



*Asesorías y Tutorías para la Investigación Científica en la Educación Puig-Salabarría S.C.
José María Pino Suárez 400-2 esq a Lerdo de Tejada. Toluca, Estado de México. 7223898475*

RFC: ATI120618V12

Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores.

<http://www.dilemascontemporaneoseduccionpoliticayvalores.com/>

Año: X Número:1 Artículo no.:124 Período: 1ro de septiembre al 31 de diciembre del 2022.

TÍTULO: Contenidos curriculares sobre el síndrome de Morquio. Mucopolisacaridosis tipo IV.

AUTORES:

1. Máster. Juan Alberto Viteri Rodríguez.
2. Est. María José Guzmán Chango.
3. Est. Josué Sebastián Chasi Benavides.

RESUMEN: El objetivo del artículo es destacar contenidos curriculares sobre el tratamiento del elosulfasa alfa, que es el único disponible para la variante A, reemplazando la carencia de la enzima, pero para la variante B no se dispone, a pesar de las descripciones de la clínica. El Síndrome de Morquio es una enfermedad autosómica recesiva que forma parte del grupo de enfermedades raras de depósito lisosomal, y su cuadro clínico podría variar desde un fenotipo grave a una forma atenuada; esto se deben a la mutación del gen N-acetil-galactosamina-6-sulfato sulfatasa en la variante A, resultante del déficit del catabolismo del queratán y condroitín sulfato, y por la mutación de la beta-galactosidasa, resultante de la alteración en el metabolismo del queratán sulfato.

PALABRAS CLAVES: Síndrome de Morquio, gen N-acetil-galactosamina-6-sulfato, elosulfasa alfa, queratán y condroitín sulfato.

TITLE: Curriculum content on Morquio syndrome. Mucopolysaccharidosis type IV.

AUTHORS:

1. Master. Juan Alberto Viteri Rodríguez.
2. Stud. María José Guzmán Chango.
3. Stud. Josué Sebastián Chasi Benavides.

ABSTRACT: The objective of this article is to highlight curricular contents on the treatment of elosulfase alfa, which is the only one available for variant A, replacing the lack of the enzyme, but for variant B it is not available, despite clinical descriptions. Morquio Syndrome is an autosomal recessive disease that is part of the group of rare lysosomal storage diseases, and its clinical picture could vary from a severe phenotype to an attenuated form; this is due to the mutation of the N-acetyl-galactosamine-6-sulfate sulfatase gene in variant A, resulting from the deficiency of keratan and chondroitin sulfate catabolism, and by the mutation of beta-galactosidase, resulting from the alteration in the keratan sulfate metabolism.

KEY WORDS: Morquio syndrome, N-acetyl-galactosamine-6-sulfate gene, elosulfase alfa, keratan and chondroitin sulfate.

INTRODUCCIÓN.

Las enfermedades hereditarias constituyen un conjunto de condiciones específicas que tienen la capacidad de transmitir y manifestarse clínicamente por acción genética; muchas de estas pueden que tengan una escasa presentación, aun así, existen muchas condiciones que son bastante frecuentes, tales como la fibrosis quística, hemofilia, atrofia muscular, anemia falciforme, enfermedad de Huntington, síndrome de Marfan, entre otras; por su parte, las mucopolisacaridosis (MPS) tienen una frecuencia variable; sin embargo, el Síndrome de Morquio (SM) resalta al ser una que presenta una baja frecuencia (Bergel, 2017); (Crespo et al, 2020); (Gómez et al, 2017).

Las MPS componen un grupo de enfermedades de depósito lisosomal, en las cuales se produce una alteración enzimática del catabolismo de los glucosaminoglicanos (GAG), son monogénicas y con un compromiso multisistémico, que en su mayoría son de herencia autosómica recesiva, a excepción de la MPS II, y se caracterizan por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los GAG, encargados del soporte estructural de los tejidos (Betancourt et al, 2019); (González et al, 2017); (Stapper & Solano, 2022). Como en la mayoría de las MPS, no se observa sintomatología en el neonato, y se comienza a sospechar de estos trastornos entre el primero y el tercer año de vida, no siendo hasta los 5 años de media cuando se tiene la confirmación del diagnóstico (Ruíz et al, 2020).

Según el GAG acumulado en los lisosomas celulares por el déficit de la enzima correspondiente, actualmente se describen 11 subtipos de MPS, con fenotipos variables, diferentes formas de progresión y severidad, y aun en pacientes con el mismo subtipo, hay grandes diferencias en gravedad por el distinto nivel de enzima residual (Zuccaro, 2020).

El SM es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que puede variar desde un fenotipo grave a una forma atenuada al metabolismo de los glúcidos, lo que genera la incapacidad para romper los enlaces de las cadenas largas de GAG, provocando la acumulación de mucopolisacáridos, que son largas cadenas de azúcares complejos que aportan a la formación de huesos, cartílagos, tendones y otros tejidos, en distintos tejidos del cuerpo humano (Crespo et al, 2020). Su prevalencia es baja, por lo que se le denomina una enfermedad rara, su frecuencia a nivel mundial es de 1/200000 nacimientos (Ortiz-Quiroga et al, 2018).

