



REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo



Jorge Luis Suarez-Guerrero^{a,*}, Pedro José Iván Gómez Higuera^b,
Juan Sebastian Arias Flórez^b y Gustavo Adolfo Contreras-García^c

^a UIS-HUS, Grupo de investigación en Genética Humana, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

^b Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

^c Grupo de investigación en Genética Humana, Universidad Industrial de Santander, Departamento de Pediatría-Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

Recibido el 13 de agosto de 2014; aceptado el 24 de julio de 2015

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Mucopolisacaridosis;
Síndrome de Sanfilippo;
Síndrome de Hurler;
Síndrome de Hurler-Scheie;
Síndrome de Hunter;
Síndrome de Sly

Resumen Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades raras (huérfanas), de baja prevalencia, caracterizadas por la deficiencia de enzimas que participan en el metabolismo de glucosaminoglicanos (GAG) a nivel lisosomal. Se caracteriza por acumulación de GAG intracelular, produciendo alteraciones de múltiples órganos y sistemas. Su diagnóstico se basa en el conocimiento de las manifestaciones clínicas, realizar el análisis bioquímico para identificar el tipo de GAG que se está acumulando y confirmar el tipo de enfermedad con la determinación enzimática correspondiente. Su identificación es fundamental para iniciar un tratamiento oportuno, teniendo en cuenta que actualmente existe manejo transdisciplinario y tratamiento de reemplazo enzimático para MPS I (síndrome de Hurler), MPS II (síndrome de Hunter), MPS IV (síndrome de Morquio) y MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy). En esta revisión se analizan cada uno de estos síndromes, su diagnóstico y tratamiento.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jorgesuarezg@hotmail.com, jorgesuarezg@gmail.com, jsuarezguerrero@yahoo.es (J.L. Suarez-Guerrero).

KEYWORDS

Mucopolysaccharidosis;
Sanfilippo syndrome;
Hurler syndrome;
Hurler-Scheie syndrome;
Hunter syndrome;
Sly syndrome

Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management

Abstract The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare (orphan) diseases, characterised by a deficiency of enzymes involved in the metabolism of glycosaminoglycans (GAGs) at lysosomal level. When there is a deficiency of a particular enzyme there is an accumulation of GAGs in the cells resulting in progressive cellular damage, which can affect multiple organ systems and lead to organ failure. Diagnosis is based on knowledge of the clinical manifestations, performing biochemical analyses to identify the type of GAG that is accumulating, and confirm the type of disorder with the corresponding enzymatic determination. Their identification is essential to initiate early treatment, taking into account that multidisciplinary management and enzyme replacement therapy is available for MPS I (Hurler syndrome), MPS II (Hunter syndrome), MPS IV (Morquio syndrome), and MPS VI (Maroteaux-Lamy syndrome). In this review, an analysis is made of each of these syndromes, as well as their diagnosis and treatment.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAG), que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular y son parte importante de los procesos de regulación y comunicación celular^{1,2}. Estas enfermedades pertenecen al subgrupo de las patologías monogénicas, que en algunos casos pueden darse también por rearrreglos cromosómicos.

El primer autor que identificó esta condición fue John Thomson en Edinburgo en 1908³; sin embargo, los primeros casos publicados de MPS fueron en 1917 por Charles Hunter⁴. En 1919 publica Gertrud Hurler⁵ y en 1929 Luis Morquio reportó los primeros casos de la que hoy conocemos como MPS IV⁶. En 1936 Ellis, Sheldon y Capon indican el término «gargolismo», al comparar las características craneales, faciales y torácicas con la figuras llamadas «gárgolas» de la Catedral de Notre Dame en París⁷. Solo hasta 1952 Brante aisló las primeras muestras de MPS en 2 pacientes con síndrome de Hunter, y para 1970 se aislaron el dermatán y heparán sulfato.

La clínica, edad de presentación, diagnóstico, tratamiento y complicaciones varían entre una MPS a otra e incluso dentro del espectro de una misma MPS, requiriendo trabajo multidisciplinar para diagnosticar, tratar y orientar a sus familias.

El objetivo de esta revisión es actualizar el conocimiento sobre las manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo de las diferentes formas de esta patología. Como método de búsqueda se llevó a cabo una investigación sistemática en las bases de datos PubMed y Scielo, usando los términos MPS, Mucopolysaccharidosis (PubMed) o mucopolisacaridosis (scielo) con su respectiva numeración y por su epónimo.

Enfermedades lisosomales

Son un grupo de aproximadamente 50 procesos patológicos diferentes con una prevalencia general que varía entre

1/1.500 a 1/7.000 nacidos vivos (sumando todas las enfermedades del grupo). Desde el punto de vista epidemiológico afecta a todos los grupos étnicos género por igual, excepto en los casos en que la condición está ligada al cromosoma X. Principalmente se aprecian en la infancia, pero varias formas atenuadas se diagnostican en adultos. Las manifestaciones clínicas dependerán del defecto enzimático y la expresión diferencial en órganos y sistemas^{8,9}.

