



EXPERIENCIA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS EN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA

CLINICAL AND BIOCHEMICAL EXPERIENCE OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS IN CARTAGENA DE INDIAS, COLOMBIA

Alvear-Sedan Ciro César¹
Barboza-Ubarnes Miriam²
Grijalba-Romero Miguel Ángel³

Correspondencia: cicealse@yahoo.es

Recibido para evaluación: octubre – 2 – 2012. Aceptado para publicación: febrero – 18 – 2013.

RESUMEN

Introducción: las mucopolisacaridosis, conocidas como MPS, son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias, causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de ciertas enzimas lisosomales necesarias para el procesamiento de moléculas llamadas glicosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos. Cuando el proceso de degradación de los GAGs se encuentra alterado, se produce un depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados, lo que conlleva a las manifestaciones clínicas de las MPS.

Casos clínicos: se presentan cinco casos de MPS. Corresponden a cinco pacientes naturales, residentes y procedentes de la ciudad de Cartagena, entre los 4.5 y 12 años de edad. Dos de ellos de sexo femenino y tres de sexo masculino. No existía consanguinidad entre sus progenitores, ni antecedentes familiares de importancia. Dos pacientes cursaron con retraso en su desarrollo psicomotor. Dos tuvieron antecedentes de problemas respiratorios tipo adenoiditis y neumonía. En el exámen físico se encontró fascies burdas en todos ellos. Dos con dolicocefalia, uno con turricefalia y otro con asimetría craneal. Solo en un paciente se evidenció opacidad corneal, todos tuvieron cuello corto y manos anchas. Un paciente tuvo hepatomegalia, dos con escoliosis y uno cifosis.

Conclusiones: el diagnóstico precoz de las MPS sigue siendo un reto para el médico clínico. El reconocimiento temprano de los síntomas es necesario. Ya se dispone de algunas terapias de reemplazo enzimático, para prevenir o mitigar la morbimortalidad.

Rev.cienc.biomed. 2013;4(1):152-158

PALABRAS CLAVES

Enfermedades Metabólicas; Mucopolisacaridosis; Diagnóstico precoz; Terapia enzimática.

SUMMARY

Introduction: mucopolysaccharidoses known as MPS are a group of hereditary metabolic diseases, caused by the absence or bad functioning of certain lysosomal

¹ Químico farmacéutico. Magíster en BioquímicaClínica. Profesor Titular Departamento de Ciencias Básicas. Laboratorio de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Médico. Pediatra. Especialista en Neurología Pediátrica. Docente de la sección de Neuropediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

³ Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

enzymes necessary for the processing of molecules called glycosaminoglycans (GAGs) or mucopolysaccharidos. When the deterioration process of GAGs is altered, a progressive intralysosomal store of the insufficiently catabolized substrates is produced, which entails to the clinical manifestations of MPS.

Clinical cases: Five cases of MPS are presented. They correspond to five patients who are natural, resident and proceeding from Cartagena, between 4.5 and 12 years of age. Two of them were women and three of them were men. There were not nor consanguinity between their parents, neither important family histories. Two patients had retard in their psychomotor development. Two had history of respiratory problems such as adenoiditis and pneumonia. In the physical exam, all of them had coarse facies. Two had dolichocephaly, one had turriccephaly and other had cranial asymmetry. Only one patient showed corneal opacity, all patients had short neck and broad hands. Two patient presented hepatomegaly, two presented scoliosis and one presented kyphosis.

Conclusions: Early diagnosis of MPS continues being a challenge for the clinical doctor. The early recognition of symptoms is necessary. Some enzymatic replacement therapies already exist to prevent or to mitigate the morbimortality. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(1):152-158**

KEYWORDS

Metabolic Diseases; Mucopolysaccharidoses; Early diagnosis; Enzyme Therapy.

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridos, conocidas como MPS, son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias, causadas por la ausencia o el mal funcionamiento de ciertas enzimas lisosomales necesarias para el procesamiento de moléculas llamadas glicosaminoglicanos (GAGs) o mucopolisacáridos (1).

