

# Mucopolisacaridosis

Fernando Rodríguez S.<sup>1</sup>, Alvaro Gómez T.<sup>2</sup>

Dentro de las innumerables enfermedades consideradas como errores innatos del metabolismo, se encuentran las mucopolisacaridosis (MPS), pertenecientes al grupo de las enfermedades de almacenamiento o depósito lisosomal, que siendo muy variadas obedecen a deficiencias enzimáticas específicas y se generan por alteración en la función de las enzimas encargadas de degradar los glucosaminoglicanos (GAGs) Dermatan Sulfato, Queratán Sulfato, Heparán Sulfato, Condroitín Sulfato y Acido Hialurónico. Estas moléculas son polisacáridos que hacen parte estructural del tejido conectivo o bien de algunos fluidos corporales como el líquido sinovial y el humor vítreo. La alteración en la actividad de las enzimas encargadas de su catabolismo tiene consecuencias graves para el organismo humano. Hacemos a continuación una revisión del estado del arte en cada uno de los tipos de MPS, haciendo énfasis en aspectos como son la estructura y función de los GAGs en nuestro organismo, la genética involucrada en la génesis de estas patologías, su enfoque diagnóstico y su posible tratamiento. *Salud UIS* 2003;35:135-144

**Palabras Clave:** mucopolisacáridos, mucopolisacaridosis, MPS, GAGs, glucosaminoglicanos, queratán sulfato, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparán sulfato

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of disorders caused by deficiency of lysosomal enzymes needed for the stepwise degradation of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides). Depending on the enzyme deficiency, the catabolism of dermatan sulfate, heparan sulfate, keratan sulfate and chondroitin sulfate may be blocked, singly or in combination. Undegraded glycosaminoglycan molecules are stored in lysosomes. Their accumulation eventually results in cell, tissue, or organ dysfunction. To date, 10 enzymes deficiencies that give rise to MPS have been identified. This review gives some information over this molecules, their function, clinical features, diagnostic and therapeutic possibilities. *Salud UIS* 2003;35:135-144

**Key Words:** mucopolysaccharides, mucopolysaccharidoses, glycosaminoglycans, dermatan sulfate, heparan sulfate, chondroitin sulfate, keratan sulfate

## ¿QUE SON LAS MUCOPOLISACARIDOSIS?

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades causadas por deficiencia de las enzimas lisosomales encargadas del catabolismo de los mucopolisacáridos también llamados glucosaminoglicanos (GAGs); otro nombre que se le ha dado a estas moléculas es el de proteoglicanos donde a una estructura central proteica se le adhieren GAGs unidos entre si de forma covalente; aunque este nombre no es el más adecuado pues estos compuestos constituyen un grupo variado con funciones diferentes a los GAGs.

Los GAGs son grandes polisacáridos no ramificados conformados por secuencias repetidas de disacáridos, donde uno de los componentes siempre será un aminoazúcar, pudiendo ser este D-galactosamina o

D-glucosamina; el otro componente de la secuencia repetida de disacáridos (con excepción del queratán sulfato), es un ácido urónico tal como el L-glucurónico o el L-idurónico. Con excepción del ácido hialurónico, todos los GAGs poseen grupos sulfato, como O-ésteres o N-sulfato. Su estructura muestra que son moléculas con muchas cargas negativas sobre su gran superficie y por eso las soluciones donde estos compuestos están presentes son muy viscosas; además, estas cargas ocasionan que dichos compuestos tengan una baja compresibilidad y rigidez que los hace ideales en los fluidos lubricantes de las articulaciones o formando pasajes intercelulares mediante los cuales es posible la migración celular.<sup>1-4</sup> (Ver Figura 1).

Los proteoglicanos, como se mencionó anteriormente, son proteínas que poseen GAGs unidos en forma covalente entre si. Se ha identificado un gran número de ellos y se les ha dado nombres como sindecano, betaglicano, serglicina, perlecano, fibromodulina, agregano, etc. Estos compuestos pueden variar en cuanto a su distribución tisular, naturaleza de la proteína central, su función y los GAGs fijados a ellas. Dichas proteínas centrales han sido identificadas y caracterizadas por tecnología de ADN recombinante; el

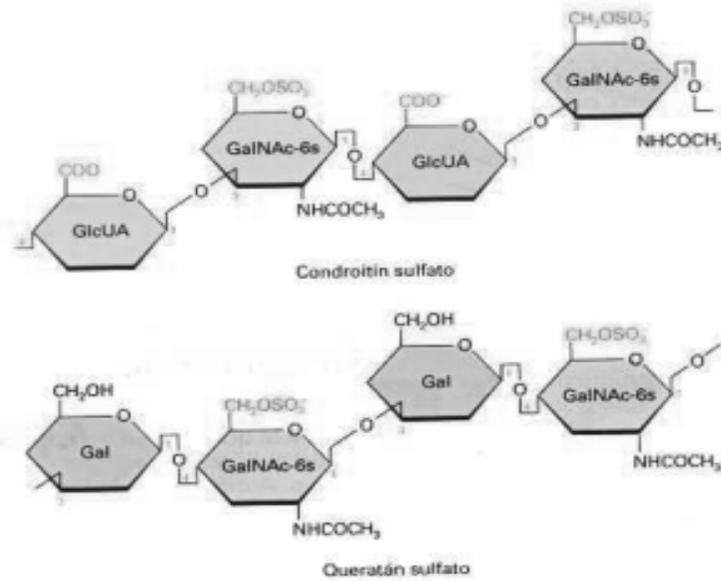
<sup>1</sup>MSc. Profesor Asistente. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

