Mucopolisacaridosis con afectaciones del sistema nervioso

Menéndez-Sainz C,[1] González-García S,[2]
Zaldívar-Muñóz C,[3] González-Quevedo Monteagudo A[4]

RESUMEN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son una familia de desórdenes hereditarios causados por la deficiencia de enzimas lisosomales necesarias para la degradación de glucosaminoglicanos (GAG), también conocidos como "mucopolisacáridos". Estos GAG no degradados o parcialmente degradados son acumulados en los lisosomas de las distintas células y/o excretados por la orina. Cada una de las MPS conocidas involucra la deficiencia de una de las diez enzimas necesarias para efectuar la degradación del dermatán, heparán y keratán sulfato principalmente, solos o en combinación de éstos. Las MPS que provocan afectaciones en el sistema nervioso central (SNC) son: MPS I en los síndromes Hurler y Hurler-Scheie; MPS II en la forma severa; en todos los subtipos de la MPS III y en la forma severa de la MPS VII o enfermedad de Sly. Casi todas las afectaciones neurológicas se refieren a deterioro mental y retraso en el desarrollo psicomotor producidos por acumulación de heparán sulfato en los lisosomas de las células nerviosas, lo que sugiere que dicho compuesto juega un papel especial en la patología del SNC.

Palabras clave: *mucopolisacaridosis, desórdenes hereditarios, enzimas lisosomales, glucosaminoglicanos.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 150-155

Mucopolysaccharidoses affecting the nervous system

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses are a family of hereditary disorders caused by the lysosomal enzymes deficiency necessary for the degradation of glycosaminoglycanes (GAG), also known as "mucopolysaccharides". These degraded or partially degraded GAG are accumulated in lysosomas of the different cells and/or excreted by urine. Each one of the known MPS involves the deficiency of one of ten enzymes necessary to carry out the degradation of dermatan, heparan and keratan sulfate, mainly single or in combination of these. The MPS that cause affectations in the central nervous system (CNS) are: MPS I in Hurler and Hurler-Scheie syndromes; MPS II in the severe form; in all the subtypes of MPS III and in severe form of MPS VII or Sly disease. Almost all the neurological affectations talk about mental deterioration and retardation in the psychomotor development produced by accumulation of heparan sulfate in nervous cells' lysosomes, which suggests this compound plays a special role in the pathology of the CNS.

Key words: *Mucopolysaccharidoses, hereditary disorders, lysosomal enzymes, glycosaminoglycanes.*

Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 150-155

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales que degradan glucosaminoglicanos (GAGs). Según la deficiencia enzimática se pueden ver afectadas la degradación del heparán sulfato (HS), del dermatán sulfato (DS), queratán sulfato (KS) y la de los condroitines 4 y 6 sulfato (CSA/ CSC) solo o en combinación.[1]

Los GAGs son sintetizados en el aparato de Golgi y secretados al espacio intracelular, donde son ensamblados. Son producidos por todas las células, especialmente abundantes en los tejidos conectivos.

La degradación de GAGs requiere 10 enzimas: cuatro glicosidasas, cinco sulfatasas y una hidrolasa no hidrolítica. Muchas de estas enzimas han sido purificadas y determinada su estructura primaria.[2] Los GAGs sin degradar o parcialmente degradados se acumulan en los lisosomas provocando la disfunción de las células, tejidos y órganos. En los pacientes afectados de MPS, los GAGs acumulados se excretan por la orina, lo cual se utiliza para la orientación diagnóstica de estas patologías. Según

1. *Master en Bioquímica Clínica. Investigador Auxiliar, Instituto de Neurología y Neurocirugía.*
2. *Licenciado en Bioquímica. Investigador Agregado, Instituto de Neurología y Neurocirugía.*
3. *Profesor Titular, Facultad de Biología, Universidad de La Habana.*
4. *Doctora en Ciencias Médicas. Investigador Titular, Instituto de Neurología y Neurocirugía.*

Correspondencia:
M.Sc. Caridad Menéndez-Sainz
Instituto de Neurología y Neurocirugía.
Calle 29 y D. Vedado 10400.
Ciudad de La Habana, Cuba.

