

# Presentación de un caso clínico de Mucopolisacaridosis Tipo Hurler y Revisión de la Literatura

Dra Irene Rojas Tamariz\*  
Dr. Guillermo Enriquez Coronel\*\*

## RESUMEN

Presentación de un caso clínico de mucopolisacaridosis tipo Hurler, con una revisión exhaustiva del tema, en la que se abordan la clasificación, características clínicas por aparatos y sistemas, alteraciones enzimáticas y genéticas, expresiones fenotípicas, abordaje diagnóstico y alternativas actuales de tratamiento.

*Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(3): 149-160*

## ABSTRACT

Presentation of a clinical case of mucopolisacaridosis Hurler type, with an exhaustive review of the theme, in which the clinical classification, characteristics clinical, enzymatic and genetic alterations, phenotypic expressions, diagnosis approach and present alternatives of treatment are commented.

*Revista Mexicana de Neurociencia 2001 2(3): 149-160*

## INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de padecimientos de almacenamiento ocasionados por la falla de degradación de glucosaminoglicanos o mucopolisacáridos. El subsecuente almacenamiento de estas sustancias no degradables conduce a cambios morfológicos y funcionales que afectan al individuo. Las MPS son divididas en trece síndromes o variantes, con diferencias clínicas y bioquímicas. Aunque en todas existen muchos cambios morfológicos, el sistema nervioso está afectado en la mayoría de las formas.

Cada mucopolisacaridosis es causada por almacenamiento lisosomal de glucosaminoglicanos (mucopolisacáridos) a causa de una deficiencia determinada genéticamente de una enzima lisosomal requerida para su degradación. Algunas MPS incluyen más de una deficiencia enzimática. Son diez las deficiencias enzimáticas conocidas que afectan la degradación de dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato o condroitina sulfato, solos o en combinación. Como son verdaderos trastornos lisosomales, son padecimientos crónicos progresivos y que comprometen numerosos tejidos

y órganos. Las MPS son transmitidas de manera recesiva. El diagnóstico se puede hacer de manera enzimática incluyendo el prenatal.

La enfermedad de Hurler fue descrita en 1919, anteriormente llamada Gargolismo. En 1950 se confirman los cambios bioquímicos. Pasados ya 30 años, han sido categorizados, y recategorizadas las varias MPS. En grupos clínicos y bioquímicos diferentes. En 1950 y 1960 se demostró el exceso de MPS en tejidos y su eliminación en orina. Finalmente en el año de 1970, con el advenimiento del aislamiento enzimático se logró depurar la clasificación de las MPS.

Hoy en día las técnicas de genética molecular, han sido prometedoras para el entendimiento de las características clínicas y radiográficas de MPS y de los eventos bioquímicos y microscópicos en los mucopolisacáridos y glucosaminoglicanos, los cuales son polímeros que modifican los residuos de carbohidratos. Estos polímeros existen en cuatro configuraciones pertinentes en nuestra discusión: heparán, dermatán, queratán y condroitín. Se requieren múltiples enzimas para la degradación de estos polímeros.

Son muchas las variaciones alélicas de las enzimas degradatorias, provocando variaciones en el fenotipo. Estos factores producen un espectro de enfermedad que incluye daño progresivo en el sis-

\* Hospital General No 36 del IMSS Puebla

\*\* Hospital de Especialidades IMSS Puebla



tema nervioso central y periférico, cardiaco, respiratorio, digestivo y musculo-esquelético

#### CASO REPOR TADO

A. G. Eduardo. Originario de San Mateo, Tlaxiapan. Tecamachalco. Pue., Masculino de 8 años, producto de G IV, parto distócico por deformidad del cráneo al nacer, atendido en su UMF con datos de asfixia perinatal.

*Antecedentes:* DM por rama paterna. Bipedestación a los 3 años, Enfermedad de vías áreas bajas de repetición.

*Padecimiento actual:* Disminución de la agudeza visual de 6 meses de evolución.

*Exploración:* EF. Peso 16 Kg. Talla 82 cm. Macrocefalia, exoftalmos bilateral, opacidad de ambos cristalinos (invidente), puente nasal deprimido, nariz ancha, adoncia parcial, cuello corto, tiroides normal, campos pulmonares ventilados, con murmullo vesicular normal sin fenómenos exudativos, ruidos cardiacos rítmicos con soplo diastólico pulmonar y reforzamiento del segundo ruido, FC 78x' FR 18 x', miembros torácicos cortos proporcionados, manos anchas, dedos en palillo de tambor y uñas en vidrio de reloj; abdomen globoso a expensas de panículo adiposo con hernia umbilical reductible y peristalsis presente; hígado 1 cm PDRC, miembros inferiores con respuesta plantar normal, sin edema, sin cianosis, llenado capilar normal.

A la exploración oftalmológica, no fija ni sigue la luz, disminución de la transparencia corneal. Exoftalmos bilateral, movimientos oculares, ortoposi-

ción y al pantalleo exodesviación del OI. FO solamente se aprecia reflejo de fondo en el OD. Exámenes complementarios: Ecocardiograma, aumento leve de grosor VP y septum 7 mm, DD 35 mm, Ds 18 mm, Fe 80 %, FAC 47 %, con aspecto de la pared que sugiere infiltración aunque conserva su patrón de llenado. Válvula Mitral con afección importante por displasia que incluye también infiltración del Aparato subvalvular, presenta insuficiencia leve AVM 3.1 cm\_Válvula Aortica trivalva también displásica aunque el flujo esta en parámetros normales. Válvula Tricuspidé con insuficiencia leve, Válvula Pulmonar normal. Aorta normal.

#### *Radiografías de Cráneo:*

Macrocefalia, dolicocefalia, crecimiento de silla turca de 1.4 por 1.3 cm (sin adenoma de hipófisis) y digitaciones en región occipital; sellamiento de suturas; macrognatia; presencia de piezas temporales y permanentes del maxilar inferior.

#### *Radiografía de tórax y abdomen:*

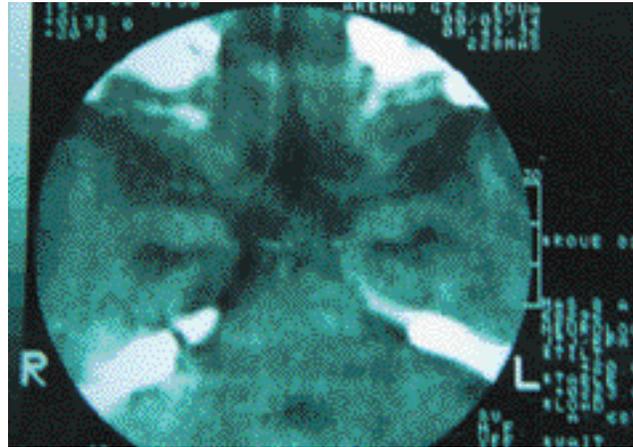
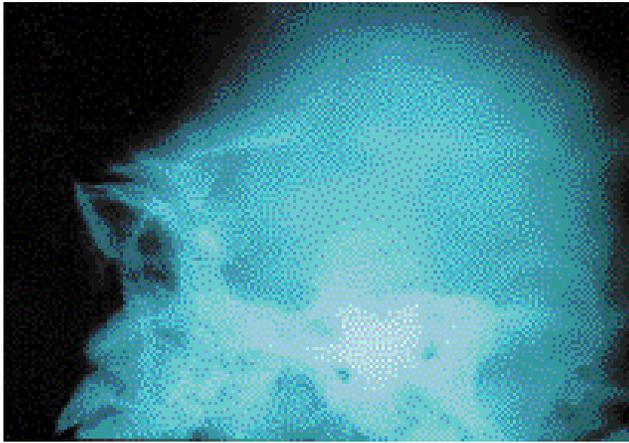
cardiomegalia II global, xifosis torácicas. rotoescoliosis cervico-dorso-lumbar y displasia de ambas caderas; deformidad típica de vértebras lumbares.