<sup>2</sup>MD. MSc. Profesor Asociado. Departamento de Ciencias Básicas. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga

**Correspondencia:** Fernando Rodríguez S.

E-mail: frodrig@uis.edu.co

Recibido Febrero 27 de 2003 / Aceptado Julio 16 de 2003

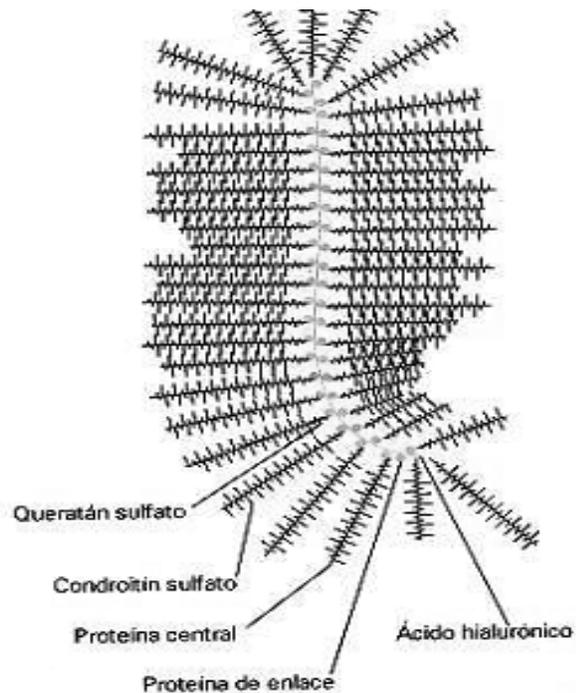
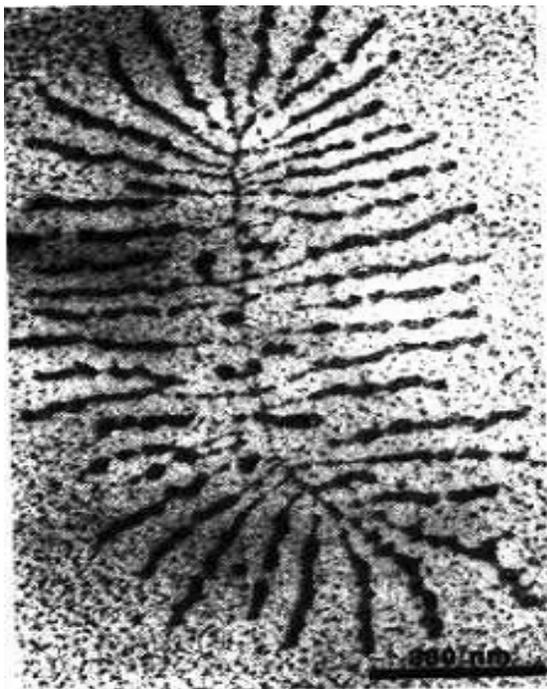


**Figura 1.** Estructura de los glicosaminoglicanos Condroitín sulfato y Queratán sulfato. (Tomado de MATHEWS C. y Van Hold K: Polisacáridos. Segunda edición. Madrid. Mc.Graw-Hill. Interamericana. España 1998: 336)

contenido de carbohidratos es mayor que el de las glucoproteínas, alcanzando, en algunos casos, hasta el 95% de su peso.<sup>4</sup> (Ver Figura 2).

constituyentes están sujetos a recambio, durante el cual son sintetizados y degradados en forma continua. En los tejidos adultos, los GAGs generalmente muestran un recambio lento con una vida media que puede variar desde días hasta semanas.

Los GAGs, como la gran mayoría de nuestras moléculas



**Figura 2.** Estructura de un proteoglicano. (Tomado de MATHEWS C. y Van Hold K: Polisacáridos. Segunda edición. Madrid. Mc.Graw-Hill. Interamericana. España 1998: 336)

El recambio de estas moléculas depende de la subsecuente internalización que inicia con un proceso de endocitosis, su transporte a los lisosomas y su posterior digestión por las enzimas lisosomales.

Esta degradación en los lisosomas se lleva a cabo por una serie de hidrolasas, las cuales incluyen algunas endoglucosidasas, y muchas exoglucosidasas y sulfatasas, que generalmente actúan en secuencia para degradarlos de manera completa.<sup>3-4</sup>

Los mucopolisacáridos o GAGs de importancia clínica y fisiológica para el ser humano son el ácido hialurónico, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparina, heparán sulfato y queratán sulfato.