Los GAGs están constituidos por cadenas de disacáridos, que se repiten en forma secuencial y que se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos últimos forman parte de la matriz extracelular de la mayor parte de los tejidos, lo que se refleja en el carácter multisistémico de las MPS (1,2).

Los glicosaminoglicanos se degradan en los lisosomas por diferentes vías catabólicas para los diversos tipos, que comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. Este proceso de degradación se encuentra alterado en las MPS, produciéndose un depósito intralysosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados. Esta acumulación conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de los glicosaminoglicanos hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina. Esto permite la identificación de los pacientes afectados a través del análisis del patrón de glicosaminoglicanos urinarios (1).

La herencia de las MPS es autosómica recesiva, con excepción de la enfermedad de Hunter (MPS II), que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X (2).

La prevalencia de la mucopolisacaridos a nivel mundial ha sido difícil de estimar, debido a que no existe un tamizaje neonatal específico para esta afección, además de ser escasos los estudios epidemiológicos. En Estados Unidos la prevalencia es desconocida, en Australia se ha determinado en 1/22.500 nacidos vivos (2). En Colombia, por los estudios realizados por Barrera, se estima que la prevalencia es de 1/100.000 nacidos (3). Su rareza y heterogeneidad, hacen que sea difícil su reconocimiento en etapas tempranas, por lo anterior, su diagnóstico continúa siendo un reto para los clínicos.

Los síntomas de MPS a menudo se presentan de manera sutil. La mayoría de los niños afectados por este desorden genético, parecen normales al nacimiento y solo en la infancia o niñez comienzan a detectarse síntomas. La única excepción es la de hidrops fetal, muy común de la MPS VII. Actualmente existe tratamiento para algunos subtipos de la enfermedad, mediante el reemplazo de la enzima deficiente, con lo cual se puede mitigar en gran medida su impacto, si se diagnostica tempranamente (2,4).

Los diferentes tipos de mucopolisacaridos comparten una variedad de síntomas clínicos,

debido a que el almacenamiento de los GAGs produce cambios morfológicos y funcionales que comprometen muchos tejidos y órganos, además de la proliferación masiva de fibras elásticas y colágeno. La sintomatología clínica se presenta en grados variables, encontrándose: fascies grotescas, organomegalias, defectos neurosensoriales, compromiso respiratorio, limitación de las articulaciones, hernias inguinales, entre otros (2,4).

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso N° 1. Paciente de 4 años seis meses, sexo masculino, producto del primer embarazo a término, llevado a consulta por retardo en el desarrollo del lenguaje e hiperactividad. En el examen físico se encontró talla de 90 cm, dolicocefalia, fascies burdas, hipertelorismo, macroglosia, manos anchas y cuello corto, torpeza motriz. Por sospecha de MPS, se practica prueba de albúmina ácida y cloruro de cetilpiridinio en orina resultando positivas. Se ordenó determinación de actividad enzimática de alfa L-Iduronidasa en muestra de sangre sobre papel de filtro, pues era la única disponible en ese momento, la cual demostró valores normales. No se realizó electroforesis de GAGs.

Caso N° 2. Paciente de 6 años de edad, de sexo femenino, producto de embarazo a término, parto vaginal, presentación de pie, la niña tuvo fracturas en brazo y pierna derecha. A la edad de 6 meses, se detectó aumento del perímetro cefálico, diagnosticándose hidrocefalia obstructiva por lo cual se colocó derivación ventrículo peritoneal. Su desarrollo pondoestatural ha sido muy lento. La madre niega antecedentes familiares y consanguinidad entre los progenitores. Al examen físico talla de 68 cm, baja para su edad; se observa fascies burdas, asimetría craneal, exoftalmos, macroglosia, cuello corto, manos anchas, escoliosis severa. La Rx de columna mostró displasia ósea, deformidades costales y del fémur derecho. Se practica prueba de albúmina ácida y cloruro de cetilpiridinio que resultaron positivas. La electroforesis de GAGs en orina reportó aumento en la excreción de queratán sulfato. No se midió actividad enzimática.