En este grupo se encuentra el subgrupo de las MPS, las cuales son MPS I o síndrome de Hurler (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), MPS II o síndrome de Hunter (variantes A y B), MPS III o síndrome de Sanfilippo (variantes A-D), MPS IV o síndrome de Morquio (variantes A y B), MPS VI o Maroteaux-Lamy, MPS VII o síndrome de Sly, MPS IX o síndrome de Natowicz^{2,10} y las deficiencias de múltiples sulfatasas (ver todas en la [tabla 1](#)). Los datos epidemiológicos para MPS se desconocen en nuestro país, pero en Europa y Australia se tienen algunos estimados, así por ejemplo en Europa la ocurrencia es de 1:10.000 a 1:25.000 nacidos vivos.

Mucopolisacaridosis I (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie)

En la MPS I hay acumulación de heparán sulfato (HS) y dermatán sulfato (DS), lo cual genera disfunción multiorgánica progresiva¹¹⁻¹⁶. La enfermedad se ha clasificado en 3 fenotipos:

- MPS IH o síndrome de Hurler, caracterizado por síntomas severos tempranos que generan el deceso en la primera década de vida.
- MPS IH/S o síndrome de Hurler-Scheie, presenta menores complicaciones que el fenotipo MPS IH y las personas son más longevas, falleciendo entre la segunda o tercera década de vida.
- MPS IS o síndrome de Scheie (antes MPS tipo V, luego se descubrió que el defecto enzimático era el mismo que Hurler)¹¹ se presenta con síntomas atenuados y buen pronóstico de vida, viviendo alrededor de los 30 a 40 años.

Tabla 1 Clasificación de las mucopolisacaridosis

MPS	Epónimo	Enzima	GAG en orina	Gen	Mutaciones reportadas ^a	Locus	Signos clínicos frecuentes	Mecanismo de herencia
I	Síndrome de Hurler (OMIM: #607014) Síndrome Hurler/Scheie (OMIM: #607015) Síndrome de Scheie (OMIM: #607016)	Alfa-L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	<i>IDUA</i>	222	4p16.3	Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, opacidad corneal, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia	Autosómico recesivo
II	Síndrome de Hunter (OMIM: #309900)	Iduronato-L-sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	<i>IDS</i>	542	Xq28	Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia	Ligado a X recesivo
III	Síndrome de Sanfilippo (A) (OMIM: #252900)	N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa	Heparán sulfato	<i>SGSH</i>	140	17q25.3	Retardo del neurodesarrollo, deterioro cognitivo progresivo, hiperactividad, espasticidad, disfunción motora	Autosómico Recesivo
	Síndrome de Sanfilippo (B) (OMIM: #252920)	α-N-acetilglucosaminidasa		<i>NAGLU</i>	153	17q21.2		
	Síndrome de Sanfilippo (C) (OMIM: #252930)	α-glucosaminido N-acetiltransferasa		<i>HGSNAT</i>	64	8p11.21		
	Síndrome de Sanfilippo (D) (OMIM: #252940)	N-acetilglucosamina 6-sulfatasa		<i>GNS</i>	23	12q14.3		
IV	Síndrome de Morquio tipo A (OMIM: #253000)	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán y condroitín sulfato	<i>GALNS</i>	309	16q24.3	Displasia Esquelética, disfunción motora, hiperflexibilidad articular, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo	Autosómico Recesivo
	Síndrome de Morquio tipo B (OMIM: #253010)	β-galactosidasa	Queratán sulfato	<i>GLB1</i>	186	3p22.3		
VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy (OMIM: #253200)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (denominada arilsulfatasa B)	Condroitín sulfato, dermatán sulfato	<i>ARSB</i>	167	5q14.1	Displasia Esquelética, disfunción motora, cifosis, defecto cardíaco, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo	Autosómico Recesivo

Tabla 1 (continuación)

MPS	Epónimo	Enzima	GAG en orina	Gen	Mutaciones reportadas ^a	Locus	Signos clínicos frecuentes	Mecanismo de herencia
VII	Síndrome de Sly (OMIM: #253220)	β -glucuronidasa	Dermatán y heparán sulfato	GUSB	55	7q11.21	Hidrops fetal, hepatomegalia, displasia esquelética, opacidad corneal, retardo del desarrollo psicomotor	Autosómico Recesivo
IX	Síndrome de Natowicz (OMIM: #601492)	Hialuronoglucosaminidasa 1	Ácido hialurónico	HYAL1	3	3p21.31	Masas de tejido blando periarticular, cambios medio faciales, baja talla	Autosómico Recesivo
	Deficiencia de múltiples sulfatasas (OMIM: #272200)	Factor 1 modificador de sulfatasa	Heparán, condroitín y dermatán sulfato	SUMF1	49	3p26.1	Facies tosca, ictiosis, trastorno cognitivo, hipoacusia, hepatoesplenomegalia	Autosómico Recesivo

^a Hasta agosto de 2015.

Tomada y modificada de González-Meneses et al.², Maceira Rozas y Atienza-Merino²⁹.