Aunque cada uno de estos mucopolisacáridos tiene un disacárido específico como componente de su estructura, existe heterogeneidad en los azúcares presentes en cada una de estas moléculas y exceptuando el ácido hialurónico el resto posee uno o varios sulfatos unidos a estos azúcares y se localizan en sitios específicos formando diferentes estructuras, o en su defecto formando parte de los líquidos de característica mucosa presentes en muchas partes de nuestro organismo; es así como los podemos encontrar distribuidos en diferentes tejidos cumpliendo múltiples funciones. (Ver Tabla 1)

### Entre los GAGs mencionados encontramos:

- Ácido Hialurónico en el líquido sinovial, humor vítreo y matriz extracelular del tejido conectivo laxo, formando parte de la sustancia fundamental amorfa.
- Condroitín Sulfato en el tejido conectivo especializado como cartílago, hueso y válvulas del corazón principalmente.
- Heparán Sulfato formando parte de las membranas basales y como componente de la superficie de las células.
- Heparina constituyente de los gránulos intracelulares de muchos tejidos y tapizando las arterias de pulmón, hígado y piel.
- Dermatán Sulfato como parte estructural de la piel, vasos sanguíneos y válvulas del corazón principalmente.
- Queratán Sulfato localizado como parte estructural de la córnea, hueso y cartílago en combinación con el condroitín sulfato.<sup>2-4</sup>

**Tabla 1.** Algunas funciones de los GAGs. Tomado de MURRAY, R., Mayes, P. et al. Bioquímica de Harper. 15ª edición. Manual Moderno. México, D.F. 2001. pg: 809

- Actúan como componentes estructurales de la matriz extracelular.
- Tienen interacciones específicas con el colágeno, elastina, fibronectina, laminina y otras proteínas, como factores de crecimiento.
- Como polianiones, se unen a polianiones y cationes
- Contribuyen a la turgencia característica de muchos tejidos.
- Actúan como filtro en la matriz extracelular.
- Facilitan la migración celular.
- Intervienen en la capacidad de compresión del cartílago durante el soporte de peso.
- Participan en la transparencia corneal.
- Poseen funciones estructurales en la esclera.
- Actúan como anticoagulantes.
- Son componentes de la membrana plasmática, donde pueden funcionar como receptores e intervenir en la adhesión celular y en las interacciones célula-célula.
- Determinan la selectividad de carga eléctrica del glomérulo renal.
- Son componentes de vesículas sinápticas y de otro tipo.

### PORQUE SE PRODUCEN LAS MUCOPOLISACARIDOSIS

En ausencia de la enzima específica correspondiente, uno o varios de los GAGs mencionados no son procesados y eliminados normalmente favoreciendo por tanto su acumulación. El exceso de GAGs puede ser excretado parcialmente en la orina, pero el que se acumula en las células trae como consecuencia una alteración del órgano involucrado, por ejemplo, la acumulación dentro del cerebro es responsable del retardo mental y en general la acumulación de estas sustancias en otros tejidos nos ofrece un gran espectro de hallazgos y formas que van desde signos fenotípicamente leves y poco perceptibles hasta formas grotescas y deformantes que afectan notablemente a los individuos que padecen dicha alteración.<sup>1-8</sup>

Todos los tipos de MPS son heredados en forma autosómica recesiva exceptuando el Síndrome de Hunter (MPS II), el cual es ligado al cromosoma X. Hasta el momento, se han descrito alrededor de siete tipos de MPS que involucran 10 enzimas específicas de las consideradas previamente. Cada tipo de MPS tiene

síntomas y signos inespecíficos y algunas alteraciones que aunque “características” nos obligan a realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades utilizando la determinación de la actividad enzimática involucrada y en el mejor de los casos la identificación molecular del gen afectado.

### ¿Cuales son los tipos de mucopolisacaridosis?

Los tipos de MPS actualmente considerados se resumen en la tabla 2.

Las manifestaciones generales de estas enfermedades se presentan de manera inespecífica e involucran facies toscas, deformidades óseas, mano en garra, hernias umbilicales e inguinales, estatura corta, alteraciones oftalmológicas y auditivas, infecciones recurrentes de las vías respiratorias y alteraciones cardiacas; siendo estas dos últimas usualmente la causa más común de muerte en pacientes que padecen estas patologías. Ver figura 3. Las deformidades óseas más severas se presentan en la MPS IV mientras que el retardo y deterioro mental se presentan en las MPS I H, II, y III.<sup>8,11,12,15,1</sup>



**Figura 3:** Rasgos faciales típicos de una paciente afectada por Mucopolisacaridosis, nótese las características fenotípicas toscas de su expresión.

### MPS I

La frecuencia a nivel internacional con que se presenta esta enfermedad es de uno a dos casos por 100.000 nacimientos para el subtipo IH, y de un caso por 250.000 nacimientos para el subtipo IS. (En Colombia no se tienen estadísticas de la frecuencia con que se presentan las mucopolisacaridosis por falta de un tamizaje neonatal obligatorio para la detección de estas enfermedades). La MPS I se divide en tres subtipos, considerados como síndromes de Hurler, Scheie y Hurler- Scheie ocasionados por una deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-Iduronidasa. Los fenotipos de las tres entidades no se pueden distinguir

por medio de los métodos de diagnóstico de rutina ya que presentan características clínicas adicionales a las que aparecen en la tabla, como la excreción aumentada en orina de sulfato de dermatán y de heparán, ausencia de la actividad enzimática de la  $\alpha$ -L-Iduronidasa y acumulación de los GAGs mencionados en fibroblastos; por lo tanto, el diagnóstico diferencial se hace con base en criterios clínicos, incluyendo la velocidad en la progresión de los síntomas.