Descrita por primera vez en 1929, por el pediatra uruguayo Luis Morquio, quien estudio el caso de una familia con 4 hijos que compartían características similares, establecimiento así el cuadro clínico de la patología. El mismo año, el radiólogo inglés James Frederick Brailsford describe el mismo cuadro; razón por la cual, en algunas bibliografías se lo menciona como síndrome de Morquio-Brailsford (Crespo et al, 2020); (López et al, 2018). El cuadro clínico descrito en ese

momento incluía frente prominente, cuello corto, pectus carinatum, ensanchamiento de la caja torácica, articulaciones hipermóviles, genu valgum y pie plano (Northover, 1996).

Existen dos variantes del SM, la variante A se caracteriza por el déficit de la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS), mientras que la variante B presenta un déficit de la enzima beta-galactosidasa (Crespo et al, 2020). En ambos tipos, se acumulan cantidades anormalmente grandes de GAG en el cuerpo y el cerebro, lo cual puede causar daño a diversos órganos. La variante A es el fenotipo más grave y habitual, principalmente por la displasia esquelética progresiva (Ruíz Sáenz et al, 2020).

El diagnóstico prenatal podría ser posible durante los primeros meses del embarazo cuando se presentan tres casos: 1) si ya hay un antecedente de un hijo con la enfermedad, 2) padres portadores, y 3) si hay un antecedente familiar con SM A o B. Este diagnóstico se puede realizar mediante estudio enzimático; es decir, de la actividad enzimática o genética, mutaciones previamente estudiadas en el gen del hijo afectado y de sus padres portadores, además de que durante dos periodos del embarazo se pueden realizar pruebas diagnósticas, tales como biopsia del corion durante la décima y doceava semana de embarazo, y la amniocentesis durante la semana 16, en donde adicionalmente se puede realizar un estudio enzimático y/o genético en las células amnióticas (amniocitos), análisis de GAG en el líquido amniótico, el cual se va a ver elevado en el feto afectado (Cervantes et al, 2017).

En cuanto al diagnóstico postnatal es dependiente a cada paciente, debido a que la SM afecta de manera diferente y se desarrolla más rápido en unos que en otros. Es primordial realizar el tamizaje neonatal ampliado, junto con un análisis clínico y radiológico, ya que los bebés no muestran signos de la enfermedad. Es dentro del primer y segundo año de vida en donde la clínica se empieza a evidenciar, especialmente a nivel óseo (Cervantes et al, 2017).

Los primeros signos que se evidencian son las anomalías en la marcha, posición anormal de las piernas, deformidad en la caja torácica y un retraso en el crecimiento; estas manifestaciones pueden

venir acompañadas o irse presentándose progresivamente. Frente a esta sospecha, la primera prueba a realizarse es la determinación de GAG en orina, el hallazgo de queratán sulfato confirmaría el diagnóstico (Cervantes et al, 2017); (Hung et al, 2016). El examen definitivo es la cuantificación de la actividad enzimática de los leucocitos en sangre o de los fibroblastos mediante la toma de un cultivo de la piel del paciente. De la misma forma, se recomienda realizar diagnósticos mediante ecocardiografía, pruebas genéticas y audiometría (Hung et al, 2016).

Las manifestaciones clínicas son un indicio para el diagnóstico del SM, pero estas pueden variar en dependencia de la gravedad y fenotipo del paciente, se evidencia de baja estatura, masa corporal desproporcionada, cuello corto, pectus carinatum, genu valgus, brazos y piernas delgados, engrosamiento facial, contracturas en la flexión de las caderas, cese del crecimiento alrededor de los 8 años, anormalidades esqueléticas, infecciones respiratorias recurrentes, displasias, órganos agrandados, engrosamiento de la piel, hernias, manos en forma de garra y síndrome del túnel carpiano que llega a restringir la movilidad y funcionalidad de las manos (Cervantes et al, 2017); (Ruíz et al, 2020).

En dependencia de la variante, se ve comprometido o no el coeficiente intelectual, en la MPS IV-A las habilidades intelectuales no se ven alteradas, lo que sí ocurre en la MPS IV-B.

El tratamiento para las dos variantes se basa en el manejo del dolor e infecciones y correcciones quirúrgicas que mejoren la calidad de vida del paciente; no obstante, en la MPS IV-A se ha descrito un tratamiento específico con elosulfasa alfa, denominado un medicamento huérfano por la Agencia Europea de Medicamentos por la prevalencia de la enfermedad (Hung et al, 2020); (Asociación Española de Pediatría, 2020). El pronóstico depende de la afección que sufra el paciente, así como el estilo de vida y el acceso a los tratamientos.

A pesar de la información disponible en la bibliografía científica, existe un desconocimiento acerca del SM, su prevalencia, diagnóstico y manejo clínico, lo que resulta en un diagnóstico no oportuno

para el paciente, razón por lo cual esta revisión bibliográfica está enfocada en describir las generalidades, aspectos genéticos, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento del SM.

DESARROLLO.

Materiales y métodos.

