación de mucopolisacáridos puede ser necesaria en pacientes atípicos, y en los cuales los otros medios diagnósticos no han aportado mayor información, o cuando el diagnóstico es prenatal (3). Anteriormente para realizar estas determinaciones se requería de regular cantidad de orina (de 20 a 50 cc), pero ahora estos exámenes pueden realizarse, con una gota de orina, en un lapso de cinco minutos, con el método de Screening test, o spots Tests, un método funcional, económico y ventajoso en las consultas externas de hospitales pediátricos (11).

#### HALLAZGOS HEMATOLOGICOS:

Para descubrir los hallazgos hematológicos son suficientes el realizar un frote periférico y médula ósea. Los linfocitos periféricos pueden parecer de forma oval o redondos con inclusiones citoplásmicas metacromáticas (30), ocasionalmente rodeadas por un halo; los diámetros de estos cuerpos van de 0.3 - 0.6 microns y pueden ser vistos en 8.5% a 42% de los linfocitos de los pacientes. Pero estos hallazgos son fenómenos inespecíficos para las mucopolisacaridosis. A estos se les ha dado el nombre de Células de Alder y Células de Reilly. En médula ósea se localizan las llamadas células de Gasser y las células de Buhot (11).

#### MORFOLOGIA TISULAR:

Desde el momento que se descubrió el acumulamiento intra



celular de los mucopolisacáridos, se inició la búsqueda de hallazgos en todos los tejidos. Así algunos patólogos han llegado a establecer denominaciones especiales como la "Célula Hurler" (11). Estos estudios han sido dirigidos principalmente hacia hígado, cerebro, conjuntivas y bazo. Los principales hallazgos han sido localizar vacuolas limitadas por membranas llenas de material fibrogranular y cuerpos laminares. Histoquímicamente el material fibrogranular está representado por mucopolisacárido o una proteína mucopolisacárida similar. Así como se determinó la célula Hurler, se ha denominado la Neurona Hurler y las Neuronas de San Filippo o denominadas también cuerpos Zebra. Los anteriores estudios representan una ayuda diagnóstica bastante sofisticada, porque es necesario el microscopio electrónico.

#### MANIFESTACIONES CARDIACAS:

En todas las diferentes mucopolisacaridosis se han encontrado en el aparato cardiovascular, depósitos intracelulares de mucopolisacáridos, además se localizan depósitos de colágeno (4). Las lesiones valvulares encontradas en orden de frecuencia han sido así (20):

- a) Mitral;
- b) Aórtica;
- c) Tricúspide;
- d) Pulmonar.

También se producen depósitos pequeños en la íntima de las arterias coronarias, aorta y arteria pulmonar, que pueden llegar a producir cuadros pseudoescleróticos (4). En general las alteraciones cardíacas son raras, y cuando se han diagnosticado han sido en etapas finales de las diferentes mucopolisacaridosis (26). Los hallazgos de autopsia de estos pacientes, a nivel valvular han sido engrosamiento, sin encontrar calcificación. La estenosis mitral es sugerida por la presencia de soplos típicos diastólicos

y presistolicos apicales. Algunos autores (20), consideran rarísimo el hallazgo auscultatorio de estos soplos. Finalmente las alteraciones cardíacas y vasculares conducen a producir cuadros de insuficiencia cardíaca congestiva, que es generalmente la causa de muerte de estos pacientes, combinado con infecciones del tracto respiratorio.

#### HALLAZGOS CARDIOVASCULARES EN LAS MUCOPOLISACARIDOSIS.

SINDROME	BIOQUIMICA	ALTERACIONES CARDIACAS
I. Hurler	B Sulfato de condroitina Sulfato de heparitina	Alteraciones cardíacas, regurgitación valvular, afeción arterial, incluidas las coronarias.
II. Hunter	B Sulfato de condroitina Sulfato de Heparitina	Regurgitación valvular, afeción arterial incluidas las coronarias.
III. Sanfilippo	Sulfato de Heparitina	Ninguna
IV. Morquio	Ceratosulfato	Regurgitación aórtica.
V. Sheie	B Sulfato de Condroitina	Regurgitación aórtica.

Según Mckusick, 1965, (26).