Los pacientes con el síndrome de Hurler usualmente mueren entre los 5 y 10 años de edad mientras que pacientes con el síndrome de Scheie pueden alcanzar una sobrevida muy cercana a lo normal y podrían vivir hasta la quinta o sexta década de vida.<sup>6-10,12,13,27,29,36,37</sup>

### MPS II

La frecuencia a nivel internacional con que se presenta esta enfermedad es de un caso por cada 100.000 nacimientos y pueden sobrevivir hasta el principio de la pubertad. Es la única de las MPS cuya herencia esta ligada al cromosoma X; denominada también síndrome de Hunter, es ocasionada por una deficiencia de la actividad enzimática de la Iduronato Sulfatasa y comprende dos entidades clínicas reconocidas, que se diferencian por la intensidad de los síntomas que afectan al paciente.<sup>14,15,28,31</sup>

### MPS III

También denominada síndrome de Sanfilippo, según estadísticas foráneas es la forma más común de las MPS presentándose con una frecuencia de un caso por cada 25.000 a 75.000 nacimientos cuyos pacientes comúnmente sobreviven hasta la pubertad. De esta existen cuatro subtipos causados por deficiencias de igual número de enzimas diferentes, todas necesarias para la degradación del Heparán Sulfato y que conducen a formas de presentación clínica similares. En el **tipo A** la enzima deficiente es la Heparán N-Sulfatasa; en el **tipo B** la enzima deficiente es la  $\alpha$ -N- acetilglucosaminidasa; en el **tipo C** se encuentra deficiente la acetilCoA:  $\alpha$ -glucosamino acetiltransferasa y en el **tipo D** la enzima deficiente es la N-acetilglucosamina 6-Sulfatasa.

Estos pacientes se caracterizan por presentar hiperactividad, comportamiento agresivo, retardo en el desarrollo, cabello grueso, hirsutismo, desordenes del sueño, hepatomegalia en pacientes jóvenes y una pérdida severa de la capacidad auditiva. La degeneración neurológica se presenta entre los seis y los diez años de edad, acompañada de un considerable deterioro del comportamiento social y de la destreza. Esta patología usualmente es diagnosticada demasiado tarde debido a

**Tabla 2.** Tipos de MPS que han sido descritas en humanos hasta el presente. Modificada por los autores desde NEUFELD, E., Muenzer, J. The Mucopolysaccharidoses. En Scriver C., Beaudet, A., Sly, W. The Metabolic Basis of Inherited Disease. Eight edition. New York. Mc Graw- Hill, 2001 Chapter 136.

Tipo	Enzima Deficiente y Gen Afectado	GAGs afectados	Características Clínicas
Síndrome de Hurler MPS I H	$\alpha$ - L – Iduronidasa Gen: 4 p 16.3	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Opacidad corneal, disostosis múltiple, organomegalia, enfermedad coronaria, retardo mental, muerte en la niñez.
Síndrome de Scheie MPS I S	$\alpha$ - L- Iduronidasa	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Opacidad corneal, articulaciones rígidas, inteligencia normal.
Síndrome de Hurler Scheie MPS I H/ S	$\alpha$ - L- Iduronidasa	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Fenotipo intermedio entre MPS IS y MPS IH.
Síndrome de Hunter MPS II Severa	Iduronato Sulfatasa Gen: X q 27.3 – q 28	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Disostosis múltiple organomegalia, retardo mental, muerte antes de los 15 años.
MPS II Leve	Iduronato Sulfatasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato	Inteligencia normal, estatura corta, sobreviven hasta la edad adulta o más.
Síndrome de Sanfilippo A. MPS III A.	Heparán N- Sulfatasa Gen. 12 q 14	Heparán sulfato	Deterioro mental severo, hiperactividad, manifestaciones somáticas leves
MPS III B	$\alpha$ - N- acetil glucosaminidasa	Heparán sulfato	Los mismos de la MPS III A
MPS III C	Acetil-CoA: $\alpha$ glucosamina acetiltransferasa.	Heparán Sulfato	Los mismos de la MPS III A
MPS III D	N- acetilglucosamina 6 sulfatasa.	Heparán Sulfato	Los mismos de la MPS III A
Síndrome de Morquio A MPS IV A	Galactosa – 6- Sulfatasa Gen: 16 q 24.3	Queratán sulfato Condroitín Sulfato	Anormalidades esqueléticas específicas, opacidad corneal, hipoplasia odontoide.
MPS IV B	$\beta$ - Galactosidasa	Queratán Sulfato	Los mismos de la MPS IV A
Síndrome de Maroteaux- Lamy MPS VI	Arilsulfatasa – B Gen: 5 q 11 – q 13	Dermatán Sulfato	Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal
Síndrome de Sly MPS VII	$\beta$ - Glucuronidasa Gen: 7 q 11.2 – q 22	Dermatán Sulfato Heparán sulfato, Condroitín 4,6 sulfato	Disostosis múltiple, Hepatosplenomegalia.
Deficiencia de Hialorunidasa. MPS IX	Hialuronidasa Gen: en estudio	Acido Hialurónico	Masas que rodean tejidos blandos de las articulaciones, dismorfias estatura corta.