El levantamiento de la información se realizó usando las bases de datos SciELO, Scopus y Google Académico. De los 30 artículos publicados, entre el año 2017 y 2022, utilizando como criterios de búsqueda “Mucopolisacaridosis”, “Síndrome de Morquio “Mucopolisacaridosis tipo IV-A”, “Elosulfasa alfa”, se analizaron 19 publicaciones científicas en idiomas inglés, italiano y español, que estuvieron relacionadas con el SM y sus aspectos clínicos y genéticos. La búsqueda fue orientada a conocer las generalidades de las MPS, aspectos clínicos y genéticos del SM, así como sus manifestaciones clínicas más relevantes que orientan a su correcto diagnóstico.

Resultados.

Generalidades de las mucopolisacaridosis.

Las MPS conforma un grupo de enfermedades en las que se evidencia una deficiencia de enzima lisosomales específicas que intervienen en la vía catabólica de los GAG, que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular, los cuales son dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato, condroitín sulfato y ácido hialurónico. Este grupo se caracteriza por un patrón de herencia autosómica recesiva, a excepción de MPS II, el cual está ligado al cromosoma X (Cruz-Anleu et al, 2021); (Stapper & Solano, 2022).

La alteración en la degradación de los GAG, provocando su acumulación en los lisosomas, es lo que desencadena una disfunción de las diferentes vías celulares que activan mecanismos de apoptosis, sumado a distintos procesos inflamatorios que producen daño tisular progresivo (Stapper & Solano, 2022).

Teniendo en cuenta el compromiso sistémico, que estas enfermedades representan y su evolución progresiva, el abordaje de estos pacientes requiere un tratamiento multidisciplinario, que cumpla con los objetivos terapéuticos de cada tipo de MPS, incluyendo la cardiología, fisioterapia, neumológica, neurología, ortopedia, oftalmología, entre otras especialidades que contribuyan a la positiva evolución del paciente. El tratamiento específico se enfoca en la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que ha demostrado grandes resultados, estabilizando y mejorando las cifras de GAG (Stapper & Solano, 2022).

Tabla 1. Clasificación de las mucopolisacaridosis.

Tipo		Epónimo	Enzima	Gag	Gen	Locus
I	IH	Hurler	α -L iduronasa	Dermatán/heparán sulfato	IDUA	4p16.3
	IS	Scheie				
	IH/IS	Hurler-Scheie				
II		Hunter	Iduronato L sulfatasa	Dermatán/heparán sulfato	IDS	Xq28
III	A	Sanfilippo	N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa	Heparán sulfato	SGSH	17q25.3
	B		α -N acetilglucosaminidasa		NAGLU	17q21.3
	C		α -glucosaminido N-acetiltransferasa		HGSNAT	8p11.21
	D		N-acetilglucosamina 6-sulfatasa		GNS	12q14.3
IV	A	Morquio	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán/condroitín sulfato	GALNS	16q24.3
	B		β -galactosidasa	Queratán sulfato	GLB1	3p22.3
VI		Maroteaux-Lamy	Arilsulfatasa B	Condroitín sulfato y dermatán sulfato	ARSB	5q14.q
VII		Sly	β -glucuronidasa	Dermatán/heparán sulfato	GUSB	7q11.21
IX	Natowicz		Hialuronoglucosaminidasa	Ácido hialurónico	HYAL1	3p21.31
	Deficiencia de múltiples sulfatasas		Factor 1 modificador de sulfatasa	Heparán, condroitín y dermatán sulfato	SUMF1	3p26.1

Recuperado de Consideraciones bucodentales en pacientes con Síndrome de Morquio, de Ruíz et al., (2020).

Tabla 2. Tipos de MPS y sus afecciones según su gravedad.

TIPO	ENFERMEDAD	AFECCIÓN
I-H	Hurler	Forma grave, progresiva, incluye SNC, vísceras, esqueleto, opacidad corneal
I-HS	*Hurler-Scheie	Forma intermedia
I-S	*Scheie	Forma más atenuada, contracturas articulares, CI, talla y supervivencia normal
II	Hunter	Varones, similar al Hurler, pero menos grave
III-A	Sanfilippo A	Como el Scheie, pero con retraso mental
III-B	Sanfilippo B	Carece o no produce suficiente alfa-N-acetilglucosamidasa
III-C	Sanfilippo C	Carece o no produce suficiente acetil-Coalfa glucosamidasa acetiltransferasa
III-D	Sanfilippo D	Carece o no produce N-acetil glucosamina 6 sulfatasa
IV-A	Morquio Tipo A	Fenotipo más grave, alteraciones dentarias, coeficiente intelectual normal, talla corta, deformidad ósea, laxitud articular, inestabilidad cervical, opacidad corneal, osificación incompleta de la odontoides, deterioro neurológico, subluxación atlantoaxial, deformidad espinal
IV-B	Morquio Tipo B	Alteraciones dentarias, talla normal, coeficiente intelectual normal
VI	Maroteaux-Lamy	Somo el síndrome de Hurler pero con el coeficiente intelectual normal e inflamación de la epífisis de la cabeza femoral, opacidad corneal
VII	Sly	Puede ser reconocido en el periodo neonatal, opacidad corneal
IX	Natowicz	Deficiencia de la enzima hialuronidasa

Recuperado de Síndrome de Morquio, enfermedad de interés para la odontopediatría. Presentación de un caso, de (Cervantes et al, 2017)

Figuras 1. Hallazgos radiológicos prevalentes en las mucopolisacaridosis.