#### *Radiografía de manos:*

disostosis de falanges. Edad osea de 5 años.

#### DESCRIPCION CLINICA DE LAS MPS

La enfermedad de Hurler, la más severa de las formas de MPS I, se presenta entre 6 a 24 meses de edad con retraso en el desarrollo, aspecto facial grotesco, enfermedad cardiaca, infecciones respiratorias recurrentes o hernias. Subsecuentemente los pacientes sufren retraso mental, opacidad cor-



Lab: T3: 2.54 ng/ml; Ta: 11.5 uG/dl; TSH: 1.44 mU/ml. (Método quioluminicencia) T3: 91.0; T4: 10.7; T4L: 1.2; TSH: 0.70; LH: 0.15; FSH: 0.1; PRL: 6.4; HGC: 0.6 Hb. 14.5, Hto 43.3, Glu. 60 mg/dl

neal, obstrucción respiratoria, falla cardíaca, rigidez de articulaciones y diversos cambios esqueléticos llamados disostosis múltiple, los pacientes muchas veces mueren antes de los 10 años de edad por falla cardíaca y respiratoria.

Los pacientes con Síndrome Hurler-Scheie, (HS) la forma intermedia, tienen un desarrollo físico similar, manifestaciones por un largo período de tiempo y llegan a tener poco o más retraso mental. Mueren en la segunda a tercera década, generalmente por enfermedad cardíaca o respiratoria. Los pacientes con la forma más ligera de MPSI, el Síndrome de Scheie, tienen rigidez de articulaciones, opacidad corneal, facies menos grotesca y enfermedad en válvula cardíaca, tienen inteligencia normal y potencialmente una expectativa de vida normal.

Aunque el crecimiento de los pacientes con enfermedad de Hurler es normal y rápido durante el primer año, después de los tres años es lento y en descenso con talla baja 10 % por debajo de la percentila. Pacientes con H-S son también de talla baja, considerando que los pacientes con Síndrome de Scheie pueden ser de estatura normal. La cabeza de los pacientes con Hurler es usualmente larga y escafocefálica, debido a que el cráneo es grueso, denso y con craneosinostosis. La fisonomía es progresivamente más tosca con depresión del puente nasal y nariz ancha. La boca es pequeña, con espaciamiento ancho entre los dientes y larga protrusión de la lengua. Algunos pacientes con H-S tienen micrognatia. Los hallazgos oftalmológicos de los pacientes con MPSI incluyen: opacidad corneal, glaucoma, disfunción de la retina y del nervio óptico. La opacidad corneal es muchas veces detectada en el primer año de vida en pacientes con Hurler y H-S, o en la primera infancia en los pacientes con S.

El tratamiento con trasplante corneal puede mejorar la agudeza visual en ausencia de otras

complicaciones oculares. El glaucoma es causado por obstrucción de la reabsorción del humor acuoso, por cualquier cambio directo a nivel de la trabécula o secundario a un estrechamiento del ángulo camecular anterior, y puede ser tratado en su inicio por medicamentos o goniotomía. La disfunción retiniana puede ser demostrada por electroretinografía, aunque a la exploración, puede haber cambios pigmentarios de pequeños a medianos. Comúnmente se observa papiledema y atrofia óptica que pueden ser causados por incremento de la presión intracaneana, por un engrosamiento de la esclera, del nervio óptico por fuera del globo, por almacenamiento dentro del nervio o por involucración de las meninges. El papiledema es un signo poco específico y confiable de incremento de la presión intracraneal en las MPS. La otitis media crónica y las secreciones del oído, contribuyen a producir una significativa hipoacusia conductiva. La hipoacusia sensorial es también frecuentemente observada y puede ser debida a una enfermedad coclear o a lesión del octavo par.

Las descargas nasales crónicas y profusas son universalmente encontradas en los pacientes con Hurler, las infecciones respiratorias crónicas y recurrentes también son características. La macroglosia contribuye a una obstrucción de las vías aéreas altas, la cual puede ser un factor importante para conducir a una apnea del sueño.

La tráquea también puede ser estrecha a causa de obstrucción por un granuloma o nódulos, y/o cartílago tráqueal anormal. Los problemas de las vías aéreas altas y bajas pueden preceder a una súbita falla respiratoria. La tonsilectomía y adenoidectomía pueden aminorar la obstrucción y la apnea del sueño. El oxígeno suplementario o el traqueostomía, pueden ser necesarios en pacientes con hipoxia severa y problemas del sueño.

La anestesia general y la sedación pueden ser

peligrosos por la súbita obstrucción de las vías aéreas, la secreción excesiva y la dificultad para intubar a los pacientes con MPS I; el pero respiratorio durante los procedimientos anestésicos de rutina han sido descritos frecuentemente; emergencias como la traqueostomía y la intubación broncoscópica, pueden ser necesarias y difíciles.

Los cuellos de los pacientes con Hurler, y Sx. HS, son cortos y tienen restringido el movimiento. La displasia odontoidea es común y produce inestabilidad de la espina cervical y la subluxación atlantoaxial en algunos pacientes. La fusión o impresión de las vértebras cervicales dentro del cráneo, pueden ocurrir en todas las formas de MPS I y es asociada a estrechamiento del canal espinal.

El tórax puede tener un incremento del diámetro antero-posterior (AP), con salida piriforme de las costillas bajas y el esternón puede estar deprimido o protuberante. Los movimientos pulmonares son restringidos, y más adelante iniciarán las complicaciones del sistema respiratorio. Los pacientes con Hurler tienen una prominente giba que muchas veces se forma durante el primer año, en asociación con las anomalías vertebrales.

La alteración del sistema cardiovascular es la mayor causa de muerte y morbilidad para todos los pacientes con MPS I, y se debe a los numerosos problemas recurrentes; los pacientes más jóvenes con Hurler, pueden presentar fibroelastosis endocárdica o cardiomiopatía asociada con falla cardíaca. El engrosamiento valvular y el acortamiento tendinoso puede iniciar la progresiva estenosis e insuficiencia valvular.