Manifestaciones clínicas

Existe afectación multiorgánica, las principales características son: baja talla, facies tosca, macrocefalia, macroglosia, labios gruesos, cejas pobladas, opacidad corneal, glaucoma, hidrocefalia comunicante, compresión medular, síndrome del túnel carpiano, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia, obstrucción de las vías aéreas con la consecuente apnea o disnea, enfermedades cardíacas, hernias umbilicales e inguinales, rigidez articular y disostosis múltiple^{2,5,14-17}. Respecto al neurodesarrollo, la MPS IH es la única que produce trastorno cognitivo, en las otras 2 variantes existe un desarrollo cognitivo cercano a lo normal¹⁷. Los casos severos son diagnosticados con relativa facilidad por el fenotipo tan llamativo, sin embargo las formas atenuadas que generan Scheie son más difíciles de identificar, ya que pueden presentarse solo como enfermedad articular que en ocasiones se confunde con enfermedades reumatológicas de la infancia¹⁸.

Complicaciones

El aumento de depósito de DS y HS en órganos favorece la aparición paulatina de complicaciones, entre ellas opacidad corneal con posterior pérdida de la visión, enfermedad pulmonar restrictiva, rinitis crónica recurrente acompañada de secreción nasal persistente e infecciones frecuentes del oído, hipoacusia conductiva y neurosensorial, hipertensión endocraneal. Cardiopatías como el engrosamiento de la válvula cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias. La muerte ocurre por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.

Mucopolisacaridosis II (Hunter)

Afecta con mayor proporción a hombres que a mujeres, por presentar un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X^{14,19,20}. La enzima iduronato-L-sulfatasa mutada genera alteraciones en procesos de clivaje de las fracciones sulfatadas del DS y del heparán sulfato (HS).

Manifestaciones clínicas

La MPS II se subdivide en 2 grandes categorías, la MPS IIA (severa) y la MPS IIB (moderada). La aparición de las manifestaciones clínicas en la MPS IIA es en los primeros meses, mientras que en MPS IIB de los 3-4 años. Las principales características son facies tosca, opacidades corneales, macroglosia, rinorrea, hipertrofia gingival, hirsutismo, cuello y tórax cortos, manos en garra, hipercifosis lumbar, hernias inguinal y umbilicales, hepatoesplenomegalia leve, engrosamiento de tejidos blandos y cartílagos, con la consecuente disostosis ósea, apneas del sueño, valvulopatías y miocardiopatías¹⁹⁻²¹. La afección del sistema nervioso varía, en la tipo IIA se presenta trastorno cognitivo progresivo, hiperactividad y agresividad, mientras que en la tipo IIB hay desarrollo neuronal normal²⁰.

Complicaciones

Los depósitos orofaríngeos obstruyen la cavidad supraglótica favoreciendo la apnea del sueño, y los traqueobronquiales facilitan infecciones en el tracto respiratorio; pueden presentar otitis media, hipoacusia, mielopatía cervical y compresión medular¹⁹⁻²¹. Respecto a las anomalías esqueléticas es común encontrar artropatía de cadera, articulaciones rígidas, síndrome de túnel carpiano, mano en garra, algunos requiriendo corrección quirúrgica^{19,20}. La mortalidad en casos graves suele presentarse en la segunda década de vida secundaria a fallas cardíacas y respiratorias^{14,19,20}, mientras que los leves son más longevos.

Mucopolisacaridosis III (Sanfilippo)

Existen 4 subtipos de MPS III, descritos en la [tabla 1](#) con sus respectivas enzimas lisosomales. Los signos no varían mucho, y a pesar de los intentos de separar los rasgos fenotípicos de cada subtipo, no ha sido posible debido a la inmensa heterogeneidad alélica y polimorfismos. Las MPS III más comunes son los subtipos A y B, siendo el C y D subtipos pocos frecuentes en la clínica²².

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas, aunque son muy semejantes, pueden variar entre fenotipos²³. El retraso neurológico y la degeneración del sistema nervioso central son evidentes a partir de los 6 a 10 años de edad, con retardo del lenguaje, hiperactividad, agresividad y trastornos del sueño²². Los rasgos dismorfológicos no son tan evidentes, presentando así facies toscas pero de manera sutil, macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente, hirsutismo, hipoacusia, otitis e infecciones en la garganta^{22,24,25}. Otros síntomas menos frecuentes son hepatomegalia, macrocefalia o las hernias inguinales. El crecimiento puede ser normal, las anomalías cardíacas o esqueléticas son raras.

Complicaciones

Las complicaciones se producen en 3 fases. La primera fase comienza antes de los 3 años, la cual se caracteriza por hipoacusia, retraso en el lenguaje, falta de control de esfínteres, otitis, faringitis y diarrea²². La segunda fase se inicia entre los 3-4 años y se hacen evidentes los trastornos en el sueño, con hiperactividad y agresividad; en pocos casos aparecen signos como escoliosis, cifosis, lordosis lumbar y síndrome del túnel carpiano²². La tercera fase aparece hacia la primera década de vida, donde la hiperactividad cesa, aumenta la espasticidad, pérdida de equilibrio, convulsiones, hasta la pérdida importante de movilidad que genera incapacidad permanente; surgen problemas para deglutir y alimenticios, por lo que su ingesta es líquida y en algunos casos con sonda nasogástrica²². Los pacientes fallecen entre la segunda y la tercera décadas de la vida, usualmente por infecciones respiratorias severas^{22,24,26}.