A y B. Radiografías simples con desviación ósea de mayor extensión en muñecas; C. Rodilla en genu valgum antes de corrección quirúrgica; D. Rodilla en genu valgum después de corrección quirúrgica (Almeciga-Diaz & Barrera, 2020).

Tabla 3. Signos de alarma de mucopolisacaridosis.

SIGNOS DE ALARMA DE MPS
- Rigidez articular no inflamatoria
- Síndrome del túnel carpiano
- Valvulopatía
- Opacificación corneal
- Anomalías esqueléticas
- Hernias
- Hepatomegalia

Recuperado de Stapper & Solano (2022).

Tabla 4. Terapia de reemplazo enzimático (TRE) en mucopolisacaridosis.

TIPO	MIM	TRE aprobado (FDA y/o EMA)
I	607014, 607015, 607016	Laronidasa
II	309900	Idursulfasa Hunterasa
IV-A	253000	Elosulfasa alfa
VI	253200	Galsulfasa

Recuperado de (Abarca-Barriga et al, 2021).

Síndrome de Morquio.

Se define como una condición genética que ocurre por depósito lisosomal caracterizado por presentar anormalidades esqueléticas, lo cual resulta en una necesidad de asistencia médica constante, así como adaptaciones al medio que permitan al paciente realizar sus actividades diarias. Estas alteraciones empiezan a evidenciarse dentro de los dos primeros años de vida, generalmente por la diferencia en la estatura de los niños.

Dentro del SM se describen dos variantes, la A causada por la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, siendo la presentación más severa, y la variante B causada por alteraciones de la beta-galactosidasa, la cual es una forma más leve (Hung et al, 2016); (Ortiz-Quiroga et al, 2018).

Aspectos genéticos.

Al ser una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, nos dice que ambos padres transmiten el gen defectuoso al hijo y que este desarrolle el síndrome. El gen responsable está localizado en el locus 16q24.3, la mutación se encuentra en el gen GALNS que provocan un déficit total de actividad enzimática (Cervantes et al, 2017); (Ruíz et al, 2020). El cuerpo carece o no tiene suficiente cantidad de enzimas necesarias para descomponer GAG, que al acumularse grandes cantidades de GAG en

el cuerpo y el cerebro se puede causar daño a diversos órganos (Cervantes et al, 2017), siendo cartílagos y córnea los órganos más afectados.

Fisiopatología.

Los mucopolisacáridos son cadenas largas de moléculas de glucosa complejas no ramificadas de heteropolisacáridos, generalmente compuestas por una unidad repetitiva de disacárido unidas a proteínas, situadas en la superficie de las células y la matriz extracelular; esto hace que favorezca a la viscosidad indispensable para la construcción del tejido conectivo, huesos, cartílagos, tendones, cornea y piel. Estos se encuentran en un proceso constante de renovación que involucra su producción y eliminación, para que este se cumpla se requiere la acción de enzimas que contribuyen a la descomposición de moléculas de gran tamaño en partículas más pequeñas en búsqueda de facilitar su eliminación. Cuando la actividad de las enzimas involucradas en ambas variantes del SM se altera, disminuyen u omiten, y el queratán sulfato no degradado empieza a depositarse en los lisosomas (Hung et al, 2020).

Epidemiología.

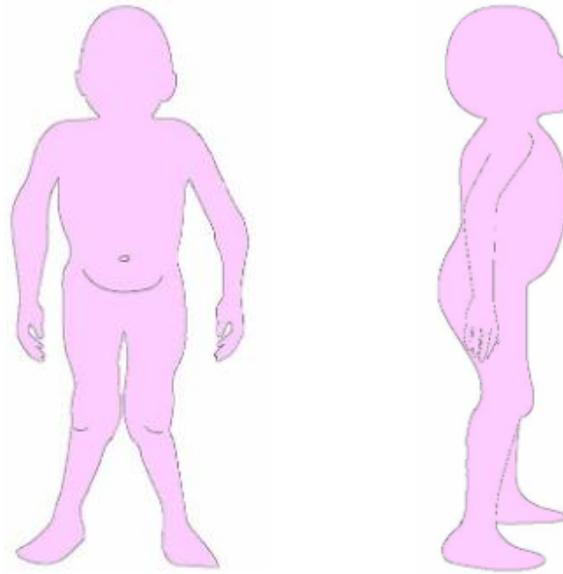
Su incidencia oscila entre 1/76000 en Irlanda del Norte, 1/45000 en Holanda y Portugal, 1/70000 en Europa, 1/640000 en Oeste de Australia, y 1/200000 nacidos vivos en E.U.A.; algunos estudios sugieren que dentro de Latinoamérica, Colombia podría ser uno de los países con mayor número de individuos afectados con SM tipo A (Céspedes, 2021); en Ecuador, el único dato que se tiene registrado es del 2018 por la Fundación Ecuatoriana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal, que registra 14 pacientes, de entre uno y 27 años, en las provincias de Pastaza y Napo.

Cuadro clínico.