Los pacientes con Sx. Scheie tienen enfermedad valvular aortica; las arterias coronarias frecuentemente tienen estrechamiento difuso y severo. En estudios angiográficos aparece y es poco estimada la severidad de la enfermedad coronaria.

El Cor pulmonale se debe a una hipertensión pulmonar; se ha observado también Hipertensión sistémica en muchos pacientes y puede deberse a un incremento de las resistencias sistémicas que van desde obstrucción de la aorta o arteriopatías de las arterias viscerales y renales. La Hepato-esplenomegalia es causada por una acumulación lisosomal de glucosaminoglicanos dentro del tejido macrófago hepático, como también en las células parenquimatosas. Las hernias umbilical e inguinales son comunes, pueden presentarse al nacimiento y recurrir después de la reparación.

Las hernias ocurren presumiblemente por la disfunción del tejido conectivo que es incapaz de sintetizar y reciclar la matriz extracelular. Consecuentemente la fascia y otros tejidos son pobres en elasticidad y capacidad de reparación.

La rigidez de las articulaciones y el rango limita-

do de movimiento son evidentes en el primer año de vida en pacientes con Hurler y más tarde en pacientes con Scheie. Los dedos quedan en flexión fija en la articulación interfalángica distal. Similarmente las muñecas, codos, caderas, rodillas, están en el límite de la flexión, dando una cifosis. Las articulaciones se ponen rígidas y subsecuentemente, ocurren contracturas, que son causadas por el acumulación lisosomal en los tejidos periarticulares y sinoviales, en adición a los defectos del esqueleto. La terapia física puede mejorar los rangos de movimiento y función.

## HALLAZGOS NEUROLÓGICOS

El retraso del desarrollo se hace aparente en el primer o segundo año; aunque los problemas muchas veces no son reconocidos a tiempo. Algunos niños aprenden a escribir y otros pueden usar algunas palabras. El desarrollo motor es retrasado en parte por el problema físico.

Después de 2 a 4 años de edad, los niños comienzan a perder memoria, y su desarrollo intelectual va en deterioro. El desarrollo mental es normal en Hurler-Scheie y en los pacientes Scheie. Se han reportado enfermedades psiquiátricas en pocos pacientes de Scheie, pero esta conexión entre la enfermedad metabólica primaria y la psiquiátrica aún no es clara. El almacenamiento neuronal de glucosaminoglicanos y secundariamente de glucolípidos, aún está muy por debajo del de los pacientes con Hurler; las neuronas tienen poco almacenamiento lisosomal en los pacientes con MPS I con inteligencia normal, aunque el acumulación perivascular es aún substancial. La acumulación dentro de las células incrementa la presión intracraneal debido al almacenamiento dentro de las meninges, y puede también contribuir al retraso mental.

La hidrocefalia es comúnmente observada en los pacientes con MPS I H; el comienzo de incremento de la presión puede ser rápido con pérdida acelerada del desarrollo, pero es usualmente insidioso. El incremento de la presión es responsable de la macrocefalia y la ruptura de suturas en algunos pacientes pero en muchos no hay asociación sintomatológica o signológica. La distinción entre el incremento de la presión intracraneal y la atrofia es difícil en estudios de neuroimagen, y muchas veces requiere medidas directas de la presión por punción lumbar. Se ha demostrado que la hidrocefalia es causada por la falta de reabsorción del líquido cefalorraquídeo LCR en las granulaciones aracnoideas debido al engrosamiento de las meninges por almacenamiento lisosomal extenso. La derivación ventrículo-peritoneal puede mejorar la calidad de vida y debe ser considerada en pacientes con incremento de la presión intracraneal.

La compresión cervical de la médula es una seria complicación en algunos pacientes y puede ser debida a diversas causas principalmente la subluxación y puede ser tratada de forma emergente con el uso de un collar temporal y más tarde mediante la fusión occipito-cervical.

El almacenamiento dentro de las meninges en la médula cervical puede también hacer compresión. El síndrome de túnel carpiano ha sido reportado en muchos pacientes con MPS I. Los pacientes pueden o no tener sintomatología, pero la compresión del nervio mediano puede ser demostrada por estudios de: conducción nerviosa y electromiografía. La biopsia del engrosamiento sinovial en algunos pacientes ha demostrado el almacenamiento lisosomal en los fibroblastos. Se sugiere una descompresión quirúrgica, teniendo buenos resultados en muchos pacientes.

### ASPECTOS BIOQUÍMICOS

La Alfa-L-iduronidasa (IDUA) es una enzima lisosomal involucrada en la degradación de glucosaminoglicanos sulfato heparan y sulfato dermatan 9. Las dos primeras partes de la secuencia de cDNA 76-906 y 857-2149, respectivamente fueron usadas para la amplificación con PCR y la transcripción reversible de cDNA<sup>3</sup>. Estudios enzimáticos cinéticos fueron ejecutados usando el sustrato específico de la IDUA: Iduronosil anhidro (1-3H)manitol-6 sulfato. De igual forma se incluyeron mediciones de actividad enzimática en leucocitos de glándulas de mucosa oral, y excreción urinaria de glucosaminoglicanos<sup>11</sup>. La pérdida o reducción de la actividad de la IDUA da por resultado un subtipo clínico de la MPS<sup>13</sup>.

### ASPECTOS GENÉTICOS:

La caracterización de la mutación genética no es lo único que permite la predicción del fenotipo. Pero sí es un importante prerrequisito al analizar la correlación genotipo/fenotipo para la selección de los pacientes para terapia, mediante trasplante de médula ósea<sup>13</sup>. Este análisis restrictivo detectado con PCR a partir de DNA de fibroblastos ha sido la característica común principal de los pacientes con MPS<sup>14</sup>

*Mutaciones:* El gen humano de la enzima (alfa)-L-iduronidasa IDUA ha sido clonado y elucidado<sup>14,15</sup> Desde que el gen fue clonado, en su secuencia cDNA 76-906 y 857-2149<sup>3</sup> se han encontrado cerca de 50 mutaciones diferentes<sup>15</sup>. Esto ha hecho posible la identificación de mutaciones referentes a la MPS-I; los alelos 18 de 38 (47%) son portadores de las mutaciones Q70X, W402 X y A327P, respectivamente. 6 de 19 genotipos (30%) deberían ser definidos<sup>14</sup>. Las mutaciones más usuales, W402X y Q70X, fueron encontradas en más de 50

% de alelos caucásicos<sup>9</sup>, considerando 704ins5 y R89Q en el 42 % de los alelos japoneses<sup>16</sup>.

Se han identificado nuevas mutaciones para pacientes chinos MPS IH/S. Este resultado continua documentando la heterogeneidad molecular y las diferencias raciales en MPS I<sup>9</sup>. En pacientes con MPS IV A, principalmente de origen europeo, se han identificado 31 mutaciones de *novo*<sup>17</sup>. En concreto las mutaciones raras incluyen una base aislada de sustitución, delección, inserción y translocación del sitio que se ha identificado, mostrando un alto grado de heterogeneidad alélica en este locus<sup>13</sup>.