Mucopolisacaridosis tipo IV (Morquio)

Existen 2 subtipos de MPS IV, la MPS IVA con una frecuencia variable a nivel mundial de 1/75.000 a 1/200.000^{1,27}. Existe afección del sistema osteoarticular y del tejido de sostén por alteración del metabolismo del queratán sulfato y condroitín sulfato, generando daño permanente y progresivo subsecuente en fibroblastos y leucocitos. El gen afectado *GALNS* codifica para la enzima GALNS encargada de hidrolizar el condroitín sulfato de la N-acetil-D-galactosamina 6-sulfato y las unidades de queratán sulfato de la D-galactosa 6-sulfato²⁸⁻³⁰.

Por su parte, la MPS IVB, cuyo resultado es la acumulación de queratán sulfato, presenta manifestaciones clínicas similares a la MPS IV A³¹. Su prevalencia estimada varía de 1/75.000 a 1/640.000 nacidos vivos³¹.

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones aparecen entre el primer a tercer año de vida¹, con baja talla, tronco corto, pectus carinatum, cifoescoliosis, hiperlaxitud, inestabilidad de la columna cervical y vértebras en cuña u ovoides^{1,2,27,32-34}; a nivel craneofacial presentan facies tosca (no muy marcada), prognatismo, boca amplia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, malformaciones y caries en los dientes, hipoacusia, cuello corto e hipoplasia odontoidea^{1,27,34}. Se presenta hiperlaxitud articular a nivel de cadera y en extremidades inferiores genu valgo y pie plano³³⁻³⁵. La radiografía muestra metacarpos cortos y anchos, coxa valga, cabezas femorales pequeñas o aplanadas²⁷. El desarrollo psicomotor y cociente intelectual se conserva^{27,32,33,35,36}; sin embargo, las alteraciones vertebrales pueden comprimir la médula generando debilidad progresiva y parálisis^{2,27,34}.

Complicaciones

Varían dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la edad del paciente; sin embargo, en general se pueden citar: plejías secundarias a lesiones cervicales por hipoplasia odontoidea, restricciones respiratorias por las malformaciones de tórax, escoliosis y hepato o esplenomegalia.

Mucopolisacaridosis tipo VI (Maroteaux-Lamy)

La mucopolisacaridosis tipo VI genera acumulación de DS. Se estima una prevalencia que puede variar entre 1 en 43.261 hasta 1 en 1.505.160 nacidos vivos^{14,37-40}.

Características clínicas

Debido a la acumulación de DS se presentan 2 espectros de la enfermedad, la leve o lenta y la severa o rápida³⁸, cada una con diversas complicaciones. La severa comienza generalmente antes de los 2 años de edad, presentando complicaciones cardíacas^{38,41} que llevan al deceso entre la segunda o tercera décadas de la vida. La forma leve comienza tardíamente, siendo las alteraciones músculo-esqueléticas leves las primeras en aparecer clínicamente y falleciendo entre la cuarta o quinta década de vida.

Entre las principales características clínicas para ambos espectros se encuentran: baja talla para la edad, disostosis múltiple (como principal característica de la enfermedad en su forma severa)³⁸, rigidez articular, opacidad corneal, facies tosca^{14,38} y a nivel cardiovascular valvulopatías y miocardiopatías como principal causa de muerte^{14,38,41}.

De forma poco frecuente se pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, compromiso pulmonar^{14,38,41} y hernias inguinales o umbilicales. El desarrollo cognitivo usualmente es normal^{14,38}.

Complicaciones

La acumulación del DS lleva a varias complicaciones a nivel pulmonar extrínsecas e intrínsecas, hepatomegalia, opacidad corneal, glaucoma y el edema de papila con atrofia óptica se aprecia en MPS VI avanzada. Alteraciones cardíacas como las estenosis y/o las insuficiencias en las válvulas mitral, tricúspide y aórtica son muy características de esta MPS; además, otras como la endocarditis y la hipertrofia ventricular pueden estar presentes en estas personas^{38,41}.

Mucopolisacaridosis tipo VII (Sly)

La mucopolisacaridosis tipo VII está caracterizada por la acumulación de ácido glucurónico, debido a la deficiencia de la beta-glucuronidasa, con prevalencia de 1 en 250.000 nacidos vivos.

Características clínicas

Las características principales son la baja talla, macrocefalia, facies tosca, cuello corto, opacidades corneales, pectus carinatum, cifosis, escoliosis, hepatomegalia, esplenomegalia, hernia umbilical, hernia inguinal, disostosis múltiple, hipoplasia odontoidea, hipertricosis, displasia acetabular, articulaciones contraídas, retardo del neurodesarrollo, hidrocefalia y como manifestación prenatal se encuentra el hidrops fetal^{42,43}.

Complicaciones

El fenotipo más severo presenta hidrops fetal, y su expectativa de vida es de meses, mientras que su forma leve puede llegar a la quinta década de la vida. Esta MPS comparte complicaciones como las hernias inguinales y umbilicales, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la opacidad corneal. Además, existen frecuentes infecciones respiratorias y retardo del neurodesarrollo marcado en su forma grave⁴³⁻⁴⁵.