que los síntomas y las características radiográficas normalmente son leves y la excreción de GAGs en orina es normal.<sup>8,16,17,18,33,34</sup>

#### MPS IV

La MPS IV, también llamada síndrome de Morquio se presenta en dos formas, una causada por deficiencia de la enzima N- acetilgalactosamina 6 sulfatasa en la MPS IV A y la otra por la deficiencia de la enzima B- Galactosidasa en la MPS IV B; tienen una frecuencia de presentación a nivel internacional de un caso por cada 40.000 a 200.000 nacimientos. Se caracterizan porque personas que padezcan estas enfermedades presentan anomalías esqueléticas muy graves que conducen al individuo finalmente a estados de invalidez que incluyen: Enanismo con el tronco corto, hiperlordosis, cifosis, deformidades ovoides de las vértebras, genu valgo, pérdida auditiva progresiva, opacidad corneal, hepatomegalia, obstrucción de las vías respiratorias, lesiones de válvulas cardíacas, dientes pequeños con esmalte muy delgado y formación frecuente de caries, fascies toscas, prognatismo y boca gruesa.

Desde el punto de vista clínico no se pueden diferenciar los subtipos MPS IV A del MPS IV B debido a que las características clínicas de los dos son muy similares por lo que esto debe ser resuelto en el laboratorio mediante determinación de la actividad enzimática correspondiente. Pacientes que sufran de esta enfermedad pueden llegar hasta la cuarta década de vida.<sup>19,20,26</sup>

#### MPS VI

También denominada síndrome de Maroteaux- Lamy. La frecuencia con que se presenta esta enfermedad es aún desconocida pero se cree que se puede aproximar a la frecuencia con que se presenta la MPS IS.

Las características clínicas de éste síndrome en general son similares a las presentadas en el síndrome de Hurler, las cuales incluyen deformidad en la caja torácica, hernias umbilicales o inguinales; el crecimiento puede ser normal hasta los seis años de edad pero después se detiene progresivamente alcanzando una estatura máxima en pacientes severamente afectados (entre 110 a 140 cm), acompañada de opacidad corneal, restricción en el movimiento de las articulaciones, lo que llevan a que el paciente asuma una posición de "acurrucado" y además que presente la mano en forma de garra, signo que caracteriza a más de una forma de MPS; lo anterior sumado a varias alteraciones morfológicas del corazón a la postre les causará la muerte. Pacientes que sufran de esta enfermedad mueren comúnmente durante la adultez temprana.<sup>3,16,22,41,42,43</sup>

#### MPS VII

El síndrome de Sly tiene dos formas de presentación, una con signos clínicos severos que normalmente se presentan en la vida intrauterina o en el periodo neonatal y la otra que muestra unos signos clínicos menos agresivos y que se presenta alrededor de los cuatro años.

La presentación severa se caracteriza por hidrops fetal, disostosis múltiple, dismorfias, retardo motor y del desarrollo, opacidad corneal y hallazgos clínicos y patológicos de una enfermedad lisosomal. La de presentación tardía se caracteriza porque los pacientes con esta enfermedad tienen inteligencia normal pero presentan alteraciones esqueléticas progresivas. Aún no existen datos estadísticos sobre la frecuencia de presentación de este síndrome.<sup>23,24</sup>

#### MPS IX

Esta enfermedad es producida por deficiencia de la enzima hialuronidasa, encargada del catabolismo lisosomal del ácido hialurónico. Las manifestaciones clínicas son comunes a las otras MPS e incluyen estatura corta, dismorfias craneofaciales leves y algunas alteraciones específicas como son la presencia de masas rodeando los tejidos blandos que limitan el movimiento de las articulaciones. Se cree que los problemas óseos manifestados por estos pacientes son ocasionados por la incapacidad de degradar el ácido hialurónico normalmente encontrado en altas concentraciones en el cartílago y en el líquido sinovial. Hasta el momento de la escritura de este artículo solo se había reportado un paciente con esta enfermedad.<sup>25,27</sup>

### GENETICA MOLECULAR ACTUAL DE LAS MPS

Son muchas las mutaciones hasta ahora descritas y publicadas gracias a que la estructura de las enzimas lisosomales involucradas en el catabolismo de los GAGs y la de sus correspondientes genes fueron descifradas en la década de los noventa.

De las mutaciones reportadas encontramos aquellas que incluyen grandes deleciones y rearrreglos del ADN que ocasionan una deficiencia total de la enzima correspondiente; otras mutaciones (las más comunes) son las puntuales dentro de las cuales se pueden destacar las mutaciones con sentido erróneo, en las que se cambia una base del DNA y esto origina un cambio en un aminoácido dentro de la proteína; mutaciones sin sentido, las cuales consisten en un cambio de una base que origina un codón de terminación lo que tiene como consecuencia una terminación prematura de la traducción

proteica; otro tipo de mutación puntual es la que se origina por ganancia ó pérdida de bases lo que ocasiona un marco de lectura diferente que tiene como consecuencia alteraciones graves en la estructura de la enzima y por lo tanto una alteración grave en la función biológica de esta.