Los niveles bajos de la actividad de la IDUA (1.8%) detectada en fibroblastos, representan la forma intermedia de la MPS IH/S. En pacientes heterocigotos para L346R y 388-3c-g. L346R es un amino ácido que entra en sustitución a la posición 346 de la proteína IDUA. Esta mutación en los genes de la IDUA se hace presente en humanos, caninos y ratones.

En un estudio se investigó la lesión molecular de pacientes chinos MPS IH/S. Los resultados revelaron que los pacientes tenían una sustitución base (L346R) y una translocación=empalmadura en el sitio de mutación (388-3c-g) 13,9. El 74 % del descontrol de la proteína IDUA pudo ser observada en la mutación R619G<sup>13</sup>. La presencia de la mutación cercana a W626R da por resultado un fenotipo intermedio e indica una función significativa<sup>18</sup>.

La frecuencia de halotipos entre pacientes mexicanos y australianos con MPS-I, sugiere un origen común de las mutaciones MPS-I que fueron introducidas a México por los conquistadores. Las diferencias en el desequilibrio son explicadas más bien por desvío genético, siendo los genotipos para IDUA en los sitios K y V en pacientes mexicanos. En este estudio se ha tomado como evidencia el desequilibrio entre el polimorfismo en los sitios K-V de mutaciones de genes de pacientes con MPS-I; se observa decremento del alotipo K1-V3 en los mexicanos mestizos (P<0.05). El alotipo K2-V2 y K1-V2 se incrementa en MPS I australianos<sup>12</sup>.

*Fenotipo:* La apariencia de los bebés con MPSIH ha sido mencionada frecuentemente, aquí los padres son los que se preocupan en forma particular por la apariencia facial, al hisurtismo, y la distensión abdominal, posteriormente este grupo severo de MPS se asocia con megalencefalia y cifosis, antes de que los padres se enteren del diagnóstico. En las formas humanas severas MPS I, el deterioro del desarrollo es usualmente detectado para los 2 años de edad seguido por un detención progresivo, con rango severo a moderado del retardo mental. Los mecanismos y procesos de aprendizaje o deterioro mental en humanos con MPS I no son aun bien entendidos, mientras que las anormalida-

### CLASIFICACION DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

Número	Nombre	Manifestaciones Clínicas	Deficiencia enzimática	Glucosaminoglicos afectados
MPS I		Tres formas	a-L-iduronidasa	Dermatan sulfato, Heparan sulfato
I H	Hurler	Opacidad corneal, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, enfermedad respiratoria y cardiaca, retardo mental, muerte en la infancia.		
I S	Scheie	Opacidad corneal, rigidez de articulaciones, enfermedad valvular aórtica, inteligencia normal y expectativa de la vida normal		
I H/S	Hurler-Scheie	Fenotipo intermedio entre IH y IS		
MPS II	Hunter	Dos Formas	Iduronato sulfatasa	Dermatan sulfato, Heparan sulfato
Severa	Hunter, severo	Disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, enfermedad respiratoria y cardiaca, retardo mental, muerte en la adolescencia.		
Mediana	Hunter, mediana	Inteligencia normal, estatura corta, enfermedad cardíaca, sobreviven a la edad adulta		
MPS III	Sanfilippo	Deterioro mental profundo, hiperactividad, manifestaciones somáticas medianas de MPS I o II, muerte en la adolescencia.	Una de las cuatro enzimas	Heparan sulfato
A	Sanfilippo A		Heparan N-Sulfatasa	
B	Sanfilippo B		a-N-acetilglucosaminidasa	
C	Sanfilippo C		Acetil CoA: (-glucosaminidasa Acetiltransferasa	
D	Sanfilippo D		N-Acetilglucosamino-6-sulfatasa	
MPS IV	Morquio	Espondilo-epifisis displasia, opacamiento corneal, hipoplasia odontoidea	Una de las dos enzimas	Keratan sulfato, Condroitin-6-sulfato
A	Morquio A		Galactosa-6-sulfatasa (N-Acetilgalactosamino-6-sulfatasa)	
B	Morquio B		b- Galactosidasa	
MPS V	Antiguos nombres para MPS I S			
MPS VI	Moreteaux-Lamy	Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal, enfermedad cardiaca, sobreviven hasta la adolescencia, En la forma mediana hasta la edad adulta.	N-Acetilgalactosamina-4-sulfatasa (arylsulfatasa B)	
MPS VII	Sly	Disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, hydrops fetalis	b-Glucoronidasa	Dermatan sulfato, heparan sulfato, condroitin 4-sulfato, condroitin 6-sulfato

des progresivas neuronales morfológicas incluyen: dendritogenesis ectópica así como esclerosis neuronal, secundaria a la acumulación de gangliosidos en el cerebro (en el caso de ratones con MPS I)<sup>7</sup>.

### ANATOMÍA P ATOLÓGICA

El hallazgo de la pérdida progresiva de las células de Purkinje y otras, junto con la pérdida progresiva neuronal dentro del cerebelo y el incremento de los niveles de gangliosidos GM2 y GM3, lugar a un crecimiento laminar y cortical que no se observa en la forma temprana de MPS I en el ratón, pero el análisis que define genotípicamente a la MPS I-H ha demostrado que el trasplante de médula ósea (BMT) puede estabilizar la degeneración particularmente neuronal cuando se realiza en forma temprana en el curso de la enfermedad<sup>4</sup>. Teniendo conocimiento previo de la deficiencia de sulfatasas, en el examen postmortem se encontró en la sustancia blanca histológica y bioquímicamente, la acumulación de gangliosidos, y depósito de material metacrómico<sup>19</sup> que revela la severidad y el rango de deterioro neurológico, y se correlaciona clínicamente en el comienzo de la vida y la infancia tardía<sup>53</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

Es importante en pacientes con MPS IH un examen minucioso en quien aparece disminución de la agudeza visual, cefalea, o ambos, buscando hidrocefalia como evento adicional, para evitar la pérdida visual irreversible y herniación, con su tratamiento oportuno<sup>20</sup>. Las complicaciones neurológicas, vistas en la serie de pacientes de Tandon, V. et al, fueron causadas por la compresión de la médula espinal, en la columna dorsal baja que después de 9.5 años presentan fusión espinal por cifosis progresiva y otros por cifosis angular en la columna espinal torácica alta asociada con síntomas de claudicación espinal. Radiografías anuales de espina dorso-lumbar demostraron que la cifosis era progresiva, aunque los síntomas y el porcentaje progresivo de la deformidad son variables. Si el proceso odontoide es hipoplásico en las proyecciones iniciales, en las vistas de flexión-extensión de la espina cervical, los pacientes presentaron cuadriparesia, por la inestabilidad atlantoaxial y la compresión de la unión cráneo-cervical y C1/C2<sup>21</sup>. Swischuk LE, sugiere que la hipotonía sumada a la exageración de la cifosis normal fisiológica del producto *in útero* y del neonato causa la herniación, que se presenta en los pacientes con MPS-I<sup>21</sup>. La Escoliosis puede asociarse a siringomielia, que puede ser tratada con descompresión quirúrgica de la fosa posterior y estabilización espinal<sup>22-21</sup>.