## PATOLOGIA QUIMICA:

Las causas genéticas de estos defectos enzimáticos fueron dilucidadas con mayor exactitud por Neufled y colaboradores. Dichos investigadores iniciaron la base para el diagnóstico químico de las mucopolisacaridosis, basado en el descubrimiento de "factores correctivos" en cada uno de los diferentes síndromes de mucopolisacaridosis. Estos estudios estuvieron basados en el uso de SO<sub>4</sub> marcado (como marcador) para demostrar la acumulación de mucopolisacáridos sulfatados en los cultivos de fibroblastos de piel de pacientes incluidos en estas afecciones. Con los anteriores descubrimientos prácticamente se anuló la teoría etiológica de las mucopolisacaridosis, que consideraba eran producidas por una excesiva producción de los mismos; estableciendo desde ese momento que era debido a su acumulación por deficiente degradación intracelular ante la ausencia de una enzima específica, para cada uno de los diferentes mucopolisacáridos (24, 19, 29). De aquí se ha iniciado nuevos criterios en relación a terapéutica, es la adición de secciones de células de gente normal a pacientes afectados, pero que por el momento no se ha tenido resultados optimistas. Estas secciones fundamentalmente lo que transportarían son enzimas lisosómicas (hidrolasas ácidas), pero que requiere métodos bastante complejos por especificidad de carencia enzimática en cada caso de mucopolisacaridosis (15). Ver cuadro No.

## CLASIFICACION DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS: ALTERA (Mackusick 1974).

TIPO	SINONIMO	EX. URI	ENZIMA CARENTE
I-H	HURLER	DS Y HS	Alfa L-Iduronidasa
I-S	SCHEIE	DS Y HS	Alfa L-Iduronidasa
II-A	HUNTER A	HS Y DS	Sulfoiduronato sulfatasa.
II-B	HUNTER B	DS Y HS	Sulfoiduronato sulfatasa.
III-A	SANFILIPPO A	HS	Heparatan N sulfatasa
III-B	SANFILIPPO B	HS	N-acetil alfa glucosaminidasa.
IV	MORQUIO	QS	Condroitin 6-sulfato N-acetil-glucosamina 4-sulfato sulfatasa.
V	Según esta nueva clasificación es I-S.		
VI-A	MAROTEAUX-LAMY A	DS	Aril-sulfatasa B
VI-B	MAROTEAUX-LAMY B	DS	Aril-sulfatasa B
VII	Ninguno	C-4-S	Beta-glucoronidasa.

DS : DERMATANSULFATO

HS : HEPARANSULFATO

QS : QUERATANSULFATO

C-4-S : CONDRITIN 4 SULFATO

EX. URI: EXCRECION URINARIA.

## ALTERACIONES OSEAS RADIOLOGICAMENTE OBSERVADAS:

Las alteraciones radiográficas de los huesos parecen ser debidas a una malfunción de los osteoblastos y condroblastos, secundaria a la acumulación de mucopolisacáridos en ellos.

## CARACTERISTICAS RADIOGRAFICAS DE CADA SINDROME DE MUCOPOLISACARIDOSIS:

### I-H Síndrome de Hurler:

La reducción del crecimiento del cartílago de proliferación es la responsable del enanismo.

**CRANEO:** Variando de acuerdo a cada paciente, lo más frecuentemente encontrado es su ensanchamiento y deformación en tipo hidrocefálico. El palato de esfenoides se hunde y la silla turca presenta forma de J, debido probablemente a dos razones: probables quistes aracnoideos o al mayor tamaño de los huesos existentes bajo las apofisis clinoides anteriores. Las suturas sagital y lambda cierran prematuramente. La base del cráneo es gruesa. Las órbitas son poco profundas. Generalmente hay hidrocefalia comunicante. A veces hay también aplanamiento de los condilos del maxilar inferior cerca de los molares. (10,

**MANOS:** Durante los primeros años los huesos tubulares de las manos son los que pueden ofrecer las características de mayor importancia diagnóstica radiológica. Sus diafisis están estrechadas en su parte inferior con falanges en forma de proyectil y afilamiento proximal del segundo y quinto metacarpiano. Las falanges terminales están hipoplásicas.

**COLUMNA VERTEBRAL:** Lo más frecuente es la cifosis dorsolumbar, producida por la hiperplasia de los cuerpos de los segmentos lumbares I y II. El segmento anterosuperior de las vértebras presen-

tan defectos que originan las vértebras en anzuelo o en gancho en el vértice de la cifosis.