el patrón de excreción que se obtiene, es la deficiencia enzimática que existe, la cual se corrobora mediante métodos de análisis enzimáticos, empleando: suero, leucocitos o fibroblastos. Se puede realizar el diagnóstico prenatal empleando amniocitos cultivados o corio y determinándose la actividad enzimática.[3]

HALLAZGOS CLÍNICOS Y NEUROLÓGICOS

Las MPS tienen diferentes formas clínicas, caracterizadas por presentar organomegalia, disostosis múltiple y facies anómalas, con afectación de las funciones auditivas, visuales, cardiovascular y de motilidad. Son crónicas y progresivas y su expresión compromete numerosos tejidos y órganos.[1]

El almacén intracelular de GAGs en hepatocitos y otras células causa hepatomegalia, disfunción y muerte celular. Alto contenido de GAGs en tejido conectivo afecta la síntesis de colágeno y provoca deposición del mismo. También se presenta estenosis de la íntima de las arterias coronarias con placas fibrosas sin deposición lipídica, dando cardiomiopatías fatales y enfermedad isquémica coronaria.

En todas las MPS que acumulan heparán sulfato se manifiesta retraso mental (síndrome de Hurler, forma severa del síndrome de Hunter, todos los subtipos del síndrome de Sanfilippo y la forma severa de la enfermedad de Sly), por lo que parece ser que este compuesto juega un papel especial en la patología del SNC. Además del depósito de GAG, en el cerebro de estos pacientes se almacenan gangliósidos, recordando las inclusiones lisosomales presentes en las esfingolipidosis, lo cual se estima es debido a la inhibición de su degradación por la presencia de GAG.[2] Parte del retraso del desarrollo psicomotor reportado puede ser consecuencia del problema físico existente. Además, la acumulación de GAG dentro de las células nerviosas incrementa la presión intracraneal debido al almacenamiento dentro de las meninges y puede contribuir al retraso mental.[4]

La deposición de GAGs en el tejido conectivo del cerebro causa estrechamiento de la dura que provoca mielopatía por compresión. El estrechamiento de la membrana aracnoidea dificulta el flujo de líquido cefalorraquídeo causando hidrocefalia.

Matheus y col.[5] plantean que la mayoría de las manifestaciones clínicas encontradas en pacientes con MPS I y II se deben a una reabsorción anormal del líquido cefalorraquídeo, excepto las anormalidades de la sustancia blanca y la atrofia cerebral encontradas en este tipo de pacientes, las cuales Gabrielli y col.[6] asocian con el retraso mental.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

El diagnóstico de las MPS se realiza a partir de la sospecha clínica de la enfermedad. Se realizan estudios previos de excreción de GAGs en orina, delimitándose el tipo de MPS, según el patrón de excreción, posteriormente se realizan los estudios enzimáticos correspondientes, para la confirmación del diagnóstico.[7]

El test de Berry,[8,9] es un método simple para detectar GAGs en orina, tiene como inconveniente que puede dar falsos negativos al no ajustar la concentración de GAGs en orina.

Aunque la cuantificación de GAGs en orina es efectiva para la detección de MPS, esto solo no ayuda en el diagnóstico diferencial y debe estar unido a un método cualitativo. Debido a que la cantidad de GAGs en orina es muy pequeña se requiere aislarlos primeramente, antes de realizar el análisis cualitativo. La precipitación con sal de amonio cuaternaria fue introducida primeramente para aislar GAGs de la orina.[10] Posteriormente para aislar GAGs de la orina en subgrupos o en formas puras, han sido utilizados varios métodos de intercambio iónico o columnas de filtración sobre gel.[11-14]

Los métodos electroforéticos y la cromatografía en capa delgada son los dos métodos comúnmente utilizados para el análisis cualitativo de GAGs en orina, el cual es muy importante y en general el punto de partida del diagnóstico bioquímico. No obstante, dependiendo del tipo de MPS y de la edad del paciente, puede también encontrarse una excreción normal; por lo tanto, en estos casos si la clínica es sugerente, deben emprenderse igualmente los estudios enzimáticos.