Caso N° 3. Paciente femenino de 9 años de edad, producto de embarazo de 28

semanas, debido a ruptura prematura de membranas, quien al nacimiento ameritó uso de incubadora, con posterior evolución normal. Los síntomas y signos se inician a la edad de 18 meses, con respiración bucal, se le diagnosticó hiperplasia de adenoides, por lo cual se le practicó resección de las mismas, posteriormente la madre nota cambios en el fenotipo de la niña, por lo cual consulta nuevamente. Niega consanguinidad entre los progenitores. Al examen físico se observa dolicocefalia, talla de 86 cm, fascies burdas, hipertelorismo, opacidad corneal, dientes distorsionados, macroglosia, cuello corto, cifosis torácica, manos anchas y talla baja. Se practicó resonancia magnética de cerebro y unión cráneo cervical, que mostró hipoplasia de odontoides e hipertrofia de ligamentos adyacentes, lo cual disminuye el diámetro de la medula. Tejido adenoideo aumentado. La electroforesis de glicosaminoglicanos en orina reporta excreción aumentada de condroitín sulfato. La prueba de actividad enzimática para alfa L-Iduronidasa recogida sobre papel filtro, reporta niveles normales. A la edad de 12 años la niña fallece en franca insuficiencia respiratoria.

Caso N° 4. Paciente masculino de 11 años de edad, producto de embarazo a término, el cual presentó amenaza de aborto durante su curso. Nace por cesárea, neonato meconiado, hipotónico, con hipoglucemia. Cursó con retraso psicomotor y de lenguaje, e infecciones respiratorias a repetición. A los 6 años presenta crisis tónicoclónicas generalizadas, recibiendo tratamiento antiepiléptico por 3 años. Refiere además dolor óseo en manos y pies, dificultad para aprender. Al examen físico presenta turricefalia, fascies ligeramente burdas, hipertelorismo, macroglosia, prognatismo, cuello corto, escoliosis y manos anchas. Se realiza prueba de albúmina ácida y cloruro de cetilpiridinio que resultan positivas. La electroforesis mostró aumento en la excreción de queratán y condroitín sulfato en orina. No se realiza prueba de actividad enzimática en sangre por razones económicas.

Caso N° 5. Paciente masculino de 12 años de edad, producto de embarazo a término, cursó con infección de vías urinarias. Cesárea programada, neonato normal. Su desarrollo psicomotor fue dentro de parámetros

normales, pero presentó retardo en el desarrollo del lenguaje. A los 3 años de edad es llevado a consulta pediátrica, porque presenta dificultades para aprender, por lo cual, se recomienda educación especial, sin lograr resultados positivos. La madre niega antecedentes familiares y consanguinidad entre los progenitores del paciente. Actualmente asiste a colegio de educación especial por déficit cognitivo. Al examen físico se encuentran

fascies burdas, hipertelorismo, macroglosia, cuello corto, manos anchas y talla baja. Se realiza prueba de albúmina ácida y cloruro de cetilpiridinio que resultan positivas. No se realizan estudios complementarios por falta de disponibilidad económica.

Las Tablas N° 1,2,3 presentan las características clínicas, imagenológicas y pruebas bioquímicas de los casos presentados.

TABLA N° 1. CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES					
CASO	1	2	3	4	5
Edad (años)	4	6	9	11	12
Género	M	F	F	M	M
Procedencia	Cartagena	Cartagena	Cartagena	Cartagena	Cartagena
Consanguinidad	No	No	No	No	No
Antecedente familiar	No	No	No	No	No
Embarazo	Término	Término	Siete meses	Término	Término
Complicaciones embarazo	No	No	Ruptura prematura de membranas	Sangrado	Infección
Complicaciones neonatales	Ninguna	Fractura de hombro y brazo derecho	Propias de la prematuridad. Manejo en Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal	Hipoglucemia	Ninguna
Inicio de síntomas	2 años	6 meses	18 meses	6 años	3 años
Retraso psicomotor	No	Si	No	Si	No
Crisis tónico-clónicas generalizadas	No	No	No	Si	No