**COSTILLAS:** Son anchas en sus porciones lateral y ventral, -- con constricción muy acentuada a nivel de sus extremidades paravertebrales. Dando una imagen de hoja o espátula. (10)

**HUESOS LARGOS:** En las diafisis de los huesos largos, los trastornos diferenciables se deben a alteraciones del modelaje que dan lugar prematuramente a diafisis de mayor circunferencia con gruesas paredes corticales y cavidades medulares estrechas. El crecimiento asimétrico en longitud de los dos lados de la misma diafisis sobre todo en los extremos distales del radio y cúbito se dirigen el uno hacia el otro. La hiperconstricción da lugar a unos metacarpianos con extremos puntiagudos y conoidales que dan forma de anzuelo.

**PELVIS:** La característica principal es la hipoplasia y estenosis de las bases del ilión, que produce su agrandamiento. Es uno de los signos esqueléticos radiológicos más característicos y constantes de las mucopolisacaridosis. Los huesos del isquión y pubis casi no son afectados. Es frecuente encontrar estenosis de las mitades proximales del fémur asociada a estenosis de las bases ilíacas. (10, 16, 22, 31).

### I-S SINDROME DE SCHEIE:

Generalmente los hallazgos radiológicos de este síndrome son casi idénticos que el I-H, pero con menor severidad. Principalmente se encuentran los huesos carpianos pequeños y deformidad en garra de los dedos. En los huesos carpianos y metacarpianos son frecuentes las alteraciones quísticas. Es muy frecuente encontrar el síndrome del túnel carpiano.

Además se pueden encontrar costillas ensanchadas y a

veces hipoplasia moderada de las porciones basilar de los huesos iliacos.

#### II-A y II-B SINDROME DE HUNTER:

Los hallazgos radiológicos encontrados son similares a I-H - pero con un grado de severidad mucho menor.

#### III-A y III-B SINDROME DE SAN FILIPPO:

Las alteraciones esqueléticas radiográficamente observables son leves, contrastando con la severidad del retraso mental. Lo principal es el engrosamiento de la calota posterior, mastoides escleróticas, cuerpos vertebrales de forma oval e hipoplasia mínima de las porciones supraacetabulares de los iliacos. Las manos son normales.

"Es probable que muchos de estos niños con retraso mental grave y dada la ausencia de signos clínicos diagnósticos convincentes, no se sospecha el diagnóstico de mucopolisacaridosis, por lo que no se llega a detectar nunca, quedando estos pacientes -- confinados en instituciones para retrasados mentales con el diagnóstico de retraso mental inexplicable" (según Spranger) (32).

#### IV - SINDROME DE MORQUIO:

Los principales hallazgos radiográficos de estos pacientes se encontrarán clásicamente a partir de los cuatro años de vida.

MANOS: Aquí los cambios aparecen tempranamente. Los cambios de osificación epifisaria de los huesos redondos de las muñecas eran de pequeño tamaño y aparición tardía. En edad temprana los cambios metafisarios son los que dominan el cuadro dismórfico.

Principalmente se encontrará en todos. Platispondilia gralia-

zada, con hipoplasia de la última vértebra dorsal y la primera lumbar, coxa valga iliacos ensanchados, aplanamiento y fragmentación progresivos de la cabeza femoral.

En niños pequeños los cuerpos vertebrales son ovoides, con osificación deficiente en la porción superior de los acetabulos.

La apofisiodontoides es hipoplásica o falta.

Las bases del segundo y quinto metacarpiano son cónicas, pero sus diafisis presentan la forma estrechada normal. Las extremidades distales de cúbito y radio están inclinadas entre sí, todos los huesos se ven osteoporóticos.

Conforme avanza su evolución, se va produciendo de - bilidad muscular general y regional, la cual se ha atribuido a compresión espinal a nivel de las vértebras C1 y C2 secundaria a la hipoplasia de la odontoides de la C2 con luxación posterior de aquella.

Generalmente el diagnóstico radiológico se establece únicamente con los cambios de columna vertebral, pelvis y manos.

#### VI-A y VI-B SINDROME DE MAROTEAUX-LAMY:

En el tipo B los hallazgos encontrados son idénticos - que I-H, pero es evidente además la osificación defectuosa - de la porción superior de la epifisis de la cabeza del fémur.

En el tipo A o tipo discreto, las lesiones encontradas - son mínimas y se pueden localizar a nivel de cráneo, costillas y pelvis, columna vertebral estará normal. Los huesos largos - también estarán dentro de límites normales.