Todos los pacientes con SM desarrollan anormalidades esqueléticas, cursando por talla baja, pectus carinatum, genu valgus y alteraciones en la marcha; más de la mitad de los casos presentan

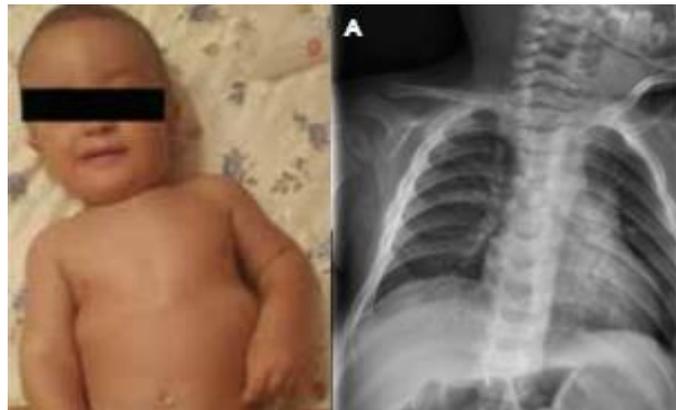
escoliosis que pueden provocar tardíamente regurgitación aórtica, desencadenando problemas respiratorios, los cuales son la principal causa de la mortalidad. Lo que la diferencia de los otros tipos de MPS es que la capacidad intelectual no se afectada por la enfermedad. A partir de los 20 años se puede evidenciar sordera neurosensorial (Hung et al, 2016).

Figura 2. Síndrome de Morquio tipo A. Fenotipo más grave.



Tomado de Consideraciones bucodentales en pacientes con Síndrome de Morquio. (Ruíz et al, 2020).

Figura 3. Imagen radiológica de una paciente de 9 meses.





A. Características esqueléticas del paciente con deformidades costales evidentes y desviación cubital de la muñeca; B. Rx de la muñeca: epífisis radial inclinada, metacarpianos cortos y puntiagudos, deformidad de la falange; C. Rx de la columna vertebral: cifosis dorsal, platispondilia, vértebras ovoides. Tomado de Sestito et al. (2022).

Se destacan aspectos como la cabeza tiene tamaño disminuido, rasgos faciales toscos, mandíbula prominente, boca grande, puente nasal aplanado, nariz pequeña, la frente es predominante y el cuello corto, incluyendo dientes de color gris amarillento, espaciados y con el esmalte débil. Los pacientes pueden tener ausencia o hipoplasia de las apófisis odontoides, lo que hace que la médula espinal esté escasamente protegida, provocando mielopatía cervical, que se manifiesta inicialmente como hemiparesia de las extremidades o incluso fatiga con el ejercicio físico moderado (Hung et al, 2016). El tórax tiene una forma acampanada, puesto que las costillas se ensanchan en la parte inferior. Las vértebras están aplanadas y pueden oprimir la espina dorsal. El esternón crece de manera normal; sin embargo, por su unión a la columna, este se dobla patológicamente hacia afuera en forma de pico, causando dificultad respiratoria (Hung et al, 2016).

La falla respiratoria se debe al depósito de GAG en las células pulmonares y vías respiratorias, lo que no permite que el tórax se expande adecuadamente. Se pueden presentar complicaciones en los senos paranasales, como infecciones respiratorias, ronquidos, y en algunos casos, apnea obstructiva del sueño (Hung et al, 2016).

Los pacientes a menudo desarrollan problemas en las válvulas del corazón y de los grandes vasos, como la aorta, que pueden progresar lentamente sin causar síntomas. También pueden presentarse con taquicardia, agitación y dolor torácico (Hung et al, 2016).

Las alteraciones esqueléticas son macroscópicas, los huesos largos de los brazos y las piernas suelen ser más cortos y gruesos, lo que provoca la compresión de los nervios, debido al movimiento anormal de los huesos. Es normal notar un aumento en el rango de movimiento de las articulaciones asociado a una luxación, que ocurre principalmente en las caderas y las rodillas. Puede haber alteraciones de la marcha, y en algunos casos, artritis severa. Las muñecas y las manos suelen ser anchas y curvas, porque los huesos no están completamente desarrollados y los ligamentos son muy laxos. Esto conduce a una pérdida significativa de fuerza en las manos (Hung et al, 2016). Las rodillas se desarrollan de manera anormal, colisionan entre sí y presentan genu valgum, mientras que los tobillos tienen deformidades. El hueso del arco tiende a debilitarse, provocando pies planos. Los dedos de los pies están deformados. El hombro está parcialmente desviado hacia abajo, lo que provoca dificultades en las actividades diarias (Hung et al, 2016).

El abdomen está claramente agrandado debido a la postura. Los músculos de la pared abdominal suelen estar débiles y puede haber un desarrollo anormal del hígado y el bazo. A menudo sufren de hernias umbilicales e inguinales (Hung et al, 2016).

A nivel ocular, pueden experimentar opacidad corneal debido a la acumulación de mucopolisacáridos, lo que eventualmente puede perjudicar la visión. Algunos pacientes pueden no ser capaces de tolerar la luz brillante. Cierta grado de pérdida auditiva es normal, por lo que es importante realizar controles periódicos (Hung et al, 2016).