*Aspecto otorrino-oftalmológico:* Los defectos de la patología oftalmológica progresiva incluyen:

opacidad corneal, degeneración retiniana pigmentaria y atrofia del nervio óptico. Estas lesiones son causadas por el depósito intracelular de dermatan y sulfato de heparan. Las complicaciones bien documentadas, incluyen: cataratas, hipertensión ocular, anomalías en la retina y en el nervio óptico. Histopatológicamente se ha documentado una creciente acumulación de MPS, en estructuras oculares: iris, córnea, esclera, y cambios estructurales perioculares: párpados y órbita. Concretamente en la retina y el nervio óptico, las anomalías son muy frecuentes. La retinopatía I, es similar a la patología del cerebro y no es reversible aun después del trasplante<sup>8</sup>.

La macroglosia con la que cursan, es asociada con una variedad de síndromes, causada por el depósito de glucógeno dentro de la lengua. La relativa macroglosia puede causar síntomas significantes, tal como la dificultad de vías aéreas, dificultad para la deglución, deterioro nutricional, y deformidad cosmética; la edad adecuada para tratamiento quirúrgico reductivo es de los 20 meses a los 5 años<sup>6</sup>. El sistema otolaringológico es afectado por depósito de glucosaminoglicanos, resultando una hipoacusia conductiva y sensorial y anomalías de la voz<sup>23</sup>.

*Aspecto cardiológico:* La literatura reporta un paciente de 8 años con aneurisma múltiple y MPS<sup>24</sup>. El análisis histológico de la pared del aneurisma aórtico presenta una degeneración severa, con grandes depósitos de mucopolisacáridos ácidos<sup>24</sup>. El Aortograma (posición oblicua anterior izquierda) demostró el aplastamiento circunferencial de la aorta torácica descendente y aproximadamente 2 cm distal del origen de la arteria subclavia izquierda, presente en la coartación de la aorta en el Síndrome de Hurler.

El depósito de glucosaminoglicanos y de colágena dentro del miocardio y la aorta han sido descritas en los niños con Hurler<sup>25</sup>. La participación de las válvulas cardíacas en MPS es muy común, la condensación valvular irregular, fibrosis y calcificación se asocian a enfermedad cardíaca izquierda. La combinación de estenosis aórtica y mitral se ha asociado a MPS I-S<sup>24</sup>. La deformidad de la válvula mitral ha sido demostrada ecocardiográficamente en pacientes con Hurler<sup>2</sup>.

La hipertensión también es un hallazgo frecuente en los pacientes de edad mayor<sup>2</sup>.

*Aspecto hepático:* La hepatomegalia, asociada a hiperplasia nodular regenerativa (NRH) lesión hepática poco común, muchas veces se asocia con hipertensión portal no cirrótica (PHT), donde las pequeñas venas portales son reducidas en su diámetro. PHT y NRH parecen ser debidas a la obliteración de pequeñas venas portales, pero la patogénesis de los cambios vasculares aún es desconocida<sup>6,2</sup>.

*Aspectos dermatológicos:* Se han documentado casos de MPS I-H con una extensa mancha mongólica, presente en el área lumbo sacra al nacimiento, manchas que pueden continuar por la espalda y la cara anterior del tronco, con extensas áreas azules maculares hiperpigmentadas, con bordes irregulares, plumosas en la espalda, hombros y glúteos. El análisis histopatológico obtenido de biopsia revela proliferación de tejido dendrítico que existe entre la dermis y el tejido celular. Muchas de las células pigmentadas son positivas a proteínas S100. Adicionalmente en una población de fibroblastos intersticiales se encontró que en su citoplasma contienen gránulos metacromáticos<sup>27</sup>, con severa inclusión de glucosaminoglicanos en los fibroblastos que fueron teñidos con azul de tolvideno.

*Aspecto musculo esquelético:* El síndrome del Tunnel Carpiano en los niños con MPS-IH se caracteriza por parestesias y limitación de los movimientos de flexión y extensión de los dedos, con dolor al movimiento. Los síntomas aparecen al despertar en la mañana, y gradualmente mejoran conforme avanza el día<sup>29</sup>. Radiográficamente en la infancia los huesos presentan trabeculaciones, los huesos largos presentan deformidad de las epifisis en la infancia tardía, también se presentan disostosis múltiple del cráneo, el esfenoideas se alarga y es deprimido; las suturas se cierran prematuramente.

La base y la órbita son particularmente gruesas y densas. Las caderas son anchas en sus porciones laterales y vertebrales<sup>2</sup>. Una de las consecuencias más desastrosas es la subluxación de C1-C2<sup>56</sup>. El genu-valgo puede ya cementada<sup>53,56</sup> desarrollarse en diferentes condiciones incluyendo Sx. Hurler, la diferencia es el crecimiento de las porciones medial y lateral de las epifisis femoral distal o proximal tibial; ocurre en 52 % de los casos, y secundariamente da lugar a varo en los niños, con deformidad significativa<sup>54-55</sup>.

#### **DIAGNOSTICO PRENATAL**

Las manifestaciones de almacenamiento han sido observadas en fetos de MPS<sup>14</sup>, especialmente en hígado, bazo, fibroblastos de piel y placenta.<sup>30</sup> R. Kaur, Kabr, et al, han realizado biopsias de vellosidades coriónicas, obtenidas entre la 9a y 11a semanas de gestación; para hacer diagnóstico de MPS se utiliza líquido amniótico. (Excepto para MPS- Hurler donde se obtienen vellosidades coriónicas para el examen enzimático)<sup>31</sup>.

#### **DIAGNOSTICO**

Los análisis bioquímicos y genético molecular son los métodos más precisos para el diagnóstico de enfermedades metabólicas<sup>32</sup>. El diagnóstico de MPS -I fue confirmado por estudio de la actividad

de la L-Iduronidasa en leucocitos o fibroblastos<sup>33,2</sup>. El diagnóstico final fue ejecutado por una combinación clínica y del análisis patológico<sup>6,19,32,2</sup>.

Rosemberg encontró en su experiencia que el análisis la ultraestructura de la conjuntiva, la piel y los nervios periféricos permite dar un diagnóstico de las enfermedades metabólicas y de los cambios menos específicos<sup>2</sup>. Lo viable, rápido y sensible es la cuantificación de glucosaminoglicanos y creatinina, expresada como el índice de GAG/Creatinina (mg/mmol); la determinación de niveles de glucosaminoglicanos, fue realizada con una reacción colorimétrica con 1-9-dimetilmetileno azul (DMB). El resultado obtenido ha permitido la estandarización de valores normales en un rango desde un índice de GAG/Creatinina de 8.70 mg/mmol, para 1-2 años de edad, y 1.34 mg/mmol en el grupo de pacientes de 17-18 años. Este método es de uso general y confirma el diagnóstico<sup>2</sup>.