5.- De los 14 casos estudiados, se observó que solo en uno de ellos (7.1%) se llevó a cabo el estudio post-mortem, lo que nos comprueba que la incidencia de dichos estudios es baja, probablemente por los pocos recursos con que se cuenta, pero también habría que considerar el factor cultural de nuestras poblaciones en cuanto a este tipo de estudios.

6.- En un período de 5 años, estudiado en el Hospital General de Occidente, se encontró 22 casos de malformaciones congénitas gastrointestinales, ocurriendo un caso por 5% ingresos al departamento de Pediatría.

7.- Las malformaciones congénitas gastrointestinales ocupan el 3er. lugar dentro de las malformaciones congénitas generales.

8.- La malformación congénita gastrointestinal más comúnmente observada fue Ano Imperforado (59%) siguiéndole en su orden las Atresias en general (31.8%), estenosis del píloro (22%) y otras (9%).

9.- Del total de niños con malformaciones congénitas, el 77% fue asistido por personal primario de salud (comadronas) y la gran mayoría de estos partos fueron partos eutócicos simples.

10.- La sintomatología con que se presentan las malformaciones congénitas según nuestro estudio, no difieren en absoluto de las referidas por investigaciones previas, siendo ellas en su orden: vómitos, constipación, distensión abdominal, hipotermia, diarrea.

11.- Las complicaciones post-operatorias fueron en su orden: hipotermia, infecciosas y alteraciones cardiovasculares,

reflejando éstas complicaciones el manejo poco adecuado de estos niños.

12.- Se presentó anomalías congénitas concurrentes a las Gastrointestinales en un 37%, siendo éstas en su orden, genitourinarias (18%), cardíacas (4%), otras (14%).

13.- No existen métodos de detección temprana de anomalías congénitas en Guatemala, lo que dificulta un tratamiento eficaz, tanto para el niño, como para el núcleo familiar, contribuyendo lo anterior a que el pronóstico de los mismos se agrave.



## OBJETIVOS:

- 1.- Conocer por medio de la revisión de los expedientes clínicos de los niños diagnosticados como mucopolisacari idosis, en la Dirección de Asistencia Educativa Especial, los métodos utilizados para su diagnóstico.
- 2.- Estudiar el árbol genealógico de cada uno de los pacientes diagnosticados como mucopolisacaridosis.
- 3.- Hacer una revisión bibliográfica sobre el tema de las mucopolisacaridosis.
- 4.- Dar a conocer la importancia que tiene el diagnóstico - prenatal de estas anomalías.
- 5.- Dar a conocer la nueva clasificación de mucopolisacaridosis basada en hallazgos clínicos, radiológicos y bioquímicos.

## JUSTIFICACION

No existir mayor conocimiento sobre este tipo de pacientes en nuestro país.

Catalogar gran cantidad de pacientes únicamente como retrasados mentales, sin realizarle estudios que investiguen su afección específica.-

## HIPOTESIS

- 1.- El diagnóstico de mucopolisacaridosis en cualquiera de sus variedades de presentación, se realiza en et pa tardía de su evolución.
- 2.- No se cuenta con todos los medios diagnósticos de - laboratorio para hacer su confirmación y relación - clínica y radiológica de estas afecciones.

## MATERIAL Y METODO:

Para la realización del presente estudio, se revisaron los expedientes clínicos de los niños diagnosticados como mucopolisacaridosis, en la Dirección de Asistencia Educativa-especial, y estuviesen en el archivo clínico.

Además se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema, tratando de abarcar lo más reciente en relación a diagnóstico y su clasificación.



## PRESENTACION DE CASOS: SINDROME DE HUNTER.

### CASO "A"

Paciente masculino de ocho años once meses de edad, producto de embarazo a término, parto prolongado, atendido por médico particular. Pesó 7 libras ocho onzas. Al nacimiento presentaba dos hernias, una umbilical y otra inguinal.

Su desarrollo psicomotor fue lento, principió a caminar a los 2 años seis meses, tuvo dificultad para articular sonidos guturales, desarrollo pondoestatural bajo.

### ANTECEDENTES:

- a) Caudro familiar: hogar integrado, segundo hijo de dicho hogar, el primero de sexo femenino.
- b) PATOLOGICOS FAMILIARES: Tres tías maternas han tenido siete niños con características físicas similares a las del paciente, presentando retardo psicomotor progresivo, falleciendo la mayoría en la pubertad y adolescencia. A ninguno se le hizo diagnóstico clínico. En la familia hay antecedentes de sordomudez y retraso mental.