Actualmente existen técnicas sencillas, algunas de ellas radiactivas, que utilizan como materiales de prueba fibroblastos de piel cultivados, leucocitos, suero, amniocitos cultivados y vellosidades de corión.[15]

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

La mayoría de las enfermedades lisosomales son consecuencia de mutaciones diversas en los genes estructurales codificadores de las hidrolasas lisosomales, pero también se han demostrado defectos genéticamente determinados que conciernen a las proteínas que intervienen en el proceso de postraducción, localización en el orgánulo y maduración de las hidrolasas, cuya consecuencia es igualmente al acúmulo intralisosomal de sustrato.[2]

Frecuentemente estas enfermedades despliegan un amplio espectro de presentación clínica, y en algunas de ellas es posible relacionar las mutaciones del gen estructural con los diversos grados de severidad del trastorno metabólico.[2]

Esta heterogeneidad fenotípica y genotípica es atribuible principalmente a:

- Los fenómenos de alelismo múltiple en el *locus* del gen que dirige la síntesis de la enzima anó-

mala, por ejemplo, los distintos fenotipos de los síndromes de Hurler, de Scheie y de Hurler-Scheie, debido al déficit de la enzima alfa-L-iduronidasa.

- Mutaciones en diferentes *locis* que afectan a proteínas distintas, pero con actividad catalítica semejante, como por ejemplo los subgrupos A, B, C y D de la enfermedad de Sanfilippo, con fenotipos aparentemente semejantes pero resultantes de cuatro lesiones enzimáticas distintas.

Una consecuencia adicional de la existencia de mutaciones alélicas que complica el diagnóstico bioquímico es la existencia de pseudodeficiencias enzimáticas. Además la existencia de isoenzimas de las hidrolasas ácidas y la variación en la expresión de éstas según el tipo celular o el tejido, o los cambios evolutivos, son factores que contribuyen a la variabilidad clínica y bioquímica de estos trastornos.[16]

Sin embargo, el estudio de mutaciones en todas estas patologías es útil porque permite correlacionar genotipo-fenotipo de estos pacientes, y conocer el pronóstico y la posible intervención terapéutica.[17]

MPS I O ENFERMEDAD DE HURLER / SCHEIE

La enfermedad de Hurler/Scheie o mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I, McKusick 25280) es una enfermedad de almacenamiento lisosomal, autosómica recesiva, producida por la deficiencia de la enzima α-L-iduronidasa (IDUA). Esta enzima participa en la degradación de los glucosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato, por tanto, su deficiencia provoca la acumulación en las células de estos sustratos sin degradar, siendo los causantes del deterioro y empeoramiento de la clínica de forma progresiva. Es la más frecuente en la población española con un 22% del total de los pacientes con MPS. En nuestro laboratorio, en 20 años de trabajo se han estudiado 588 pacientes con sospecha de padecer algún tipo de mucopolisacaridosis; se diagnosticaron 37 de ellos, los cuales 23 corresponden a MPS tipo I (62%), de éstos un 43.5% fenotipo Hurler, 21.7% fenotipo Scheie y 34.8% fenotipo intermedio o Hurler-Scheie.[18]

Inicialmente, se describieron la enfermedad de Hurler[19] y la enfermedad de Scheie[20] como dos enfermedades diferentes, finalmente a la enfermedad de Scheie se le da el nombre de mucopolisacaridosis tipo V.[21] Pero éstos más tarde demuestran que las dos enfermedades estaban provocadas por la deficiencia de la misma enzima,[22,23] y se propone denominar la enfermedad de Hurler como MPS IH y la enfermedad de Scheie como MPS IS.

Se creía que había dos alelos mutantes diferentes del *locus* IDUA.[24,25] Posteriormente, se propuso que el amplio espectro de fenotipos clínicos que se pueden observar en la MPS de tipo I, es debido a la combinación de diferentes alelos mutantes del gen IDUA.[26,27]