En general, tienen una inteligencia estándar, pero se debe evaluar el deterioro psicológico, debido al deterioro gradual de sus funciones anatómicas y esqueléticas; por lo tanto, la importancia de la alianza de psicólogos, psiquiatras y trabajadores sociales para fortalecer las redes de apoyo y los mecanismos de integración social y familiar es invaluable para estos pacientes (Hung et al, 2016).

En los lactantes menores, es importante realizar tamizaje durante la evaluación clínica para detectar cambios como la hidrocefalia, inestabilidad e hipoplasia de la articulación atlanto-axial; opacidad corneal, luxación de cadera y cifoescoliosis, por depósito patológico de mucopolisacáridos; otitis crónica, causada por el estrechamiento del conducto; y apnea obstructiva del sueño, debido a la deformidad de la caja torácica y la columna vertebral.

Desde el primer hasta el sexto año de vida, las deformidades torácicas y vertebrales son mucho más pronunciadas, por lo que se requiere la intervención de un equipo interdisciplinario que incluye ortopedista, neumólogo, otorrinolaringólogo y cirujano para un abordaje eficaz de sus necesidades de tratamiento. La insuficiencia aórtica y la dilatación pueden ocurrir después de un año, al igual que la sobrecarga en el corazón derecho debido a la hipertensión pulmonar; por lo tanto, se recomienda una evaluación regular con cardiología pediátrica (Hung et al, 2016).

Tabla 5. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la MPS IV en dependencia al grupo etario.

GRUPO ETARIO	MANIFESTACIONES
0-1 años	<ul style="list-style-type: none"> • Signos secundarios a hidrocefalia • Opacidad corneal • Luxación de cadera • Cifoescoliosis • Otitis crónica • Apnea obstructiva
1-6 años	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias de deformidad torácica y vertebral • Insuficiencia y dilatación aórtica • Sobrecarga cardíaca derecha por hipertensión pulmonar
> 6 años	<ul style="list-style-type: none"> • Consecuencias de las malformaciones esqueléticas severas. Se recomienda: • Fusión cervical quirúrgica • Manejo ortopédico de la escoliosis • Osteotomía para corregir el <i>genu valgum</i> • Fisioterapia

Recuperado de (Hung et al, 2016).

Tabla 6. Manifestaciones clínicas más frecuentes de la MPS IV-A.

SITIO	MANIFESTACIÓN CLÍNICA
Huesos y articulaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Talla muy corta (+) • Hipoplasia de odontoides (+) • Pectus carinatum (+) • Cifoescoliosis (+) • Deformidad en muñecas, codos y hombros (+) • Laxitud articular (+) • Aplanamiento cabeza fémur (+) • Genu valgo
Cara	<ul style="list-style-type: none"> • Rasgos faciales aplastados • Prognatismo mandibular, boca ancha • Dientes espaciados con hipoplasia de esmalte (+)
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidad corneal difusa (+)
Auditivo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción valvular
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Apnea obstructiva del sueño
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de inestabilidad cervical. Mielopatía (+)

Recuperado de (Ruíz et al, 2020).

Diagnóstico.

La evidencia de manifestaciones clínicas suele ser muy útiles para establecer la primera impresión diagnóstica. Se deben determinar el nivel de glicosaminoglicanos en la orina, La detección de queratán sulfato en la orina confirma la enfermedad, y Las pruebas definitivas se realizan midiendo la actividad enzimática de los leucocitos o fibroblastos sanguíneos mediante el cultivo de la piel del paciente. Algunas de las ayudas de diagnóstico recomendadas son la ecocardiografía, las pruebas genéticas y la audiometría (Hung et al, 2016).

La detección de glicosoaminoglicanos es un proceso en donde se miden los niveles de GAG en sangre u orina, siendo esta última la más frecuente. El cloruro de cetilpiridinio es una prueba

turbidimétrica en donde la interacción entre los GAG con sales de amonio produce un precipitado, permitiendo su cuantificación. La prueba de la albúmina ácida consiste en la formación de turbidez lechosa en un medio ácido en presencia de GAG. La prueba de azul de dimetiletilo se basa en la formación de complejos entre dimetiletilo y GAG, que produce una absorción espectrofotométrica a 553 nm que es a la vez accesible y rápida. Esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad superior al 90% (Hung et al, 2016).

La prueba ELISA también se utiliza para diagnosticar MPS, donde los anticuerpos contra el epitelio específico del queratán sulfato identifican específicamente su presencia en la sangre y la orina. Su valor varía con la edad, y se ha observado una correlación entre los niveles de queratán sulfato y la gravedad de la enfermedad. Este método es útil en los casos en que las pruebas de laboratorio no son concluyentes, pero hay signos clínicos graves de enfermedad.

El diagnóstico enzimático es generalmente confirmatorio, y la determinación en papel de filtro permite la medición mediante fluorescencia de la actividad enzimática faltante o reducida en muestras de sangre seca. Es fundamental corroborar esto con un ensayo enzimático en leucocitos de sangre periférica.

La secuenciación de genes es el método más utilizado, es la reacción en cadena de la polimerasa, pero existen otros métodos que utilizan enzimas degradantes para detectar mutaciones puntuales, como polimorfismos estructurales monocatenarios y sistemas de amplificación refractarios específicos.