Las displasias esqueléticas<sup>34</sup> se corroboran con los estudios radiográficos. En la orina pueden detectarse glucosaminoglicanos y sialoligosacáridos<sup>34,35</sup>; las biopsias de médula ósea y piel muestran los cambios morfológicos característicos<sup>4</sup>. La velocidad de conducción y la EMG son útiles para estudiar las compresiones de nervio periférico.

#### **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

Debe hacerse con leucodistrofia metacromática<sup>19</sup>, enfermedad de Fabry, síndrome de Schwartz-Jampel; neuropatías hereditarias con predisposición a las neuropatías por compresión y padecimientos que cursan con anomalías de la unión craneocervical como Chiari II, acondroplasia, craneosinostosis, malformación de Dandy-Walker y traumas de nacimiento<sup>22</sup>.

#### **TRATAMIENTO CON TRASPLANTE DE MEDULA OSEA ALOGÉNICA (TMOA)**

El Trasplante es efectivo como tratamiento para pacientes si es ejecutado en la forma temprana de la enfermedad, antes del decline del desarrollo<sup>42,52</sup>. Se reporta experiencia con HLA-genotípicamente idéntico (GIS) y HLA-donador haploide afin (HIR). Los niños con actividad deficiente de -L-iduronidasa que recibieron donadores de médula GIS o HIR, fueron sometidos a rigurosos protocolos<sup>1,56</sup>. Recibieron busulfan y ciclofosfamida para el primer trasplante; hay depleción de las células Tm y a los 5 meses post TMOA<sup>2</sup>. Un injerto TMOA HIR, se estimó que es permanente a 1 año. La actividad enzimática de la L-iduronidasa es 100 % normal de donador homocigoto, y del 50% del donador heterocigoto, siendo la supervivencia del 75 % a 5 años para los que recibieron donador GIS y 53 % a 5 años, para los que recibieron HIR. El resultado es el reemplaza-

miento enzimático que ha ocurrido en los pacientes con trasplante medular, la reducción de glucosaminoglicanos en el hígado, anginas, conjuntiva y orina ocurre debido al remplazo enzimático, aunque las deformidades esqueléticas y algunas anormalidades oftalmológicas persisten y muchas veces progresan mientras los pacientes con Síndrome de Hurler, experimentan un deterioro neurológico rápido y muerte temprana pero el TMOA mejora significativamente el curso de la enfermedad.

Después del TMOA se incrementa el dolor y la rigidez de las caderas, rodilla y la curvatura espinal. La fisonomía de la osificación endocondral y el desarrollo de cambios osteoartíticos, particularmente en la cadera se ha asociado con subluxación en los pacientes con MPS severa. La historia natural de la enfermedad es modificada y las complicaciones fatales pueden ser prevenidas<sup>40,52</sup> así la expectativa de vida es prolongada, aunque se logran ver nuevos problemas clínicos. Desafortunadamente estas presentaciones clínicas carecen de control. Las células del donador original han sido demostradas en el cerebro después de TMOA en humano y esto asume la expresión de la actividad enzimática<sup>33</sup>. A temprana edad, puede resultar en "intelecto a largo plazo normal, resultando uniforme en niños con severas mutaciones<sup>40</sup>. La aorta torácica ha permanecido sin cambios<sup>25</sup>, no obstante es el resultado esperado para niños con Sanfilippo<sup>40</sup>. Sin embargo los problemas ortopédicos, las deformidades esqueléticas<sup>55</sup>, y algunas anormalidades oftalmológicas persisten aún después del trasplante<sup>6,44,45,55</sup> en el que se ha sido visto un descenso lento o reversible de algunas características de la enfermedad<sup>46</sup>.

Se observa una significativa asociación entre la edad y la línea basal MDI. (Índice de desarrollo mental). Los niños transplantados antes de 24 meses tienen una MDI de 78, mientras que los transplantados después de 24 meses tienen una MDI de 63<sup>1</sup>. Vectores Herpes simple virus (HSV) son el inicio del desarrollo dentro de la terapia génica, porque su blanco es el sistema nervioso central. Bryanl, Burton y coll et al usaron este virus para suministrar IDUA, heparan-N-sulfamidasa y N-acetil-glycosamidasa para cultivar enzimas en los fibroblastos de los pacientes con MPS I, IIIA; los fibroblastos de los pacientes con la MPS I transduce con estos virus para la codificación de los genes, y adquieren actividad compatible con las células normales<sup>48</sup>.

Remplazo enzimático: Los pacientes fueron premedicados con difenhidramina 0.5 a 1.25 mg/kg. y recombinado con L-iduronidasa humana diluida en solución salina normal, con 0.1 % albúmina sérica humana. Fue administrada IV, una vez semanalmente por 3-4 períodos a dosis de 125,000 U por kilo; el rango fue 3,000 U por kilogramo durante la

primera hora y 61,000 U por kilo durante cada una de las 2 hrs siguientes, la velocidad de la infusión fue disminuida a 4-6 hrs en los pacientes que presentaron reacción de hipersensibilidad. La línea basal de las infusiones fue a las 6,12,26,52 semanas. Posterior a ello, los pacientes se sometieron a un minucioso examen clínico<sup>11,56</sup>.

Se obtuvo decremento en el tamaño hepático, del bazo, incremento en el peso y talla; ecocardiográficamente, se verificaron los beneficios cardíacos, con decremento la regurgitación tricúspide y pulmonar. La opacidad corneal no tuvo cambios pero hubo disminución en la fotofobia e irritación conjuntival; la agudeza visual mejoran de 20/1000 a 20/200 11.

## DISCUSION

Se presenta un caso clínico y radiológico, que reúne todas las características de Mucopolisacariidosis de tipo Hurler. La MPS-I es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva<sup>1,3</sup> del metabolismo,<sup>1,2</sup> caracterizada bioquímicamente por la deficiencia enzimática de -L-iduronidasa con la consecuente acumulación de glucosaminoglicanos (GAGs) dermatan sulfato y heparan sulfato. La heterogenidad clínica<sup>4</sup> la diferencia en la severidad de las MPS-I se debe principalmente a los efectos de varias mutaciones<sup>5</sup> que han sido identificadas en sus locus, que permiten actividad residual enzimática. Las MPS pueden ser divididas en de tres subtipos clínicos: Hurler, Hurler/Scheie, y Scheie<sup>3</sup>.