Clínica

La deficiencia de la enzima α-L-Iduronidasa puede dar una amplia gama de afectaciones clínicas pero, en general, los pacientes se clasifican en tres grupos diferentes según el grado de afectación: Hurler como el más severo, Hurles/Scheie como el intermedio y Scheie como el ligero,[28] aunque sólo la forma severa o de Hurler presenta afectaciones neurológicas. Los fenotipos clínicos no se pueden distinguir bioquímicamente por técnicas de diagnóstico de rutina, ya que todos presentan una excreción urinaria excesiva de heparán sulfato y dermatán sulfato, ausencia de actividad α-L-Iduronidasa y acumulación de estos glucosaminoglicanos en fibroblastos cultivados. El análisis mutacional permite asignar algunos pacientes a alguno de los grupos, pero básicamente la clasificación es por criterios clínicos.[29]

I-Forma severa o Hurler

Es una enfermedad progresiva que afecta a diferentes órganos y tejidos, lo cual lleva a la muerte prematura, antes de los diez años de vida. Un niño con la enfermedad de Hurler puede nacer con apariencia normal, pero puede presentar hernias umbilicales e inguinales. Se diagnostica generalmente entre los seis y los 24 meses de vida, debido a una combinación de hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, facies tosca, macroglosia, frente prominente y rigidez de las articulaciones. Los pacientes de Hurler, cuando son pequeños, generalmente tienen una talla acorde con su edad, posteriormente hay un estancamiento del crecimiento, llegando a una estatura máxima de 110 cm.

El retardo del desarrollo se apreciará entre los 12 y los 24 meses de edad, desarrollando el máximo de sus funciones entre los dos y los cuatro años de vida, después aparece un deterioro progresivo. La mayoría de los niños afectados logra tener un lenguaje muy limitado debido al retardo del desarrollo, la sordera progresiva y el aumento de tamaño de la lengua (macroglosia). La causa de muerte fundamental es la obstrucción o infección de las vías respiratorias y las complicaciones cardiacas.[30]

II-Forma intermedia o Hurler-Scheie

Esta clasificación se utiliza para designar los pacientes que presentan una clínica intermedia entre los tipos Hurler y Scheie. Está caracterizada por una afectación somática progresiva que incluye

disostosis múltiple, opacidad corneal, rigidez de las articulaciones y afectación de las válvulas cardiacas, diagnosticándose la enfermedad entre los tres y ocho años de edad.

El intelecto puede estar poco afectado o puede ser normal, lo que se explica por la variabilidad genética que caracteriza estas enfermedades, donde puede existir actividad enzimática residual.

MPS II O ENFERMEDAD DE HUNTER

La enfermedad de Hunter o MPS II (MPS II, McKusick 30990), es una enfermedad hereditaria de acumulación lisosomal producida por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS). Esta enzima participa en la degradación de los glucosaminoglicanos heparán sulfato y dermatán sulfato; por tanto, su deficiencia provoca la acumulación en las células de estos metabolitos a medio degradar, que son los causantes del deterioro y empeoramiento clínico de forma progresiva. También se puede observar la excreción de GAGs en la orina. Es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, localizada en Xq27.3-q28, las mujeres portadoras son totalmente asintomáticas. Existen descritas más de 300 mutaciones, que van desde pequeñas deleciones, inserciones y terminaciones caracterizadas por defectos en la maduración de la proteína, inestabilidad y larga retención dentro de los compartimientos vacuolares, así como un inadecuado blanco de las enzimas mutadas.[30]

Clínica

En la enfermedad de Hunter se pueden distinguir dos formas clínicas diferenciadas, la leve y la severa, aunque sólo la severa es la que presenta afectaciones del sistema nervioso.

I-Forma severa

El tipo severo de la enfermedad de Hunter se caracteriza por rasgos faciales toscos, estatura baja, deformidades esqueléticas, rigidez de las articulaciones y retraso mental.

Se manifiesta entre los dos y los cuatro años de edad con un retardo en el desarrollo somático y neurológico progresivo.[31]

Los pacientes pueden presentar degeneración severa de la retina pero la córnea se mantiene clara. Algunos pacientes jóvenes también presentan diarreas crónicas debido a la afectación del sistema nervioso autónomo y a la disfunción de la mucosa.