Algunas de estas mutaciones predominan en regiones específicas o se presentan en grupos étnicos particulares; por ejemplo los alelos mutados W402X, Q70X y P533R responsables de la MPS I son muy comunes en la población caucásica mientras que no se encuentran en las poblaciones de Israel y Japón. Por el contrario, los alelos mutados responsables de la MPS II como el R468W, R468Q, R468L Y R468G han sido reportados en Estados Unidos y Japón.<sup>7,15,16,21,29,30,31</sup>

### ¿QUE PAPEL DESEMPEÑA EL LABORATORIO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MPS?

Las pruebas de laboratorio que son utilizadas en la actualidad para realizar el diagnóstico de estas patologías se pueden dividir en dos grupos: las preliminares que son cualitativas y un segundo grupo conformado por pruebas específicas entre las que encontramos la determinación de la actividad de las enzimas presuntamente comprometidas y las pruebas moleculares de índole genético.

Dentro del primer grupo están las pruebas que se han desarrollado utilizando reactivos que al reaccionar con los GAGs producen un precipitado (Albúmina Ácida y Cloruro de Cetil Piridio -CPC); y aquellas que utilizan la reacción entre los GAGs y un reactivo de color que permiten determinar la presencia de estas moléculas cuando son excretadas en la orina, por ejemplo, el método colorimétrico basado en la reacción de los glucosaminoglicanos con el colorante azul de dimetilmetileno. Sin embargo, estas pruebas por su baja especificidad no permiten discriminar entre los diferentes tipos de GAGs, además de presentar un alto porcentaje de falsos positivos. Aunque se pueden complementar con pruebas sencillas como la cromatografía en capa fina, la electroforesis en gel de agarosa que permiten conocer de manera cualitativa o semicuantitativa los GAGs excretados.

Una vez realizadas estas pruebas y teniendo en cuenta la clínica presentada por el paciente de alto riesgo de sospecha, se procede a realizar las pruebas del segundo grupo que llavarán a un diagnóstico definitivo gracias a la determinación de la actividad enzimática específica que permite saber de que tipo de MPS se trata. Las células

más utilizadas para estos análisis son los leucocitos, los fibroblastos y fluidos corporales como el suero. En el diagnóstico prenatal se utilizan células del líquido amniótico o de la vellosidad coriónica, aunque aún se presentan algunos problemas con la utilización de estas células.

Después de conocer cual es el tipo de MPS, el diagnóstico se completa con la determinación de la mutación correspondiente mediante el estudio del DNA utilizando técnicas de PCR, para lo cual se cuenta en el mercado con los primeros “cebos” específicos y las sondas para casi todos los genes involucrados en estas patologías.<sup>9,11,12,26,32,33,35</sup>

### ¿LAS MPS TIENEN TRATAMIENTO?

En un principio hubo mucha expectativa cuando se demostró que en cultivos celulares la aplicación directa de la enzima daba como resultado la disminución de los GAGs acumulados dentro de ella. Los trabajos científicos realizados en este sentido fueron las bases para el desarrollo de terapias que intentan corregir la deficiencia enzimática en los organismos afectados. En el laboratorio se han desarrollado tres tipos de pruebas aplicadas según sea el caso: terapia enzimática, trasplante de médula ósea y la terapia genética.<sup>5,7,38,39,40,41,43</sup>

La experiencia con el reemplazo enzimático en modelos animales es muy numerosa en el mundo con resultados alentadores que han permitido, por ejemplo, la aplicación de esta técnica en pacientes humanos que sufren de MPS I; en ellos se ha observado que un tratamiento con la enzima recombinante a-L-Iduronidasa tiene como consecuencia una disminución en la hepatoesplenomegalia, disminución de los GAGs excretados en orina, una mejoría evidente en el movimiento de las articulaciones con disminución del dolor articular y aumento en la resistencia al ejercicio. Si estos resultados se mantienen en el tiempo seguramente será una ayuda importante para pacientes que sufran de esta enfermedad, aunque tiene un gran inconveniente, el costo excesivo que hace que los padres responsables del niño afectado no puedan acceder fácilmente al tratamiento.<sup>9,10,38,39</sup>

El trasplante de médula ósea para el tratamiento de estas enfermedades se ha ensayado en las MPS I, II, III y VI con resultados que hasta el momento solo son parcialmente satisfactorios pero que prometen ser una buena alternativa de terapia para estas patologías. Se ha observado que después del tratamiento se reduce la progresión de la enfermedad, y la actividad de la enzima

involucrada aumenta entre un 3 a 10% de la actividad enzimática considerada como normal. Por otra parte se ha observado que algunas características de la enfermedad como las alteraciones óseas y las anomalías oculares y auditivas no han sido corregidas por el tratamiento y aunque en pacientes con MPS I después del tratamiento con trasplante de médula ósea el funcionamiento intelectual se ha mantenido estable no pasa lo mismo para las MPS II y III donde el deterioro mental no se ha logrado controlar.<sup>40,43</sup>

La tercera opción que existe actualmente para el tratamiento de estas enfermedades tiene que ver con la terapia genética. Esta ha avanzado enormemente, desde la construcción de vectores que contienen el gen correspondiente a la enzima deficiente, ensayados en cultivos celulares, pasando por la introducción de células transfectadas con los vectores de expresión en los modelos animales, hasta los tratamientos clínicos en pacientes humanos que sufren estas patologías; hasta el momento se ha utilizado principalmente en el tratamiento de la MPS VII.