TABLA N° 2. HALLAZGOS CLÍNICOS E IMAGENOLÓGICOS					
CASO	1	2	3	4	5
Retardo mental	No	Si	No	Si	Si
Fascies	Burdas	Burdas	Burdas	Burdas	Burdas
Cabeza	Dolicocefalia	Asimetría facial	Dolicocefalia	Turricéfalia	Normal
Ojos	Normal	Normal	Opacidad corneal	Normal	Normal
Macroglosia	Si	Si	Si	Si	Si
Cuello	Corto	Corto	Corto	Corto	Corto
Síntomas respiratorios	No	No	Respiración bucal	Neumonía y amigdalitis recurrentes	No
Megalias	No	No	Hepatomegalia	No	No
Manos	Anchas	Anchas	Anchas	Anchas	Anchas
Alteraciones óseas	No	Escoliosis	Cifosis	Escoliosis	No
Hidrocefalia	No	Si	No	No	No
Hipoplasia del odontoides	No	No	Si	No	No

**TABLA N° 3.
PRUEBAS BIOQUÍMICAS REALIZADAS**

CASO	1	2	3	4	5
Albúmina ácida	+	+	+	+	+
Cloruro de cetilpiridinio	+	+	+	+	+
Actividad enzimática	Alfa-L-Iduronidasa	No	Alfa-L-Iduronidasa	No	No
Electroforesis de GAGs	No	Queratán sulfato	Condroitin sulfato	Queratán sulfato y Condroitin sulfato	No

DISCUSIÓN

Se estima que las MPS tienen una prevalencia en Colombia de 1/ 100.000 nacidos vivos. El síndrome de Sanfilippo, la más común de las mucopolisacaridoses (MPS) a nivel mundial, parece no ser tan frecuente en Colombia (1/24.000 aproximadamente). En cambio el síndrome de Morquio, uno de los menos frecuentes (1/300.000), parece ser la más prevalente de las mucopolisacaridoses en este país (3).

La mayoría de las MPS se heredan en forma autosómica recesiva, con excepción de la MPS II, la cual tiene una herencia ligada al cromosoma X (2). Se encuentra entonces que estos trastornos afectan ambos sexos, tres de nuestros pacientes fueron masculinos y dos del sexo femenino. Todos los pacientes son procedentes y residentes en la ciudad de Cartagena, Colombia, lo que permite deducir el impacto de las MPS en esta ciudad.

En los pacientes con MPS grave, los síntomas se evidencian poco después del nacimiento y el diagnóstico se establece frecuentemente entre los 4 y 18 meses de edad con un promedio de 9 meses (2). Generalmente en las MPS, los hitos de desarrollo se detienen a partir de los 6 meses de edad, se evidencian a los 2 años y luego se mantiene estable durante varios años, antes de ocurrir el deterioro total. Los síntomas del sistema nervioso central son consecuencia de mecanismos complejos, por acumulación lisosomal de GAGs en las neuronas y en la microglía; se cree también que la acumulación de glicoesfingolípidos juega un papel importante en la atrofia de la sustancia blanca y gris (2,4,5).

Otros síntomas que presentan estos pacientes como neuropatías periféricas, disminución de la agudeza visual y auditiva, apnea

del sueño y macroglosia, pueden interferir en el aprendizaje y la comunicación. La funcionalidad de estos niños puede ser adecuada hasta los 2-4 años de edad, presentándose posteriormente retardo mental en algunos tipos, como en la MPS I.

La sospecha clínica es un verdadero desafío debido a la heterogeneidad, espectro de anomalías y manifestaciones diversas de la enfermedad. En las series reportadas, se informa que la mayoría de los padres afirman que lo único que los motivó a llevar a consulta a sus hijos, fue algún detalle físico que los diferenciaba del resto de niños a esa edad y otros eran inconscientes de cualquier anomalía significativa hasta el diagnóstico, debido a que muchos de ellos evolucionan aparentemente como cualquier otro niño (2).

Existe una amplia forma de alteraciones, además del desarrollo cognitivo y motor, disminución de la agudeza visual, opacidad de la córnea, glaucoma, organomegalias, papiledema crónico con atrofia óptica, degeneración pigmentaria de la retina, pérdida progresiva de la audición, hidrocefalia comunicante, mielopatía cervical, disostosis múltiple, compromiso de los arcos de movimiento de las articulaciones, fascias burdas, labios gruesos, dientes distorsionados, cuello corto, anomalías cardiorrespiratorias, infecciones recurrentes de las vías respiratorias, abdomen prominente por hepatoesplenomegalia, hernias inguinales o umbilicales, talla baja, entre otros (2,5). La heterogeneidad y variabilidad de los síntomas en las MPS es debida a la acumulación de los GAGs en los tejidos y órganos, lo cual produce hipertrofia y fibrosis de estos. Hay síntomas de alarma que pueden ayudar al diagnóstico precoz como hernia umbilical, infecciones respiratorias repetidas, opacidad corneal, hidrocefalia, entre otros (2).