En las formas severas de MPS I<sup>7</sup>, el Síndrome de Hurler se ha estimado 1 por 100,000<sup>7,2</sup> Clínicamente esta es una enfermedad progresiva<sup>2</sup> el descenso del desarrollo es usualmente notado para los 2 años de edad, seguido por el deterioro neurológico progresivo, con retardo mental de moderado a severo<sup>7,2</sup>. La piel es pálida, tosca y seca, y es cubierta por un fino lanugo pelusa, particularmente en la espalda y extremidades<sup>2</sup>. Se desarrolla temprana de fisonomía tosca y hay crecimiento alterado característico hepatoesplenomegalia, retardo mental, disostosis múltiple, opacidad corneal y disfunción cardíaca resultado de depósito de AMPS en el miocardio y valvulas<sup>2</sup>, severas anormalidades esqueléticas, hidrocefalia, retardo mental, resultante substancial morbilidad<sup>1,4</sup>, uniformemente fatal con una muerte que ocurre a los 5 años y raramente sobreviven hasta el comienzo de los 10 años<sup>1,4,8,2</sup>. Se ha visto que los pacientes que han sido transplantados, pueden llegar a 14 o 15 años, pero otros tipos de MPS no han respondido a este tratamiento<sup>8</sup>. En las formas medianas de la enfermedad al igual que la expectativa de vida.

## REFERENCIAS

1. R. Klemperer, Morton J. Cowan, E. Freud Saunders, Pedro A. DeAlarcon, Clare Twist, James B. Nachman, Gregory A. Hale, Richard E. Harris, Marta K. Rozans, Joanne Kurzberg, Guy H. Grayson, Thomas E. Williams, Carl Lenarsky, John E. Wagner, William Krivit. Hurler Syndrome: II. Outcome of HLA-Genotypically Identical Sibling and HLA-Haploidentical Related Donor Bone Marrow Transplantation in Fifty-Four Children. *Blood* 1998; 91 (7): 2601-2608
2. Robert J.G, Michael Cohen, Stefan Levin. Syndromes of the Head and Neck. Oxford monographs on medical genetics No. 19. Third edition 1995; 99-117
3. Lee-Chen, Guey-Jen; Wang, Tso-Ren. Mucopolysaccharidosis type I: identification of novel mutations that cause Hurler/Scheie syndrome in Chinese families. *J Med Genet.* 1997; 34 (11): 939-941
4. Russell C. Hendson G. Jevon G. Matlack T. Yu J. Aklujkar M. Ng KY. Clarke LA. Murine MPS I: insights into the pathogenesis of Hurler syndrome. *Clinical Genetics.* 1998; 53 (5): 349-361
5. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of Mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6: 288-302
6. Morgan, Warren E, Friedman, Ellen M, Dunca, Newton O, Sulek, Marcelle. Surgical Management of Macroglossia in Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122 (3): 326-329
7. Colville, G A; Bax, M A. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. *Child Care Health Dev.* 1996; 22: 31-36
8. Eugene O. Gullingsrud, MD, William Krivit, MD, C. Gail Summers, MD. Ocular Abnormalities in the Mucopolysaccharidosis after Bone Marrow Transplantation. *Ophthalmology* 1998; 105: 1099-1105
9. Teng, Y Na; Wang, T RB; Hwu, W Lb; Lin, S Pc; Lee-Chen G Ja. Identification and characterization of -3c-g acceptor splice site mutation in human (alpha(-L- iduronidase associated with mucopolysaccharidosis type IH/S. *Clin Genet.* 2000; 57 (2): 131-136
10. Bunge S, Clements PR, Bryers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. *Biochimica et Biophysica Acta.* 1998; 1407 (3): 249-256.
11. Kakkis, Emil D; Muenzer, Joseph; Tiller, George E; Waber, Lewis; Belmont, Jonh; Passage, Merry; Izykowski, Barbara; Phillips, Jeffrey; Doroshov Robin; Walot, Irv; Hoft, Richard; Yu, Kian T. ; Okazaki, Susie; Kewis, Dave Thompson Jerry N.; Neufeld, Elizabeth F. Enzyme-Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med.* 2001; 344 (3): 182188
12. Gallegos-Arreola M, Rivas-Solis F, Flores-Martinez S, Zuniga-Gonzalez G, Sandoval-Ramirez L, Cantu-Garza JM, Ranaji C, Figuera L, Moran-Moguel MC, Sanchez Corona J. Linkage disequilibrium between IDUA kpnI-VNTR haplotype in Mexican patients with MPS-I. *Arch Med Res* 1999; 30(5): 375379
13. Lee-Chen, G Ja, Lin, S Pb; Tang, Y Fa; Chin. Mucopolysaccharidosis type I: Characterization of novel mutations affecting (alpha(-L-iduronidase activity. *Clin Genet* 1999; 56 (1): 66-70.
14. Paschke, E; Paul, K; Milos. Common Mutations of Mucopolysaccharidosis type I and IIIA in Austria. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2000; 23(s1): 236
15. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6: 288-302
16. Yamagishi A, Tomatsu S, Fukuda S. Mucopolysaccharidosis type I: identification of common mutations that cause Hurler and Scheie syndromes in Japanese populations. *Hum Mutat* 1996; 7: 23-29.
17. Bunge S, Kleijer WJ, Tylki-Szymanska A, Steglich C, Beck M, Tomatsu S, Fukuda S, Poorthuis BJ, Czaratoryska B, Orii T, Gal A. Identification of 31 novel mutations in the N-acetylglucosaminase-6-sulfatase gene reveals excessive allelic heterogeneity among patients with Morquio A syndrome. *Hum Mutat* 1997; 10 (3): 223-232
18. Bunge S, Kleijer WJ, Steglich C, Beck M, Gal A. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 13 novel mutations of the alpha-L-iduronidase gene. *Hum Mutat* 1995; 6: 91-94
19. Macaulay RJ, Lowry NJ, Casey RE. Pathologic findings of multiple sulfatase deficiency reflect the pattern of enzyme deficiencies. *Pediatric Neurology.* 1998; 19(5): 372-376
20. Geoffrey P. Schwart. Elisabeth J.C. Philadelphia, P. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 400
21. Tandon, V.; Williamson, J. B.; Cowie, R. A.; Wraith, J, E. Spinal Problems in Mucopolysaccharidosis I (Hurler Syndrome). *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78-B (6): 938-944.
22. Zerah M. Syringomyelia in children. *Neuro-Chirurgie* 1999; 45(s1):37-57
23. Papsin BC, Vellodi A, Bailey CM, Tatcliffe PC, Leighton S E. Otolologic and laryngologic manifestations of mucopolysaccharidosis after bone marrow transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998; 118 (1): 30-36
24. Engle J, Safi HJ, Abbassi O, Iliopoulos DC, Dorsay D, Cartwright J Jr, Weilbaecher D. Mucopolysaccharidosis presenting as pediatric multiple aortic aneurysm: first reported case. *J Vasc Surg* 1997; 26 (4): 704-710
25. Braunlin, Elizabeth A. MD, PhD; Krivit, William MD; Burke, Barbara A. MD; Rocchini, Albert P. MD; Foker, John E. MD, PhD; Whitley, Chester B. MD, PhD. Radiological Case of the Month. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154: 841-842
26. McEntee MF, Wright KN, Wanless I, DeVovo R, Schneider JF, Shull R. Noncirrhotic portal hypertension and nodular regenerative hyperplasia of the liver in dogs with mucopolysaccharidosis type I. *Hepatology.* 1998; 28 (2): 385-390
27. Bradley P. Grant, Md. Extensive Mongolian Spots in an Infant With Hurler Syndrome. *Arch Dermatol* 1998; 134: 108-109
28. Schiro, Ja; Mallory, SB; Demmer, L; Dowton, B; Luke, MC. Grouped papules in Hurler-Scheie syndrome. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14(3): 251
29. Sanchez-Andrada RM, Martinez-Salcedo E, De Mingo-Casado P, Domingo-Jimenez R, Puche-Mira A, Casas-Fernandez C. Síndrome del tunel carpiano en la infancia. A propósito de un caso de debut precoz. *Revista de Neurología.* 1998; 27 (160): 988-991
30. Elleder M, Poupetova H, Kozich V. Fetal pathology in Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type I. *Ceskoslovenska Patologie.* 1998; 34 (1): 7-12
31. Kaur, M, Kabra, M; Menon, P. S. N.; Verma, I. C. Prenatal diagnosis of lysosomal disorders in India. *J. Intellect Disabil Res.* 2000; 44 (3-4): 342-343
32. Rosemberg S. Diagnosis of metabolic disease of the nervous system in children through ultrastructural analysis of non cerebral tissue. *Archivos de Neuro-Psiquiatria.* 1998; 56(3A): 436-442
33. Vellodi A; Young EP; Cooper A; Wraith JE; Winchester B; Meaney C; Ramaswami U. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centers. *Arch Dis Child.* 1997; 76 (2): 92-99
34. Kolodny EH. Mucopolysaccharidosis: clinical and genetic aspects. *Revista de Neurología* 1998; 27 (156): 337-341
35. De la Cruz Amorós V, Cortes Castell E, Moya M. Excreción urinaria de mucopolisacaridos en la edad pediátrica y en la adolescencia. *Anales Españoles de Pediatría.* 1999; 50(4):361-366
36. Cruz Martínez A, Arpa J. Carpal tunnel syndrome in childhood: study of 6 cases. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology.* 1998; 109 (4): 304-308