También pueden sufrir infecciones recurrentes de los oídos y la pérdida progresiva de la audición. El deterioro del sistema nervioso central (SNC) puede verse acelerado por la hidrocefalia comunicante que incrementa la presión intracraneal entre los siete y 10 años de edad. La hidrocefalia puede estar presente desde el momento en que se diagnostica al paciente, progresando a través de los años.[32]

El deterioro neurológico precede a la muerte, la cual ocurre entre los 10 y los 15 años de edad. Las causas que provocan la muerte son la obstrucción respiratoria o la falla cardiaca debido a disfunción valvular, el engrosamiento del miocardio, la hipertensión pulmonar y el estrechamiento de las arterias coronarias.[32]

MPS III O SÍNDROME DE SANFILIPPO

El síndrome de Sanfilippo o MPS III (McKusick: A 25290, B 25292, C 25293 y D 25294) se caracteriza por tener cuatro entidades bioquímicamente diferentes, debidas cada una de ellas a un déficit distinto en una enzima implicada en la degradación del HS: deficiencia de heparán N-sulfatasa (tipo A), deficiencia de α-N-acetilglucosaminidasa (tipo B), deficiencia de acetil-CoA: α-glucosamido acetiltransferasa (tipo C) y deficiencia de N-acetilglucosamina-6-sulfatasa (tipo D).

El síndrome de Sanfilippo se caracteriza por una implicación somática leve y por una degeneración progresiva y severa del sistema nervioso central, que conlleva una pérdida de contacto con el exterior como resultado de una demencia progresiva. El tipo A es el más severo, con un inicio más temprano, una progresión más rápida de los síntomas y una esperanza de vida menor. El tipo B es el más heterogéneo, pues presenta tanto formas severas como leves, incluso en la misma familia. El tipo C es intermedio entre el tipo A y B leve, y el tipo D es también heterogéneo, aun cuando se ha descrito un número escaso de pacientes. La neurodegeneración que provoca la MPS III causa desórdenes del sueño profundo, que consisten en irregularidades en el ciclo sueño-vigilia, principalmente en el inicio y mantenimiento del sueño, así como graves afectaciones de conducta.[33]

En nuestro laboratorio se diagnosticaron dos pacientes, ambas del sexo femenino, con MPS III tipo B, lo que corresponde con el 5.4% de los casos diagnosticados MPS.[34] En España hay informe de dos casos MPS III tipo A por año y no refieren ningún caso del tipo B.[16]

A pesar de que existe una variabilidad fenotípica tanto inter como intratipos, en general los pacientes inician la enfermedad entre los dos y los seis años de edad, con trastornos de conducta (hiperactividad y comportamiento agresivo) y problemas en la articulación y contenido del lenguaje. Los rasgos toscos no son un distintivo de este síndrome, ya que incluso en edad adulta pueden mostrar normalidad en este sentido, motivo por el cual se considera subdiagnosticado.[16]

Respecto a las bases genéticas de la enfermedad, aunque los estudios se encuentran todavía en fases

poco avanzadas, parece que las diferencias fenotípicas intratipos son consecuencia del fenómeno de alelismo múltiple ya comentado.

El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración de la deficiencia enzimática de los tipos A, B, C y D en suero, en leucocitos y en fibroblastos cultivados, así como la excreción urinaria de HS.

Heterogeneidad clínica

M. Martfort y col. informaron que el gen responsable de la MPS III A había sido clonado, identificándose más de 40 mutaciones, cuatro de ellas (Q85R, R206P, A354P y L386R) descritas por primera vez.[30] En cuanto a la MPS III B han sido descritas muy pocas mutaciones, Zhao y col. informaron la identificación de ocho mutaciones (Y140C, Y455C, P521L, S612G, R674C, W675X, Q706X y R674).[4] También hay descritas mutaciones no patológicas, que representan variantes polimórficas de los genes de α-N-acetilglucosaminidasa, algunas de las cuales pueden alterar el nivel enzimático.[4]

Establecer la interrelación genotipo-fenotipo será vital en la evaluación y tratamiento experimental, así como en la terapia génica.

MPS VII O SÍNDROME DE SLY

El síndrome de Sly o mucopolisacaridosis tipo VII (MPS VII McKusick 25320), se transmite de forma autosómica recesiva, debido a un déficit de la enzima β-glucuronidasa, la cual está implicada en la degradación del DS, del HS y de los CSC/CSA.