Mucopolisacaridosis tipo IX (Natowicz)

En la mucopolisacaridosis tipo IX existe depósito lisosomal de ácido hialurónico.

Características clínicas

Se caracteriza por baja talla, úvula bífida, paladar hendido, puente nasal deprimido, acumulación de masas en

tejido blando periarticular, cambios medio faciales, otitis media y un signo casi patognomónico, que son las erosiones acetabulares¹⁸.

Complicaciones

Por la baja frecuencia de esta enfermedad no se reportan complicaciones diferentes a las manifestaciones clínicas. Se pueden prever complicaciones relacionadas con las altas concentraciones de ácido hialurónico en el líquido sinovial y en los tejidos sólidos, como en el cartílago y la piel. Estas altas concentraciones en los tejidos generarán directamente las manifestaciones clínicas¹⁰.

Deficiencia de múltiples sulfatasas

La deficiencia de múltiples sulfatasas o mucosulfatidosis se caracteriza por el depósito de esfingolípidos, esteroides y glucosaminoglucanos sulfatados.

Características clínicas

Las personas afectadas pueden presentar baja talla, facies tosca, frente amplia, aplanamiento facial, pérdida de la audición, disostosis múltiple, hipotonía neonatal, ictiosis severa, hepatomegalia, esplenomegalia, con importante retardo del desarrollo psicomotor y mental, ataxia e hiperreflexia de miembros inferiores. Según la edad de aparición y severidad de la enfermedad se ha clasificado en las variantes neonatal-infancia tardía (0-2 años) y juvenil (2-4 años)⁴⁶⁻⁴⁹.

Complicaciones

Las personas con la variante neonatal-infancia tardía (0-2 años) suelen presentar mayores complicaciones y fallecimiento en la infancia.

Diagnóstico de las mucopolisacaridosis

El diagnóstico de estas enfermedades se inicia con una historia clínica completa, especificando en antecedentes, si existen otros miembros en la familia con las mismas características clínicas, y si existe consanguinidad parental, por tener mecanismos de herencia autosómico recesivo, con excepción de MPS II que es ligada a X recesiva. La edad de inicio de las manifestaciones clínicas y un orden cronológico de la evolución, así como de las complicaciones, son datos fundamentales para poder orientar el diagnóstico. Los signos clínicos son el punto de partida para la orientación diagnóstica y aproximación al tipo de MPS que presenta el paciente¹⁹⁻²¹. Los hallazgos de imágenes diagnósticas complementan el estudio inicial, siendo los principales disostosis ósea evaluada por radiología y anomalía en la sustancia blanca y espacios perivasculares en los casos graves evaluados por resonancia magnética cerebral²⁰.

Teniendo en cuenta una sospecha inicial se debe continuar con estudios de tamizaje y posteriormente confirmatorios. Los estudios de tamizaje son iguales para todos los subtipos de MPS, ya que lo que se quiere determinar es si existe excreción de GAG y cuál se excreta en la orina,

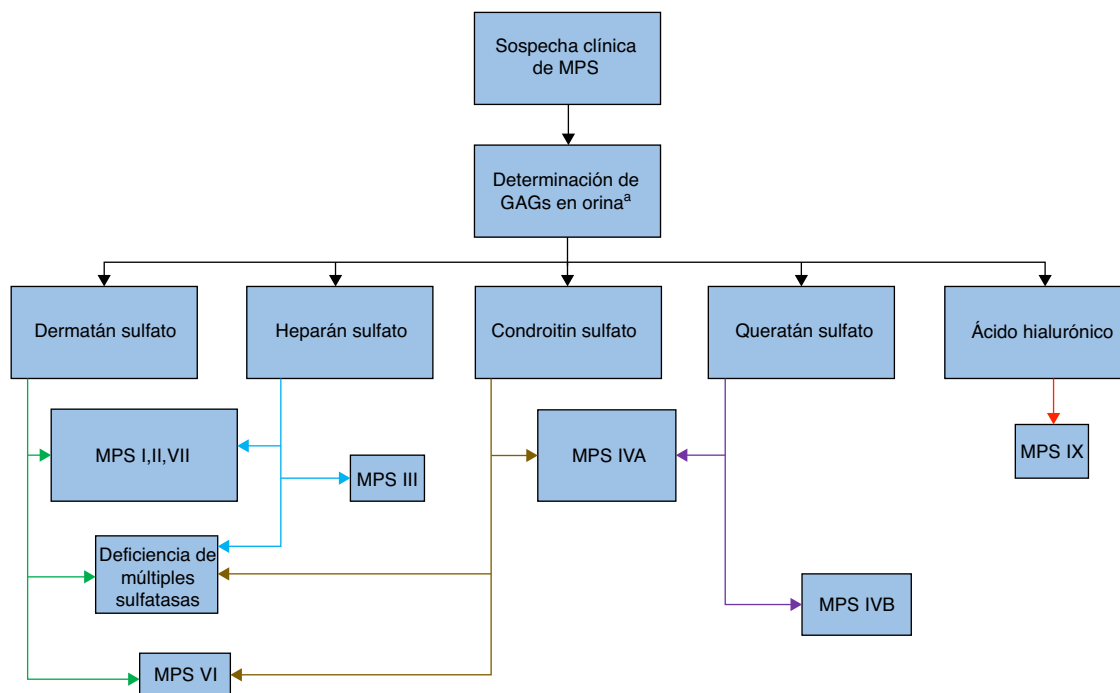


Figura 1 Algoritmo indicando el estudio de tamizaje inicial ante la sospecha clínica de MPS.