### EXPLORACION CLINICA:

Constitución dismórfica, su conducta es irritable, lenguaje gutural, visión aparentemente normal, audición no determinable, cálculos simples negativos, lateralización indiferenciada; peso - 51 libras, talla 106 cms, cráneo 55,5 cms, desviación 1.3, F.C - 80 X' tem. 37.7 °C. Cráneo moderadamente aumentado de tamaño, cara: facies grotesca, tendencia al hirsutismo, pabellón de la oreja con implantación baja. Ojos: conjuntivas congestionadas, cejas pobladas abundantemente. Nariz: corta, chata. Bo--

ca; con labios hipeyroficos, dientes anchos y separados, encías - hipertróficas, paladar ojival, lengua hipertrófica. Cuello corto. Tórax: pequeño. Pulmones: respiración ruda. Corazón: normal. - Abdomen: hepatomegalia de 5 cms D.R.C.D. y hernia umbilical. Genitales: hipotróficos. Columna normal. Extremidades: tercera falange distal de todos los dedos reducida en longitud, piel se ca hirsutismo marcado en miembros superiores e inferiores. Neurológico: marcha con sustentación amplia, no colabora en ninguna prueba.

- I.C. 1. Retraso Mental  
2. Cretinismo  
3. Síndrome de Hunter.

#### EXAMENES DE LABORATORIO:

De rutina todos dentro de límites normales.

T-3 27.7 % normal 25 a 35 %  
T-4 10.09% normal 5 a 13.7%

#### ORINA:

CONDROITIN SULFATO B POSITIVO.

HEPARITIN SULFATO B POSITIVO.

#### ELECTROENCEFALOGRAMA:

Récord anormal por la pobre organización de la actividad en forma difusa.

#### ESTUDIOS RADIOLOGICOS:

Ninguno realizado.

#### ELECTROCARDIOGRAMA:

No se le practicó.

#### FROTE PERIFERICO Y MEDULA OSEA:

No se le practicó.

#### PRESENTACION DE CASO "B":

Paciente femenina de diez años cinco meses de edad, originaria de Palencia, residente en esta capital, producto de parto prematuro, atendido por médico, aparentemente sin complicaciones. - No existen antecedentes de importancia durante los dos primeros años de vida. Crecimiento y desarrollo motriz según la madre ha sido normal hasta los dos años de edad.

Examen físico: Paciente colaboradora, orientada en tiempo y espacio, no revela el interrogatorio retraso mental, lenguaje sin problemas en su articulación, alerta a todos los estímulos, aspecto característico en su facies.

Signos vitales dentro de límites normales a excepción de talla 49.5 centímetros, circunferencia craneana: 49.5 centímetros. - Piel blanca gruesa, seca, con pérdida de su turgencia, cabello rojo (pelote de elote). A la inspección múltiples deformidades en todas las articulaciones móviles. Nariz signos de rinitis crónica, - cornetes hipertróficos. Tórax: en pecho de paloma, cifosis, escoliosis, lordosis. Pulmones: respiración ruda. Corazón: normal (a la auscultación). Abdomen: no visceromegalia. Extremidades: acortamiento de miembros superiores e inferiores. Neurológico: no hay alteraciones en la sensibilidad, hay disminución de su fuerza muscular en extremidades. Marcha es anormal por genu valgum marcado. Hay disminución de la coordinación fina. Articulaciones: cuello corto. Falta de amplitud de hombros, boca no la abre totalmente. -

Se observan deformidades marcadas en codo, muñeca, omóplato, tórax, columna, costillas, cadera, rodillas y tobillos, Genuvalgum pie plano. Falta parcial del equilibrio.

- I.C.: 1. Retraso Psicomotor  
2. Enfermedad de Morquio.

Exámenes de laboratorio: Los de rutina, dentro de límites normales.

### CONDROITIN SULFATO B EN ORINA POSITIVO.

#### CASO "C":

Paciente femenina de tres años de edad, producto de parto eutósico simple, atendido por comadrona en su casa, madre multipara, en su quinto parto.

Crecimiento y desarrollo psicomotor adecuado para su edad. Hermana de Caso B. Igualmente como característica especial ca bello rojizo abundante.

Madre notó primeras deformidades hace ocho meses, al modificar paulatinamente su marcha, quejándose de fatiga y dolor en rodillas.