Los pacientes con MPS pueden presentar manifestaciones somáticas sutiles, pero marcada implicación del sistema nervioso central, como retraso mental severo, hiperactividad y alteraciones del comportamiento. Algunos pacientes con MPS, con enfermedad somática severa, pueden dar la impresión de estar más comprometidos neurológicamente de lo que están en realidad, debido al lenguaje anormal por la audición comprometida, macroglosia y capacidad disminuida para realizar pruebas manuales, secundarias a las restricciones comunes, a la visión pobre y a la dificultad respiratoria (2).

Ante la sospecha clínica de MPS, se debe realizar pruebas cualitativas para detectar GAGs en orina, dado que la excreción urinaria de ellos está aumentada. Estas pruebas se realizan en muestras de orina fraccionadas, se toman ocho muestras diferentes, porque los niveles de GAGs pueden ser normales en algunos momentos del día. Son pruebas de tamizaje útiles para confirmar sospecha de MPS, pero no dan un diagnóstico definitivo. Se debe ser cuidadoso en la interpretación de ellas, porque los valores de GAGs pueden ser normales en estadios tempranos de la enfermedad o en las MPS leves. Además, con la edad disminuyen la cantidad de GAGs excretados y los niveles de referencia en adultos no están disponibles en todos los laboratorios (4,5). Es importante tener en

cuenta que algunas sustancias pueden dar falsos positivos, la falta de experiencia en la ejecución y la interpretación también puede dar lugar a resultados incorrectos. Estas pruebas también permiten evaluar la eficacia del tratamiento de remplazo enzimático, cuando éste se encuentra disponible (Tabla N° 4), ya que, los GAGs disminuyen en la orina si hay respuesta al tratamiento (4-7).

Es importante la electroforesis de GAGs, con lo que se buscaba analizar el tipo de GAGs excretados en orina. Condrotin sulfato y queratán sulfato, son indicativos de la enfermedad de Morquio o MPS IV (8).

Hay siete tipos de MPS reconocidos actualmente, con diferentes subtipos descritos. Las MPS tienen bases genéticas diferentes, aunque comparten muchos síntomas y signos por la fisiopatología de estas entidades. Dependiendo del tipo de GAGs excretado se puede sospechar el tipo de MPS y así decidir la actividad enzimática a determinar (1,2,4,9).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática la cual puede estar nula o disminuida. En dos pacientes se pudo determinar la actividad de la alfa L-Iduronidasa, dando niveles normales, descartándose entonces MPS I. Además en el paciente N° 3 el GAGs excretado fue Condrotin sulfato y el fenotipo correspondía a enferme-

**TABLA N° 4.
TIPOS Y SUBTIPOS DE MPS**

DESIGNACIÓN	EPÓNIMO (ENFERMEDAD)	GAGs ACUMULADO	ENZIMA DEFECTUOSA	TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO
MPS I (Grave)	HURLER	DS-HS	α -L-Iduronidasa	Si
MPS I (Intermedio)	SHEIE	DS-HS	α -L-Iduronidasa	Si
MPS I (Leve)	HURLER-SHEIE	DS-HS	α -L-Iduronidasa	Si
MPS II	HUNTER GRAVE	DS-HS	Iduronato-L-sulfatasa	Si
MPS II	INTERMEDIO	DS-HS	Iduronato-L-sulfatasa	Si
MPS III A	SANFILIPPO A	HS	Heparán-N-sulfatasa	No
MPS III B	SANFILIPPO B	HS	α -N-Ac-glucosaminidasa	No
MPS III C	SANFILIPPO C	HS	AcCoA: α -glucosamina-acetiltransferasa	No
MPS III D	SANFILIPPO D	HS	N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa	No
MPS IV A	MORQUIO A	QS-CS	Galactosa-6-sulfatasa	En ensayo
MPS IV B	MORQUIO B	QS	β -galactosidasa	En ensayo
MPS VI	MAROTEAUX-LAMY	DS	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	Si
MPS VII	SLY	DS-HS	β -glucuronidasa	En ensayo
MPS IX		Ácido hialurónico	Hialuronidasa	No