^a La determinación de GAGs en orina se puede realizar tanto por electroforesis como por cromatografía. Los colores de las flechas indican el tipo de GAG excretado, algunas MPS tienen 2 o 3 tipo de GAG. Este es el primer paso para orientar la determinación enzimática en plasma que se detalla en la figura 2.

teniendo la precaución de que a mayor edad disminuye la excreción, y esto no significa que el paciente no tenga la enfermedad. Una vez determinado el tipo GAG en orina se orienta al tipo de ensayo enzimático que se realizará³⁶. La determinación enzimática puede ser realizada en plasma, fibroblastos y leucocitos; se debe tener la precaución de que si se realiza la determinación en plasma siempre debe ser confirmada con determinación en leucocitos o fibroblastos para poder establecer el diagnóstico definitivo. Con este dato confirmatorio se debe iniciar terapia específica para el tipo de MPS demostrado^{9,19,20,50,51}.

Por último, se debe realizar estudio molecular, siempre y cuando esté disponible, para poder establecer el tipo de mutación que presenta, ya que existe correlación genotipo fenotipo en varios casos, y para poder realizar una asesoría genética adecuada buscando portadores en la familia, de tal manera que se pueda prevenir nuevos casos^{20,50}.

En las figuras 1 y 2 se detalla un algoritmo en el diagnóstico de estas entidades desde la sospecha inicial hasta las pruebas confirmatorias por tipo de MPS.

Tratamiento y manejo de las mucopolisacaridosis

El tratamiento de las MPS está dirigido a disminuir la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

Hasta hace algunos años el tratamiento era paliativo para todos los subtipos, hasta que se iniciaron 2 tipos de tratamientos: el primero de ellos es el trasplante de células

madre hematopoyéticas (HSCT) y el segundo la terapia de reemplazo enzimático (ERT).

Para MPS I ha dado buen resultado HSCT de forma temprana; sin embargo, no todos los casos se logran captar tempranamente y deben tratarse con ERT administrada por vía endovenosa, que emplea laronidasa (α -L-iduronidasa recombinante humana)^{5,12,14}.

En el caso de MPS II actualmente se emplea para tratamiento ERT con idurosulfasa (I2S) y el HSCT; sin embargo, este último, al contrario de lo que ocurre en MPS I, no ha sido efectivo^{14,19}.

Para MPS III no se ha desarrollado ERT básicamente porque el principal compromiso es del sistema nervioso central, y las enzimas fabricadas hasta la fecha no atraviesan la barrera hematoencefálica. La terapia génica está siendo investigada en modelos animales, al igual que tratamientos con moléculas inhibitoras de síntesis de GAG y estudios en ratones con extractos de isoflavona de soja, los cuales han demostrado efectos gastrointestinales positivos y baja frecuencia de infecciones²².

La enfermedad de Morquio, o MPS IV, tiene tratamiento, que fue aprobado por la FDA, la terapia de reemplazo enzimático es solo para la tipo IV A, la enzima utilizada es la elosulfasa alfa, que corresponde a la enzima recombinante humana N acetilgalactosamina-6-sulfatasa⁵².

Para MPS VI la ERT se hace con galsulfasa, una forma recombinante de la enzima N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa¹⁴. Otra de las opciones terapéuticas es HSCT^{14,38}, e incluso se ha propuesto la combinación de la ERT y HSCT; sin embargo, se considera la ERT como tratamiento principal¹⁴.