Para lograr que el gen llegue al sistema nervioso central se han utilizado, bien los vectores del virus del herpes inoculado a través de la cornea, o el adenovirus inyectado vía intravenosa, modelos que finalmente han dado origen a la expresión de la enzima correspondiente en un número limitado de células del sistema nervioso.

En un futuro no lejano, cuando se alcance un mayor progreso en la fabricación de los vectores, la terapia génica se constituirá en la principal forma de tratamiento de estas enfermedades que aunque individualmente raras constituyen un grupo numeroso de patologías que en la actualidad y en nuestro medio principalmente, mantienen su curso incapacitante y devastador para quien las padece, y un alto costo económico y social para la familia comprometida.

Sin embargo debe aclararse que este último tipo de tratamiento tiene una mayor probabilidad de éxito si es iniciado en los primeros días después del nacimiento; es decir debe ser aplicado en niños a los cuales se les haya hecho un diagnóstico prenatal de mucopolisacaridosis.<sup>5,7,16,44-46</sup>

Existen otros tratamientos que se aplican para que el paciente tenga una mejor calidad de vida ya que hasta el momento no se ha encontrado la cura definitiva para este tipo de enfermedades, estos tratamientos son:

- Terapia con glucocorticoides y adrenocorticotropina (ACTH) la cual pretende disminuir la síntesis de los mucopolisacáridos ácidos.
- Terapias con altas dosis de vitamina A la que se aplica en un esfuerzo por incrementar la excreción de los mucopolisacáridos, aunque se ha comprobado que la respuesta a esta terapia es muy variada.
- Terapia con la enzima Lidasa que es una hialuronidasa que digiere los mucopolisacáridos y así tratar de evitar la acumulación de estas moléculas en los tejidos.
- Por último, algunos pacientes que sufren de estas enfermedades presentan hipotiroidismo asociado y casi todos presentan deficiencia en el crecimiento; en esos casos, debe darse el suplemento hormonal correspondiente.<sup>3,26</sup>

## REFERENCIAS

1. Mathews C y Van Hold K. Polisacáridos. Segunda edición. Madrid. Mc. Graw- Hill/ Interamericana de España, 1998:329-348
2. McCleary B y Matheson N. Enzymatic analysis of Polisaccharide Estructures. Adv Carbohydr Chem Biochem, 1986;44:147-276
3. Neufeld E, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En Scriver C, Beaudet A, Sly W. The Metabolic Basis of Inherited Disease. Eighth edition. New York. Mc Graw- Hill, 2001 Chapter 136
4. Murray R, Mayes P. et al. Bioquímica de Harper. 15ª edición. Manual Moderno. México, D.F. 2001;802-809
5. Vogler C, Galvin N, LEVY B. et al Transgene produces massive over expression of human  $\beta$ -glucuronidase in mice, lysosomal storage of enzyme, and strain-dependent tumors. PNAS, 2003;100(5):2669-2673
6. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Adv. Pediatr. 1996;33:269
7. Parker K, Melniczek J. Therapeutic neonatal hepatic gene therapy in mucopolysaccharidoses VII dogs. PNAS, 2002;99(2):13102-13107
8. Baloghova J. Mucopolysaccharidoses Types I-VII. E. Medicine, 2003;may 12:1-12
9. Chamoles N, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-Like phenotype: Enzymatic Diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clinical Chemistry, 2001;47:12,2098-2102
10. Scott HS, Anson DS, Orsborn AM, Nelson PV, Clements PR, Morris CP, Hopwood JJ. Human alfa-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. Proc. Natl. Acad Sci. USA 88, 9695, 1991