Al examen: niña muy intranquila irritable, poco colaboradora. Datos positivos encontrados: se observan en las muñecas, codos y rodillas, deformidades óseas no dolorosas, que limitan parcialmente el movimiento. Masa musculares poco desarrolladas y con disminución marcada de la fuerza y tono. Reflejos osteotendinosos simétricamente disminuidos. No hay alteración de la sensibilidad. Gran prominencia de últimas costillas bilateralmente.

### CONDROITIN SULFATO B EN ORINA POSITIVO.

#### HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

Cráneo: dentro de límites normales

Tórax: corto para su edad, discreta prominencia esternal, sin mayor cifosis. El corazón y los pulmones son normales. Las estructuras óseas aún en límites normales.

COLUMNA DORSOLUMBAR Y PELVIS; Discreta escoliosis con cifosis dorsolumbar con ángulo entre D-12 y L2. El esqueleto es osteoporótico, las vértebras planas con espacios amplios más o menos en su parte media. La pelvis con amplios acetabulos que permiten luxación cefálica bilateral de la cadera. Los núcleos de osificación femoral pequeños por crecimiento retardado. El contenido abdominal aparenta calcificaciones en el parenquima hepático.

HUESOS LARGOS; Los huesos largos de los miembros superiores son cortos con epifisis ensanchada y con cierta angulación medial. Los núcleos de osificación corresponden al retardo de la maduroseosa. Los miembros inferiores exceptuando por genuvalgus son normales.

#### I.C SINDROME DE MORQUIO.

#### CASO "D":

Paciente femenina de cuatro años de edad, con antecedentes familiares de hermanas con síndromes de mucopolisacaridosis. En la que predominan las mismas características físicas que las anteriores.

Se le practica examen de orina: para mucopolisacaridos.

CONDROITIN SULFATO B POSITIVO.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS:

CRANEO: Es normal.

TORAX: Corto sin aparentes lesiones óseas agregadas, ni mayor cifosis dorsal. Diámetro anteroposterior aumentado por abombamiento esternal. El corazón, los grandes vasos y los pulmones son normales.

COLUMNA DORSOLUMBAR Y PELVIS: Escoliosis, pelvis asimétrica y cifosis dorsolumbar y marcada acentuación de la lordosis-lumbosacra. Vértebras aplanadas con prominentes espolones en su superficie anterior y zona media. La pelvis con profundos acetabulos permiten cierto grado de luxación. Contenido abdominal normal.

HUESOS LARGOS: epifisis irregulares con núcleos de osificación inmaduros para la edad, diafisis corta con cierto grado de angulación medial. En las manos los huesos son tubulares y las epifisis del metacarpo se ven alargadas.

Resumen: múltiples alteraciones esqueléticas, principalmente de la columna y de la pelvis y manos que hacen corresponder a:

### SINDROME DE MORQUIO.

## ANALISIS DE CASOS:

### CASO "A".

Paciente fallecido hace dos años, a la edad de doce años. - Los datos fueron tomados de su expediente de archivo.

La edad de este paciente de acuerdo a su diagnóstico de síndrome de Hunter, queda comprendida en el límite de vida que se ha señalado para este síndrome.

El diagnóstico se estableció por los hallazgos físicos, su positividad para CONDROITIN SULFATO B y HEPARITIN SULFATO B en orina, y relacionando antecedentes familiares de niños con similares características físicas de él. Por lo que se consideró que los familiares anteriores similares a él eran de sexo masculino, por lo tanto correspondía a herencia ligada al sexo. Estableciendo el diagnóstico de Síndrome de Hunter.

### CASOS "B", "C" y "D":

Estas pacientes las tres son hermanas. El diagnóstico se estableció con la mayor de ellas, por sus características físicas y la presencia en orina de CONDROITIN SULFATO B. En las otras dos hermanas, al observar características físicas similares, se concretó a la comprobación de la presencia de Condroitin sulfato B en orina, los cuales fueron positivos.

En esta familia, no hay antecedentes familiares de estas afecciones.

Estas pacientes acudieron con el propósito de buscar rehabilitación o curación orto pédica, pero al observar el curso natural de este síndrome en la hija mayor, que era progresivo en forma paulatina, ya no se contó con su colaboración para su estudio.