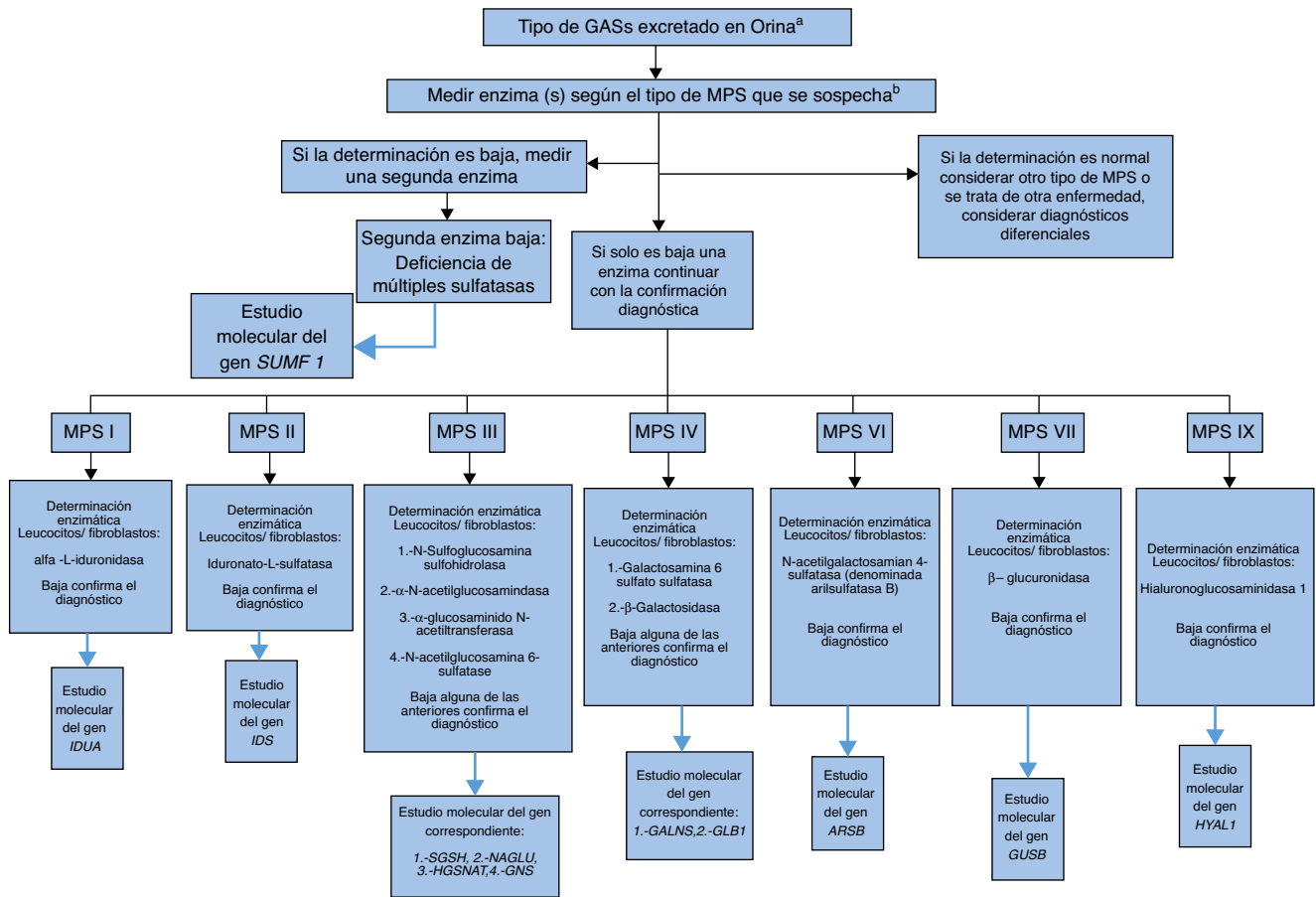


Figura 2 Algoritmo que representa la continuación en la aproximación diagnóstica iniciada en la figura 1.

^aUna vez que se tenga el tipo o los tipos de GAG excretados en la orina y seleccionado la posible MPS se continuará con la determinación enzimática.

^bPara la determinación enzimática se puede realizar en plasma o en papel filtro (técnica validada), se determinará dependiendo de la sospecha diagnóstica; en el caso de MPS III se deben medir las 4 enzimas. En los casos en que solo se requiera determinar una sola, si es baja, se debe realizar la medida de otra enzima, ya que se debe tener presente la posibilidad de deficiencia de múltiple sulfatasa. Esto es importante principalmente para aquellas que tienen terapia de reemplazo enzimático, ya que la terapia solo debe ser administrada para una deficiencia, y se puede cometer el error de tratar una deficiencia de múltiples sulfatasas con una sola terapia si no se verifica. Una vez se tenga el valor se debe confirmar con determinación en leucocitos o fibroblasto, lo que establece el diagnóstico definitivo. En la línea azul se señala el último paso, que sería la prueba molecular, y si está disponible se debe realizar.

Para las otras formas de MPS no existe hasta la fecha ERT, pero se debe precisar que el manejo de cada una de estas no solo es la ERT, sino que consiste en un manejo transdisciplinario, con la participación de cada uno de los especialistas de acuerdo a las áreas de compromiso. Para cada subtipo de MPS existen guías de manejo preventivo y de las complicaciones que se puedan presentar.

Conclusiones

Las MPS son un amplio grupo de patologías infrecuentes, pero con impacto para el paciente, la familia y la sociedad muy alto. Por esta razón es importante reconocer sus características para poder establecer un diagnóstico oportuno y ofrecer un tratamiento adecuado, teniendo en cuenta adicionalmente que existen para cuatro de estas enfermedades ERT y su inicio temprano sumado al manejo transdisciplinario mejora la calidad de vida y el pronóstico.

Conflicto de intereses

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/ asentimiento informado, comité de ética, financiación, estudios animales y sobre la ausencia de conflicto de intereses según corresponda.

Referencias

- Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. La mucopolysaccharidosis IVA (syndrome de Morquio A): Aspects clinique, biologique et thérapeutique. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2007;65:5-11.
- González-Meneses A, Barcia A, Díaz JL. Protocolo de actuación en las mucopolisaccharidosis. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2010;1:24-36.
- Henderson JL. Gargoylism: A review of the principal features with a report of five cases. *Arch Dis Child*. 1940;15:201-14.

4. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med.* 1917;10:104–16.
5. Bay L, Amartino H, Barreiro C, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106:361–8.
6. Chudley AE, Chakravorty C. Genetic landmarks through philately: Luis Morquio 1867–1935. *Clin Genet.* 2002;62:438–9.
7. Cunningham R. A contribution to the genetics of gargoylism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954;17:191–5.
8. Al-Maawali A, Surendra J, Roshan K. Spectrum of paediatric lysosomal storage disorders in Oman. *SQU Med J.* 2012;12:295–9.
9. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk Colombian subjects. *JIMD.* 2013;11:109–16.
10. Natowicz M, Short M, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med.* 1996;335:1029–33.
11. McKusick VA. The nosology of the mucopolysaccharidoses. *Am J Med.* 1969;47:730–47.
12. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012;171:911–9.
13. De Ru M, Teunissen Q, van der Lee J, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: Results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:22.
14. Giugliani R, Federhen A, Rojas M, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33:589–604.
15. Munoz-Rojas M, Bay L, Sanchez L, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis.* 2011;34:1029–37.
16. De Ru MH, Boelens J, Das A, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: Results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:55.
17. Menéndez-Sainz C, González-García S, Zaldívar-Muñoz C, González-Quevedo A. Mucopolisacaridosis con afectaciones del sistema nervioso. *Rev Mex Neuroci.* 2006;7:150–5.
18. Manger B, Mengel E, Schaefer R. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol.* 2007;26:335–41.
19. Gullebart N, Amartino H, Arberas C. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Argent Pediatr.* 2011;2:175–81.
20. Wraith J, Scarpa M, Beck M, Bodamer O, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): A clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167:267–77.
21. Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008;121:e377–86.
22. Wijburg F, Wegrzyn G, Burton B, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr.* 2013;102:462–70.
23. Cleary M, Wraith J. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child.* 1993;69:403–5.
24. Esposito S, Balzano N, Daniele A, et al. Heparan N-sulfatase gene: Two novel mutations and transient expression of 15 defects. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1501:1–11.
25. Wolfea B, Ghomashchi F, Kima T, et al. New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome) Types A, B, C and D by tandem mass spectrometry. *Bioconjug Chem.* 2012;23:557–64.
26. Burrows R, Muzzo S. Síndrome de San Filippo: tipificación de mucopolisacaridosis en orina y determinación enzimática en plasma. *Rev Chil Pediatr.* 1980;50:129–33.
27. Suárez-Obando F, Zarante-Montoya I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Univ Méd.* 2007;48:166–74.
28. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, et al. The Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet.* 1993;52:96–8.
29. Maceira-Rozas MC, Atienza-Merino G. Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. p. 21–124.
30. The Gene Ontology. N-acetylgalactosamine-6-sulfatase activity; 2013 [consultado 14 Jun 2014]. Disponible en: http://amigo.geneontology.org/cgi-bin/amigo/term_details?term=GO:0043890#top
31. Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colon Y, et al. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: An update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812:782–90.
32. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19:357–65.
33. Mena M, Obando R. Síndrome de Morquio. *Rev Chil Pediatr.* 1976;47:247–54.
34. Suarez-Guerrero JL, Bello-Suárez AK, Vargas-Santos MC, Contreras-García GA. Caracterización clínica, estudios genéticos y manejo de la mucopolisacaridosis tipo IVA. *MÉD UIS.* 2013;26:43–50.
35. Amigo O, Burrows R, Muzzo S. Mucopolisacaridosis tipo IV. Síndrome de Morquio. *Rev Chil Pediatr.* 1979;50:61–4.
36. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 2001;47:2098–102.
37. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): Clinical review and current treatment: A special review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:931–45.
38. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
39. Harmatz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: Clinical facts and figures. *Turk J Pediatr.* 2010;52:443–9.
40. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat.* 2001;18:282–95.
41. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:385–94.
42. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr.* 1973;82:249–57.
43. Cheng Y, Verp MS, Knutel T, Hibbard JU. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. *J Perinat Med.* 2003;31:535–7.
44. Tomatsu S, Montaña AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly syndrome). *Hum Mutat.* 2009;30:511–9.
45. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619 V mutation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21:629–34.
46. Artigalás OA, da Silva LR, Burin M, et al. Multiple sulfatase deficiency: Clinical report and description of two novel mutations in a Brazilian patient. *Metab Brain Dis.* 2009;24:493–500.

47. Basner R, von Figura K, Glössl J, Klein U, Kresse H, Mlekusch W. Multiple deficiency of mucopolysaccharide sulfatases in mucopolysaccharidosis. *Pediatr Res.* 1979;13:1316–8.
48. Blanco-Aguirre ME, Kofman-Alfaro SH, Rivera-Vega MR, et al. Unusual clinical presentation in two cases of multiple sulfatase deficiency. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:388–92.
49. Burk RD, Valle D, Thomas GH, et al. Early manifestations of multiple sulfatase deficiency. *J Pediatr.* 1984;104:574–8.
50. Wood TC, Harvey K, Beck M. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:293–307.
51. Scarpa M, Almássy Z, Beck M. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;7:72.
52. Tomatsu S, Sawamoto K, Alméjiga-Díaz CJ, et al. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A syndrome. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1937–53.