dad de Morquio. La determinación de la actividad enzimática se realizó con gotas de sangre recogidas en papel de filtro. Hay reportes positivos de esta técnica sobre todo para tamizajes masivos de poblaciones de riesgo (5).

La determinación de las mutaciones es importante para predecir el fenotipo y establecer el pronóstico e identificar los portadores en familias afectadas (2,5).

Como todos los desórdenes de almacenamiento lisosomal, las MPS se manejan mejor de una manera multidisciplinaria, con cuidado coordinado por un médico con experiencia en este tipo de trastornos. La terapia de apoyo puede mejorar la calidad de vida para muchos pacientes y sus familias (2,10). Por otra parte la terapia de sustitución enzimática ya se encuentra al alcance, con lo que se podrían evitar que se presenten alteraciones progresivas e irreversibles.

El trasplante hematopoyético de células madre (HSCT) usando médula ósea o sangre de cordón umbilical, aunque no sea un procedimiento curativo o libre de riesgos, puede mejorar sumamente el resultado para los pacientes seleccionados, típicamente afectados por la forma severa de MPS I, II y VI (4).

En las MPS está disminuida la capacidad pulmonar, manifestándose como una anomalía de tipo restrictivo. Además, el diafragma disminuye las incursiones por la hepatomegalia, sumándose a esto las deformidades espinales y una caja torácica pequeña, como

sucedió, en el caso mencionado con anterioridad. Hay hiperventilación, infecciones y deterioro del recambio gaseoso, apnea o hipopnea, lo cual podría provocar hipertensión pulmonar (5).

CONCLUSIÓN

Este tipo de enfermedades neurometabólicas de depósito es de difícil diagnóstico, el cual, por lo general se realiza tardíamente; pero es importante sensibilizar a los clínicos que a pesar de las dificultades, es trascendental detectar esta patología en estadios iniciales para intervenirla tempranamente y prevenir secuelas de carácter irreversible. Es importante la integración de médicos clínicos y especialistas en bioquímica, para la adecuada interpretación de los resultados. Algunos pacientes se podrían beneficiar de la terapia de sustitución enzimática, con disminución del impacto de la enfermedad en la salud de los pacientes y su familia, mejorando la calidad de vida y expectativa de años vividos.

El tratamiento debe ser multidisciplinario, pues sus presentaciones clínicas son diversas y comprometen muchos órganos y sistemas.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Costos hospitalarios, estudios de laboratorio, valoraciones por imágenes, insumos clínicos y honorarios profesionales fueron cubiertos dentro del proceso asistencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvear C. Bioquímica humana: de las bases a la clínica. Cartagena: Editorial Universitaria de Cartagena; 2007. p. 583-585.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004; 144(5 Suppl):S27-34.
3. Barrera LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Revista Academia Colombiana de Ciencias.* 2009; 33(128):377-394.
4. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En Scriver CR, Beaudet, AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW y Vogelstein B. (eds.), *Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease.* San Francisco: MacGraw-Hill; 2001; pp 3421-3452.
5. Wrait JE. The first 5 years of clinical experience with Laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert OpinPharmacother.* 2005;6:489-50.
6. Gutiérrez-Solana L.G. Avances en el tratamiento en las enfermedades lisosomales en la infancia. *Rev. Neurol.* 2006; 43(Supl 1): S137-144.
7. Pastores GM., Barnett NI. Current and emerging therapies for the lysosomal storage disorders. *Expert. Opin. Emerg. Drug.* 2005; 10: 891-902.
8. Lankester B., Whitehouse M., Gargan M. Morquio syndrome. *Curr. Orthopaedics.* 2006; 20:128-131.
9. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2004; 27: 385-410.
10. Giugliani R., Harmatz P., Wraith J. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007;120(2):405-418.