Abarca un amplio espectro en cuanto a severidad clínica, desde formas muy graves hasta formas leves.

El inicio de la enfermedad en las formas más severas es temprano y recuerda a la MPS IH con hepatoesplenomegalia, hernias inguinales y umbilicales (también presente en algunos casos de otras MPS), anomalías esqueléticas, retraso en el desarrollo psicomotor, estatura baja y en algunos casos opacidades corneales y retraso mental.[6]

Las formas más leves se inician después de los cuatro años y se caracterizan por una estatura e inteligencia normales, ausencia de dismorfias faciales y mínimos cambios esqueléticos.[6]

El diagnóstico bioquímico se basa prácticamente en la demostración de la deficiencia enzimática de β-glucuronidasa en suero, leucocitos y fibroblastos cultivados, ya que el aumento esperado en la excreción de los glucosaminoglicanos en la orina es variable, pudiendo en algunos pacientes traducirse únicamente en un aumento de CSC/CSA, los cuales, por otro lado, son los únicos GAGs detectados (junto con trazas de HS) en la orina de los individuos no afectados de MPS.[31]

Heterogeneidad clínica

La heterogeneidad fenotípica sugiere múltiples mutaciones alélicas en el gen de β-glucuronidasa, aunque los hallazgos hasta el momento no han permitido realizar una estrecha correlación genotipo-fenotipo.[35,36]

Existen descritas más de doce mutaciones en el gen de la β-glucuronidasa en pacientes con MPS VII.[6]

La amplia variación interfamiliar de este tipo de MPS complica el diagnóstico clínico de la enfermedad. También se ha encontrado una reducción en la actividad enzimática de β-glucuronidasa en individuos sanos (pseudodeficientes), el alelo que producía la pseudodeficiencia fue caracterizado por Vervoort y col.[35]

Este trabajo muestra de forma actualizada las MPS que cursan con defectos neurológicos, la clínica, el diagnóstico de las mismas, así como los hallazgos neurológicos más recientes que presentan.

REFERENCIAS

1. *Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7ª Ed. Vol. II. Nueva York: McGraw-Hill; 1995, p. 2465-94.*
2. *Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle 4. The metabolic and molecular bases of inherited diseases. 7ª Ed. Vol II. Nueva York: Mac Graw-Hill; 1995.*
3. *Hurst RE, Settine JM. A method for the quantitative determination of urinary glycosaminoglycans. Clin Chim Acta 1976; 70: 427-32.*
4. *Zhao HG, Aronovich EL. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B. Am-J-Hum-Genet 1998; Jan 62(1): 53-63.*
5. *Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis type I and II and mild clinical presentation. Neuroradiology 2004; 46(8): 666-72.*
6. *Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa K, Ikedo Y, Yamada S, et al. Mucopolysaccaridosis type VII: characterisation of mutations and molecular heterogeneity. Am J Hum Genet 1991; 48: 89-96.*
7. *Wadman SK. Basic laboratory principles techniques in diagnostic human biochemical genetics. A Laboratory Manual 1991.*
8. *Berry HK, Springer A. paper spot test useful in study of Hurler's syndrome. J Lab Clin Med 1960; 55: 136-8.*
9. *Berry HK. Screening for mucopolysaccharide disorders with the Berry sport test. Clin Biochem 1987; 20: 365.*
10. *Di Ferrante NM. The mucopolysaccharidoses of normal urine. Clin Chim Acta 1956; 519-24.*
11. *Schiller S, Slovert GA. A method for separation of acid mucopolysaccharides. Its application to the isolation of heparin from skin of rats. J. Biol Chem 1961; 263: 983-7.*
12. *Hugh RE, Settine JM. A methods for the quantitative determianation of urinary glycosaminoglycans. Clin Chim Acta 1976; 70: 427-32.*