11. Myerowitz R, Neufeld EF. Maturation of alpha-L-iduronidase in cultured human fibroblasts. *J. Biol Chem.* 1981;256:3044
12. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The Clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet*, 1985;20:471
13. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH ( Hurler syndrome). *Acta Paediatr*, 1995;84: 337
14. Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM. A clinical and genetic study of Hunter syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J Med Genet*, 1982;19:408
15. Hobolth N, Pedersen C. Six cases of a mild form of Hunter syndrome in five generations. Three affected males with progeny. *Clin Genet*, 1978;20:121
16. Kazuhiro O. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidosis I and IIIB. *PNAS*, 2003;100(4):1902-1907
17. Tylki-Szymanska A, Metera M. Precocious puberty in three boys with Sanfilippo A (mucopolysaccharidosis III A). *J Pediatr Endocrinol Metab*, 1995;8:291
18. Di Natale P. Sanfilippo B disease: A re-examination of a sibship after 12 years. *J Inher Metab Dis*, 1991;14:23
19. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IV A ( Morquio syndrome): A clinical review. *J Inher Metab Dis*, 1996;19:357
20. Beck M, Glossl J, Grubisic A, Spranger J. Heterogeneity of Morquio disease. *Clin Genet*, 1986;29:325
21. Sly W. Active site mutant transgene confers tolerance to human b- glucuronidase without affecting the phenotype of MPS VII mice. *PNAS*, 2001;98(5):2205-2210
22. Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr*, 1992;120:269
23. Sewell AC, Gehler J, Mittermaier G, Meyer E. Mucopolysaccharidosis type VII ( beta-glucuronidase deficiency ): A report of a new case and a survey of those in the literature. *Clin Genet*, 1982;21:366
24. Stangenberg M, Lingman G, Roberts G, Ozand P. Mucopolysaccharidosis VII as cause of fetal hydrops in early pregnancy. *Am J Med Genet* 44: 142,1992.
25. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, Sims KB, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med*, 1996;335:1029
26. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*, 1995;72:263
27. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*, 1997;101:355
28. Schaap T, Bach G. Incidence of mucopolysaccharidosis in Israel: is Hunter disease a "Jewish disease"? *Hum Genet*, 1980;56:221
29. Gort L, Chabas A, Coll MJ. Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type I patients: High prevalence of the W402X mutation. *Hum Mutat* 11: 332, 1998.
30. Sukegawa K, Tomatsu S, Fukao T, Iwata H, Song XQ, Yamada Y, Fukuda S, et al. Mucopolysaccharidosis type II ( Hunter disease ): Identification and characterization of eight point mutations in the iduronate-2-sulfatase gene in Japanese patients. *Hum Mutat*, 1995;6:136
31. Whitley CB, Anderson RA, Aronovich EL, Crotty PL, Anyane-Yeboah K, Russo D, Warburton D. Caveat to genotype-phenotype correlation in mucopolysaccharidosis type II: Discordant clinical severity of R468W and R468Q mutations of the iduronate-2-sulfatase gene. *Hum Mutat*, 1993;2:235
32. Pennock CA. A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *J Clin Pathol*, 1976;29:111
33. Piraud M, Boyer S, Mathieu M, Maire I. Diagnosis of mucopolysaccharidosis in a clinically selected population by urinary glycosaminoglycan analysis: A study of 2000 urine samples. *Clin Chim Acta*, 1993;221:171
34. Karpova EA, Voznyi Ya V, Keulemans JL, Hoogeveen AT, Winchester B, Tsvetkova IV, van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS III A). *J Inher Metab Dis*, 1996;19:278
35. Wenger DA, Williams C. Screening for lysosomal disorders. In: Hommes Fa, ed. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics, a laboratory manual*. New York: Wiley- Liss, 1991;587-617
36. Fairbairn LJ, Lashford LS, Spooncer E, McDermott Rh, Lebens G, Arrand JE. et al. Long - term in vitro correction of a-L- iduronidase deficiency (Hurler Syndrome) in human bone marrow. *Proc. Natl. Acad Sci USA* 1996;93:2025-2030
37. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter syndromes. II. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1969;64:360

38. Sands MS, Vogler C, Kyle JW, Grubb JH, Levy B, Galvin N, Sly WS. et al. Enzyme replacement therapy for murine mucopolysaccharidoses type VII. *J Clin Invest* 1994;93:2324
39. Shull RM, Kakkis ED, McEntee MF, Kania SA, Jonas AJ, Neufeld EF: Enzyme replacement in a canine model of hurler syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12937
40. Hobbs JR, Hugh- Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, James DC. et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone-marrow transplantation. *Lancet* 1981;2:709
41. Gasper PW, Thrall MA, Wenger DA, Macy DW, Ham L, Dornsife RE, McBiles K, et al. Correction of feline arylsulphatase B deficiency (mucopolysaccharidoses VI) by bone marrow transplantation. *Nature* 1984;312:467
42. Krivit W, Peters C, Shapiro EG: Bone marrow transplantation as effective treatment of central nervous system disease in globoid cell leukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, mannosidosis, fucosidosis, aspartylglucosaminuria, hurler, maroteaux-lamy, and Sly syndromes and Gaucher disease type III. *Curr Opin Neurol*, 1999;12:167-76
43. Krivit W, Pierpont ME, Ayaz K, Tsai M, Ramsay NK, Kersey JH, Weisdorf S, et al. Bone- marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidoses type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med* 1984;311:1606
44. Fillat C, Simonaro CM, Yeyati PL, Abkowitz JL, Haskins ME, Schuchman EH: Arylsulfatase B activities and glycosaminoglycan levels in retrovirally transduced mucopolysaccharidoses type VI cells. Prospects for gene therapy. *J Clin Invest* 98: 497, 1996.
45. Ohashi T, Watabe K, Uehara K, Sly WS, Vogler C, Eto Y. Adenovirus-mediated gene transfer and expression of human beta-glucuronidase gene in the liver, spleen, and central nervous system in mucopolisaccharidoses type VII mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1287
46. Verma IM, Simia N. Gene therapy – Promises, problems and prospects (News). *Nature* 1997;389:239