## CONCLUSIONES:

1. El diagnóstico de mucopolisacaridosis en sus variantes de Síndrome de Morquio y Síndrome de Hunter, fue realizado en forma incompleta, porque se basó únicamente en la presencia o ausencia de mucopolisacáridos en orina por medio de su demostración en Spot test, y los rasgos característicos. De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada, se sabe que éste no es específico, de acuerdo a la nueva clasificación referida al inicio de este trabajo.
2. Este diagnóstico incompleto de las mucopolisacaridosis es por la falta de recurso de laboratorio especializado para tal fin.
3. De acuerdo a la revisión de los expedientes clínicos, no se realizó consejo genético con los padres de los niños afectados, siendo de vital importancia, para padres e hijos.
4. Los padres de familia por falta de orientación adecuada, adoptan actitudes negativas hacia estos niños.
5. No necesariamente tienen que aparecer rasgos físicos característicos para iniciar el diagnóstico de mucopolisacaridosis.
6. Se tiene que incluir en el diagnóstico diferencial de niños con antecedentes familiares inespecíficos, o atípicos, como sordera, ceguera, problemas de aprendizaje y personalidad, o estancamiento paulatino en su desarrollo psicomotor.
7. El manejo de estos niños tiene que ser realizado por pediatra, genetista, psicólogo, trabajadora social, obstetra y en algunos casos ortopedista.

8. Las mucopolisacaridoses son consideradas raras en nuestro país, pero no es que no se presenten, sino que no se les ha estudiado en forma adecuada.

RECOMENDACIONES:

1. Para establecer el diagnóstico correcto de mucopolisacaridoses, seguir el esquema recomendado en este trabajo, según la bibliografía reciente.
2. El estudio de un caso de mucopolisacaridoses no se limite únicamente al paciente afectado, sino que tiene que incluir todo su árbol familiar, mínimo en tres generaciones.
3. El trabajo de manejo de estos pacientes sea en forma multidisciplinaria, con el grupo de médicos y especialistas indicado en la conclusión número 7.

BIBLIOGRAFIA:


1. LOGAN R.W.: Antenatal diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Brit Med. J. 1 (6011) 711, 20 Mayo 1976.
2. Kleijer W.J. G. M. Wolffers, A, Hoogeveen Niermeijer: - Prenatal diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome. Lancet 2 (7975) 50 3 jul 1976.
3. Ascheyer Charlotte, Jerry Thompson: Possible importance of hyaluronic acid and dermatan sulfate ratios in mental retardation. New Eng J. Med 292 (4) 215-216, 23 jan 1975.
4. Schieken Richard y col. Cardiac manifestation of the mucopolysaccharidoses. Circulation Vol 52, 4, oct. 1975, pag 700-705.
5. Spranger J.; Maroteaux and Derkaloustian: The Dyggve-Melchior Clusen Syndrome. Radiology: vol 114 (415-421) feb 1975.
6. Doshi R, A.W. Churchill and Betty Brownell: The mucopolysaccharidosis. Journal of neurology 37 (10) 1133-1138, oct 1974
7. Kriel Robert, W.A. Hausser, Joo Ho Sung, Zoltan Posalaky: - neuro anatomical and electroencephalographic correlations - in Sanfi Ilipo syndrome. Arch. of Neurology. December 1978. 35 (12) 838-843.
8. Nevin J, Harvey Sharp: Aspartylglucosaminuria, psychomotor retardation masquerading as a mucopolysaccharidosis. The journal of Pediat. 86 (5) 713-717, May 1975.


9. Stevenson Roger E, et. al; The iduronidase-deficient mucopolysaccharidoses, clinical and roentgenographic features. *Pediatrics* 57 (1) 11-122, Jan 1976.
10. Gamboa Marrufo J. D., Enrique Fernández Herrera, David Felix Acecedo; Mucopolysaccharidosis. Aspectos clínicos y radiológicos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 33 (6) 1491-1503, 1976.
11. Legun Cyril, and Samuel Schorr, and Elaine R. Berman; The Genetic mucopolysaccharidosis and mucopolipidosis. *Advances in Ped.* 189 (18) 305-347, 1976.
12. Fanconi G; Il problema dell'indicazione medica dellaborto artificiale. Le mucopolysaccharidosis. *Minerva pediatrica*; 27 (8) 455-462. 1975.
13. Humbel R.; methodologie d'étude des glycosaminogluca--nes urinaires. *Minerva pediatrica* 27 (8) 475-477. 1975.
14. Balsamo V, P. Buttitta, E rindone; la nostra esperienza in tema di mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica*; 27 (8) 478-480. 1975.
15. Di Ferrante; Tentative terapeutici nelle mucopolysaccharidosis *Minerva Pediatrica*; 27 (8) 462-470. 1975.
16. Romano C.; Caratteristiche radiologiche del cingolo pélico nelle mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica*; 27 (8) 515-523. 1975.
17. Vitolo G. Mucopolysaccharidosis in due fratelli; síndrome di Hunter. *Minerva Pediatrica*. 27 (8) 555-563. 1975.