13. Schmidt M. Fractionation of acid mucopolysacchardes on DEAE-Sephadex anion exchanges. Biochim Biophys Acta 1962; 63: 346-8.
14. Di Ferrante NM. The measurement of urinary mucopolysaccharides. Anal Biochem 1967; 21: 98-106.
15. Galjaard H. Genetic metabolic diseases. Early diagnosis and prenatal analysis. Elsevies/North/Holland: Biomedical Press; 1980.
16. Pampols T, et al. Investigaciones encaminadas a la prevención de las anomalías cromosómicas y las enfermedades metabólicas hereditarias. Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención de las Deficiencias.
17. Zhang CY, Li LY, Liu SF, Fu JJ, Lu GX. Detection of a new mutation (G1253T) of iduronate-2-sulfatase gene for the patient with mucopolysaccharidosis type II. Zhonghua Yi Xue Yi Chuang Xue, Za Zhi 2004; 21(3): 269-71.
18. Menéndez CS, Zaldívar CM, González-Quevedo A. Mucopolisacaridosis tipo I en la población cubana. Rev Neurol 2003; 37(6): 525-8.
19. Hurler G. Ueber einer Typ multipler abartungen, vorwiegend am skelettsystem. Z Kinderheilkd 1919; 24: 220-34.
20. Scheie HG, Hambrick GW, Barness LA. A newly recognised forme fruste of Hurle's disease (gargolysme). Am J Ophthal 1962; 53: 753-69.
21. McKusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevick ME, Maumanee AW. The genetic mucopolysacharidoses. Medicina 1965; 44: 445-83.
22. Wiesmann UN, Neufeld EF. Scheie and Hurler syndromes: apparent identity of the biochemical defect. Science 1970; 169: 72-4.
23. McKusick VA, Howell RR, Hussels IE, Neufeld EF, Stevenson RE. Allelism, nonallelism and genetic compounds among the mucopolysaccharidoses. Lancet I 1972; 993-6.
24. McKusich VA. Genetic nosology-three approachem. Am J Hum Genet 1978; 30: 105.
25. McKusick KA, Neufield EF. The mucopolysaccharide storage diseases. En Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (eds). The metabolic basic of inherited disease. 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 1983, p. 751-77.
26. Neufield EF, Muenzen J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The metabolic bases of inherited disease. Mc Graw Hill; 1989, p. 1565-87.
27. Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 1990; 7: 381-404.
28. Ashton LJ, Brokks DA, McCourt PAG, Muller VJ, Clements PR, Hopwood JJ. Immunoquantification and enzyme kinetics of a-L-iduronidase in cultures fibroblasts for mucopolysaccharidosis type I patients. Am J Hum Genet 1992; 50: 789-94.
29. Chabás A. Correlación genotipo-fenotipo. Modelo: enfermedades lisosomales. Anales españoles de pediatría. p. 46-7.
30. Chang JH, Lin SP, Lin SC, Tseng KL, Li CL, Chuang CK, et al. Expressions studies of mutations underlying Twainese Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II). Hum Genet 2005; 116(3): 160-6.
31. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter syndrome; a study based on 52 cases. Dev Med Chil Neurol 1983; 25: 48.
32. Neufeld EF, Muenzer. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill Gena ed.; 1995, p. 2465-94.
33. Montfort M, Vilageliu L, García-Giralt N, Guidi S, Coll MJ, Chabás A, Grinberg D. Mutation 1091 del C is highly prevalent in Spanish Sanfilippo syndrome type A patients. Hum Mutat 1998; 12(4): 274-9, 30.
34. Menéndez CS. Diagnóstico enzimático de las mucopolisacaridosis en Cuba. Tesis presentada para optar por el título de master en bioquímica clínica.
35. Vervoort R, Gitzelmann R, Bosshard N, Maire I, Liebaers I, Lissens W. Low beta-glucuronidase enzyme activity and mutations in the human beta-glucuronidase gene in mild mucopolysaccharidosis type VII, pseudodeficiency and a heterozygote. Hum Genet 1998; 102(1): 69-78.
36. Chabás A, Coll MJ, et al. Malaties lisosómiques. Del cromosoma al gen. Libro conmemorativo de los 25 años del Instituto de Bioquímica Clínica. Corporación Sanitaria. 1995, p. 3177-88.
37. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, Petroni V, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidosis. Am J Med Genet A 2004; 125(3): 224-31.
38. G Iuvone L, Vernacotela S, Ricci R. Sleep disorders in Sanfilippo syndrome: a polygraphic study. Clin Electroencephalogr 2003; 34(1): 18-22.