Para el diagnóstico prenatal, se pueden realizar análisis como la amniocentesis o estudios de las vellosidades coriónicas para detectar precozmente estos cambios. Una vez que se ha identificado una mutación en un miembro individual de la familia, todos los miembros deben hacerse la prueba y recibir asesoramiento genético para embarazos posteriores (Hung et al, 2016).

Tratamiento.

Con los tratamientos disponibles, lo que se busca es mejorar la calidad de vida del paciente, aliviando el dolor y las molestias que vienen acompañadas del SM. El manejo suele ser sintomático, con el objetivo de controlar las infecciones, realizar correcciones quirúrgicas, y optimizar la independencia del paciente.

Los cambios óseos a nivel vertebral se pueden corregir con cirugía de fusión cervical. La intervención es dolorosa y requiere al menos 1 mes de cuidados postoperatorios, y el pronóstico es bueno. Los deportes de impacto y la inmersión deben evitarse tanto como sea posible.

A nivel abdominal, las hernias suelen recidivar y deben corregirse quirúrgicamente, aunque las hernias umbilicales no deben operarse a menos que provoquen molestias importantes, y a nivel nutricional, no se ha descrito ningún beneficio de la restricción dietética, ya que no hay garantía de que no se acumule queratán sulfato para que puedan llevar una alimentación normal. Todos estos pacientes requirieron sesiones de fisioterapia, buscando resistencia articular, sobre todo posterior a la cirugía.

Un tratamiento mencionado en la literatura es el trasplante de médula, en donde los resultados no son beneficiosos para el paciente; las correcciones de las anomalías esqueléticas y oculares no significan una mejoría para el paciente, razón por la que no es recomendada (Hung et al, 2016); por otra parte, el elosulfasa alfa es una terapia de reemplazo enzimático para la SM tipo A.

Desde un punto de vista farmacológico, es una forma recombinante de la enzima humana N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa que llega a los lisosomas para realizar la función de descomponer los GAG, como el condroitín sulfato y el queratán sulfato, evitando su acumulación en la célula, que está indicado para el tratamiento de la MPS IV-A en pacientes de todas las edades. Debido a la prevalencia de la enfermedad, ha sido designado como medicamento huérfano por la Agencia Europea de Medicamentos (Asociación Española de Pediatría, 2020).

Se encuentra contraindicado en la hipersensibilidad potencialmente mortal, por su reacción anafiláctica, al principio activo o a alguno de los excipientes; y en pacientes con enfermedades hereditarias que presentan intolerancia a la fructosa. Se debe tener precaución con las reacciones de anafilaxia y reacciones alérgicas graves, reacciones a la perfusión, compresión medular/espinal y en pacientes que sigan una dieta sin sodio (Asociación Española de Pediatría, 2020).

Finalmente, contamos con la terapia génica, intervención quirúrgica que consiste en la introducción de un vector viral por vía endovenosa que se distribuye por todo el cuerpo, produciendo la enzima faltante. Se considera como una opción accesible.

Pronóstico.

El pronóstico para cada paciente es diferente, se habla de entre 20, 30, 50 y 60 años de vida, mismo que se ha visto influenciado por las medidas paliativas que pueden disminuir la mortalidad, pero aun así, el compromiso de las habilidades intelectuales podría condicionar el pronóstico (Hung et al, 2016).

CONCLUSIONES.

Se revelaron contenidos para el enriquecimiento del currículo sobre el tema de las MPS que son patologías infrecuentes, pero con un gran impacto en el paciente, la familia y el entorno; el SM forma parte de este extenso grupo y su evolución, que aunque es distinta para cada paciente, condiciona completamente su calidad de vida; a su vez, que la edad en la que se realiza el diagnóstico definitivo influiría en gran parte el tratamiento y el pronóstico, mismo que varía según las medidas paliativas que se siga.

Es esencial conocer las manifestaciones más frecuentes en cada etapa de la vida del paciente, las pruebas diagnósticas prenatales y postnatales, y la correcta realización del tamizaje para la correcta implementación del diagnóstico definitivo, control familiar y tratamiento de la enfermedad. Esto permitiría, que se cree conciencia sobre lo importante que son los controles prenatales, el descarte

de posibles enfermedades hereditarias y como la evaluación clínica oportuna podría mejorar el pronóstico del síndrome.

El cuadro clínico del SM es secundario a los depósitos de GAG en las células, su manifestación en conjunto con el compromiso orgánico que se produce evidencia el peligro multisistémico que vive el paciente si no se hace un correcto diagnóstico y un adecuado tratamiento. Esto ha hecho que la comunidad científica intensifique el trabajo investigativo en la enfermedad, su correcto diagnóstico, fisiopatología, incidencia, tratamiento y pronóstico, en búsqueda de aportar al control y manejo adecuado de la enfermedad, priorizando la vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Abarca-Barriga, H., Trubnykova, M., & Castro-Mujica, M. (2021). Tratamiento de las enfermedades genéticas: presente y futuro. *Revista de la Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 399-416. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rfmh/v21n2/2308-0531-rfmh-21-02-399.pdf>
2. Almeciga-Diaz, C. J., & Barrera, L. A. (2020). Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. *Gene Therapy*, 27(1), 104-107.
3. Asociación Española de Pediatría. (2020). *Elosulfasa alfa*. Obtenido de: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/elosulfasa-alfa>
4. Bergel, S. (2017). El impacto ético de las nuevas tecnologías de edición genética. *Revista Bioética*, 25(3), 454-461. <https://www.scielo.br/j/bioet/a/sdjqL69BjztwzyMJ39rv63K/?format=pdf&lang=es>
5. Betancourt, L., Cevallos, J., Vera, L., & Izaguirre, M. (2019). Caracterización clínica de pacientes con mucopolisacaridosis. Manabí, Ecuador. *Revista San Gregorio*, 39(1), 1-10. <https://190.15.133.15/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/download/870/3-LisetB>