37. Jones MZ, Alroy J, Boyer PJ, Cavanagh KT, Johnson K, Gage D, Vorro J, Render JA, Common RS, Leedle RA, Lowrie C, Sharp P, Liour SS, Levene B, Hoard H, Lucas R, Hopwood JJ. Caprine mucopolysaccharidosis-III D: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J Neuropathology & Experimental Neurology*. 1998; 57 (2): 148-157
38. Isogai K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukai T, Song XQ, Yamada Y, Fukuda S, Orii T, Kondo N. Mutation analysis in the iduronate-2-sulphatase gene in 43 Japanese patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis* 1998; 21 (1): 60-70
39. Bunge S, Ince H, Steglich C, Kleijer WJ, Beck M, Zaremba J, van Diggelen OP, Weber B, Hopwood JJ, Gal A. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type III A (Sanfilippo A) *Hum Mutat* 1997; 10 (6): 479-485
40. Hong G, Zhao, Elena L, Aronovich and Chester B. Whitley. Genotype-Phenotype Correspondence in Sanfilippo Syndrome type B. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 53-63
41. Fischer TA, Lehr HA, Nixdorff U, Meyer J. Combined aortic and mitral stenosis in mucopolisaccharidosis type I-S. *Heart* 1999; 81(1): 97-99
42. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaum P, Follo-wup of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatric* 1998; 133: 119-125
43. Venditti, L NI; Lee, S J2; Venditti, C P; Kuntz, K M; Kaye E M; Peters, C. Cost-effectiveness of bone marrow transplantation for children with hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis*. 2000; 23 (1): 234
44. Huang Y, Bron A, Meek K, Vellodi A, McDonald B. Ultrastructural study of the cornea in a bone marrow-transplanted Hurler syndrome patient. *Exp Eye Res* 1996; 62: 377
45. Field RE, Buchanan JAF, Copplemans MGJ, Airchroth PM. Bone marrow transplantation in Hurler's syndrome: effect on skeletal development. *J Bone Joint Surg Br* 1994; 76:975-981
46. Gatzoulis MA, Vellodi A, Redington AN. Cardiac involvement in mucopolysaccharidosis: effects of allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dis Child* 1995; 73: 259-260
47. Shapiro E, Lockman L, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychical outcomes of several storage disease with and without bone marrow transplantation. *J Inherit Metab Dis* 1995 18: 413
48. Winchester, Bryan; Burton, Sarah; Estruch, Elaine; Coffin, Robert. Gene Therapy for mucopolysaccharidosis types I, IIIA y IIIB: Herpes Simplex Virus-Mediated gene transfer and expression. *J. Inherit Metab Dis*. 2000; 23 (1): 237
49. Minakata K, Konishi Y, Matsumoto M, Miwa S. Surgical treatment for Scheie's syndrome (mucopolysaccharidosis type I-S): report of two cases. *Japanese Circulation Journal*. 1998; 62 (9): 700-703
50. Hartung SD, Reddy RG, Whitley CB, McIvor RS. Enzymatic correction and cross-correction of mucopolysaccharidosis type I fibroblasts by adeno-associated virus-mediated transduction of the alpha-L-iduronidase gene. *Human Gene Therapy*. 1999. 10(13):2163-2172.
51. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, Hegland JD, Henslee-Downey H, Trigg ME, Cowan MJ, Sanders J, Bunin N, Weinstein H, Lenarsky C, Falk P, Harris R, Bowen T, Williams TE, Grayson GH, Warkentin P, Sender L, Cool Va, Crittenden M, Packman S, Kaplan P, Lockman LA, Anderson J, Krivit W, Dunsenbery K, Wagner J. Outcome of unrelated of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996; 87 (11): 4894-4902
52. Kapelushnik J., Mandel H., Varadi G, Nagler A.. Fludarabine-based Protocol for Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Hurler Syndrome. *J. Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22 (5): 433-436.
53. Krivit, William, Aubourg, Patrick, Shapiro, Elsa, Peter, Charles. Bone marrow transplantation for globoid cell leu kodystrophy, adrenoleukodystrophy, metachromatic leucodystrophy, and Hurler syndrome. *Curr Opin Hematol* 1999; 6 (6): 377.
54. Souillet G., Guffon N., Maire I., Guibaud P., Philippe N. Outcome of 21 children whit Hurler syndrome transplanted from related or unrelates donors. *Pediatr Res* 1999; 45 (5): 770
55. Odunusi, Ebenezer, Peters, Charles, Krivit, William, Ogilvie, James. Genu Valgum Deformity in Hurler Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Pediatr Orthop* 1999; 19 (2): 270-274
56. Peters, Charles, Shapiro, Elsa, Krivit. Hurler syndrome: Past, present, and future. *J. Pediatr*. 1998; 133 (1): 1-9