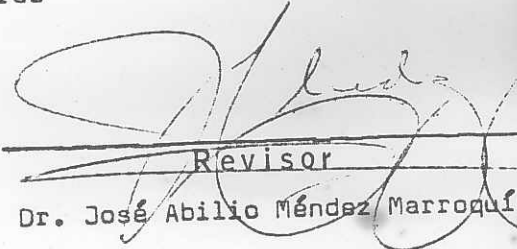
18. Segni G. Tortorolo, Ranno, Scatenna, Valeri; forme rare di mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica*; 27 (8) 548-554.
19. Segni, Ranno; la nostra esperienza del campo delle mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica*. 27 (8) 547-541.
20. Romano C., Ponglione Gemme; alterazioni cardiache nelle mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica* 27 (8) 537-540.
21. Romano C; importanza della diagnostica della radiografia - del cranio nelle mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica* 27 (8) 529-536.
22. Romano C; aspetti radiologici minori delle mucopolysaccharidosis. *Minerva Pediatrica*; 27 (8) 524-528.
23. Berni Sul Cannani; trattamento di alcuni casi di síndrome di Sanfilippo e di Hunter con infusioni plasmatiche. *Minerva Pediatrica* 27 (8) 481-482.
24. Hers H.G.; el papel de los lisosomas en la patogenia de las enfermedades de almacenamiento. *Enzimología* 4; 20, 25-31; 27 abril 1973. España.
25. Mackusick Víctor a; heritable disorders of connective tissue. Third edition. The Mosby Company. 1966. Cap. IX.
26. Hamish Watson; cardiología pediátrica. Enfermedades cardíacas en los síndromes hereditarios. Pag. 743-755. Editorial Salvat 1970.



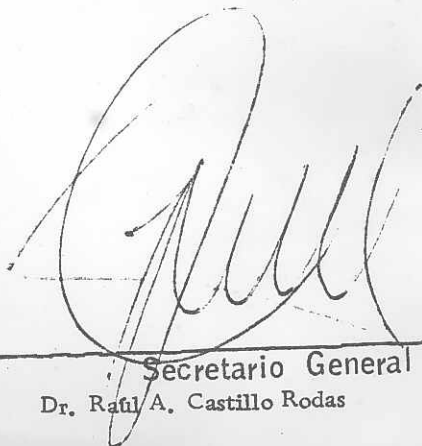
27. Jaffe Henry F: Enfermedades metabólicas degenerativas e inflamatorias de huesos y articulaciones. Cap. IX - Anomalías del desarrollo esquelético. Cap. XVIII Trastornos congénitos del metabolismo. La Prensa Médica - Mexicana. Primera Edición en español 1978.
28. Gardenr Lytt: Enfermedades genéticas y endocrinas de la infancia. Cap. XVII. Editorial Salvat 1971.
29. Thompson y Thompson: Genética médica, Cap. V, Genética bioquímica. Salvat Editores. Segunda Edición 1976.
30. Slater Eliot, Cowue Valerie: Genética de los trastornos mentales. Cap XII Enfermedades neurometabólicas. Salvat Editores. Primera edición 1974.
31. Madsen J.A. and Linker A: Vit. A and Mucopolysacharidoses, a clinical and biochemical evaluation. J. Pediat. 75 (843) 1969.
32. Spranger, J. and Schuster W; classifiable and non classifiable mucopoly sacharidoses. (Types classiques et variantes). Ann Radiol. 12 (365) 1969.

  
 Br. Edgar Arnulfo Hidalgo Hernández

  
 Asesor  
 Dr. Julio Rafael Cabrera Valverde

  
 Revisor  
 Dr. José Abilio Méndez Marroquín

  
 Director de Fase III  
 Dr. Mario René Moreno Cámara

  
 Secretario General  
 Dr. Raúl A. Castillo Rodas

Vo.Bo.