6. Cervantes, L., Vizueth, A., Martínez, N., Monroy, J., & Moreno, X. (2017). Síndrome de Morquio, enfermedad de interés para la odontopediatría: presentación de un caso. *Revista Pediátrica. Electrónica*, 14(4), 2-11. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-988029>
7. Céspedes L. (2021). Una mirada imagenológica, fisiopatológica y actualizada de las enfermedades huérfanas, desde la perspectiva real del departamento del Tolima. *Scientific and Educational Medical Journal*, 2(1), 206-226. <https://www.medicaljournal.com.co/index.php/mj/article/download/37/77>
8. Crespo, D., Rodríguez, V., & Ruiz, M. (2021). Síndrome de Morquio, una afección infrecuente. *Revista Eugenio Espejo*, 15(1), 66-72. <http://scielo.senescyt.gob.ec/pdf/ree/v15n1/2661-6742-ree-15-01-000508.pdf>
9. Cruz-Anleu, I., Solís-Trujeque, M., & de La Peña-Hernández, B. (2021). Respiratory aspects and pulmonary physiotherapy in the child with mucopolysaccharidosis. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 78(4), 318–325. <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v78n4/1665-1146-bmhim-78-4-318.pdf>
10. Gómez, L., Rojas, R., Liz, S., Suárez, R., de La Caridad, I., Cisneros, R., Yago, I. v, Rosa, S., Franco, L., & Vi, S. (2017). Evolución histórica de los fundamentos genéticos de la fibrilación auricular. *Revista Cubana Genet Comunit*, 11(2), 15–22. <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/33>
11. González, S., Yambay, N., & Ramírez, K. (2017). Enfermedad de Morquio en un niño. *MediSan*, 21(11), 3267-3271. <https://www.redalyc.org/pdf/3684/368453613017.pdf>
12. Hung, S., Hernández, G., Briceño, Y., Silvestre, R., & Barrios, M. C. (2016). Síndrome de Morquio como causa infrecuente de talla baja desproporcionada: Enfoque fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico. A propósito de un caso. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 14(3), 217-225. <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v14n3/art07.pdf>

13. López, J., Sánchez, J., Duany, L., & Pompa, S. (2018). Enfermedad de Morquio. Reporte de un caso. *Revista 16 de abril*, 57(267), 49–54. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abril/abr-2018/abr18267i.pdf>
14. Northover, H., Cowie, R. A., & Wraith, J. E. (1996). Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *Journal of inherited metabolic disease*, 19(3), 357-365.
15. Ortiz-Quiroga, D., Ariza-Araújo, Y., & Pachajoa, H. (2018). Calidad de vida familiar en pacientes con síndrome de Morquio tipo IV-A. Una mirada desde el contexto colombiano (Suramérica). *Rehabilitación*, 52(4), 230-237.
16. Ruíz, P., López, M., Sanz, J., Buesa, J., & Martínez, J. (2020). Consideraciones bucodentales en pacientes con Síndrome de Morquio. *Cient. Dent.*, 17(2), 107–114. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7880655&orden=0&info=link>
17. Sestito, S., Petrisano, M., & Concolino, D. (2022). Síndrome di Morquio (MPS IV): l'importanza di una diagnosi precoce. *La Rivista Italiana Delle Malattie Rare*, 6(1), 1-44. https://www.malattierare.eu/download/2022_1/MR_1_2022.pdf#page=29
18. Stapper, C., & Solano, M. (2022). Mucopolisacaridosis: generalidades y compromiso cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 28(92), 1-9. https://web.archive.org/web/20210716134232id_/https://www.rccardiologia.com/files/rcc_21_28_supl2_003-011.pdf
19. Zuccaro, G. (2020). Aspectos neuroquirúrgicos de las mucopolisacaridosis. *Suplemento Pediatría*, 1(1), S16–S19. <https://www.ranc.com.ar/index.php/revista/article/view/157/158>

DATOS DE LOS AUTORES.

1. **Juan Alberto Viteri Rodríguez.** Magíster en Ciencia Especializado en Genética. Docente de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador. E-mail: ua.juanviteri@uniandes.edu.ec

2. María José Guzmán Chango. Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador. E-mail: ma.mariajgc89@uniandes.edu.ec

3. Josué Sebastián Chasi Benavides. Estudiante de la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ecuador. E-mail: ma.josuescb54@uniandes.edu.ec

RECIBIDO: 2 de junio del 2022.

APROBADO: 10 de agosto del 2022.