

Mucopolisacaridosis tipo IV como causa de talla baja patológica: reporte de un caso y revisión de la literatura

Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of pathological short stature:
a case report and literature review

LUZ STELLA LÓPEZ RAMÍREZ¹, ALEJANDRO VELÁSQUEZ URZOLA², VERÓNICA ABAD², DAVID ESPINAL³
Forma de citar: López LS, Velásquez A, Abad M, Espinal D. Mucopolisacaridosis tipo IV como causa de talla baja patológica: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev CES Med 2008;22(2):89-97

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV, en una niña de 5 años que consulta al servicio de endocrinología pediátrica del Hospital Pablo Tabón Uribe, por talla baja y deformidades esqueléticas que iniciaron al año de edad. Inicialmente admitida con una impresión diagnóstica de raquitismo, pero al evaluar el caso en conjunto con el grupo de ortopedia infantil se confirma el diagnóstico por clínica, hallazgos radiológicos característicos y pruebas específicas para mucopolisacaridosis. Se revisan los principales aspectos clínicos y radiológicos de la enfermedad y el manejo actual.

PALABRAS CLAVES

Mucopolisacaridosis
Síndrome de Morquio

¹ Residente de pediatría- Universidad CES-Medellín fealluz@hotmail.com

² Pediatra Endocrinólogo. Unidad Endocrinología Pediátrica. Hospital Pablo Tobon Uribe- Medellín

³ Jefe de Pediatría. Hospital Pablo Tobon Uribe- Medellín
Hospital Pablo Tobón Uribe- Unidad de endocrinología pediátrica- Medellín

Recibido: septiembre de 2008. Revisado: septiembre de 2008. Aceptado: octubre de 2008

Error innato del metabolismo

Platispondilia

Talla baja patológica

ABSTRACT

We report a case of Morquio syndrome, or mucopolysaccharidosis type IV, in a girl of 5 years attending the pediatric endocrinology service at the Pablo Tobón Uribe Hospital, because of short stature and skeletal deformities that began in the first year of life. Initially admitted with a working diagnosis of raquitism, but reassessment of the case by the children's orthopedic group confirmed the diagnosis by clinical, specific serological tests and characteristic radiological findings specific for mucopolysaccharidosis. We review the clinical and radiological characteristics of the disease and current treatment options.

KEY WORDS

Mucopolysaccharidoses

Morquio syndrome

Innate error of the metabolism

Platyspondyly

Pathological short stature

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una niña de 5 años y 10 meses, natural y residente en Medellín (Antioquia), con 4 años de evolución de ensanchamiento basal del tórax hasta tornarse en quilla, deformidad angular de rodillas y engrosamiento de las muñecas (fig. 1). Fue valorada inicialmente por pediatría, por talla baja que consideró manejo por endocrinología infantil ante sospecha de raquitismo, pero los estudios del calcio, fósforo y paratohormona (PTH) fueron normales. Llamaba la atención las

anormalidades esqueléticas. No se encontraron antecedentes de importancia, solo otitis a repetición y un primo en segundo grado con una condición similar; los padres no son consanguíneos.

Al examen físico presentaba talla de 90 cm, (-5,3 desviaciones estándar -DE- de lo normal para la edad), peso de 13 Kg (-3,88 DE para la edad), perímetro cefálico 52 cm, envergadura de 55cm, talla proyectada final de 153 cm, en el percentil 5 para la curva de talla (fig.2). Se encontró cuello y pectum carinatum (tórax en quilla), extremidades superiores con engrosamiento distal del cúbito y el radio bilateral, dedos cortos y anchos. En extremidades inferiores un genu valgum marcado. En el dorso se evidenció escoliosis de concavidad izquierda y cifosis. Al examen oftalmológico no se evidenciaron opacidades corneales y el examen neurológico y mental era normal para la edad.

La radiografía de columna mostró hipoplasia de apófisis odontoides, platispondilia y espacios vertebrales amplios. En la radiografía de manos se observó acortamiento de huesos del carpo, ensanchamiento metafisiario y edad ósea de 3 años y 10 meses por el método de Greulich and Pyle (fig. 3).

Con estos hallazgos clínicos, radiológicos, y con el concepto de ortopedia, se pensó en mucopolisacaridosis (MPS). Se solicitó un estudio cualitativo para mucopolisacaridosis en orina que mostró albúmina acida positiva y se solicitó el ensayo enzimático de N acetil-galatosamina-6-sulfatasa en leucocitos de sangre periférica demostrándose nivel residual menor al 1 %, lo que la clasificaría como una MPS tipo IV A. Con el diagnóstico definitivo se inició manejo interdisciplinario y se solicitó asesoría genética para la paciente y su familia.

DISCUSIÓN

El crecimiento es un proceso biológico complejo que se inicia en la concepción y finaliza al alcanzar

Figura 1. NIÑA DE 5 AÑOS 10 MESES, QUE PRESENTA TALLA BAJA, PECTUM CARINATUM, CUELLO Y TÓRAX CORTO, GENU VALGO MARCADO



Figura 2. CURVA DE CRECIMIENTO DONDE SE OBSERVA TALLA A -5 DE DE LA TALLA PARENTAL, CON UN RETRASO DE LA EDAD ÓSEA DE 2 AÑOS

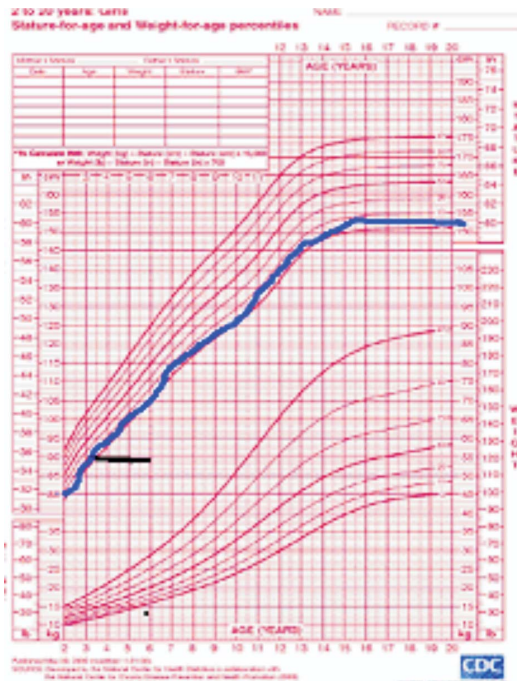
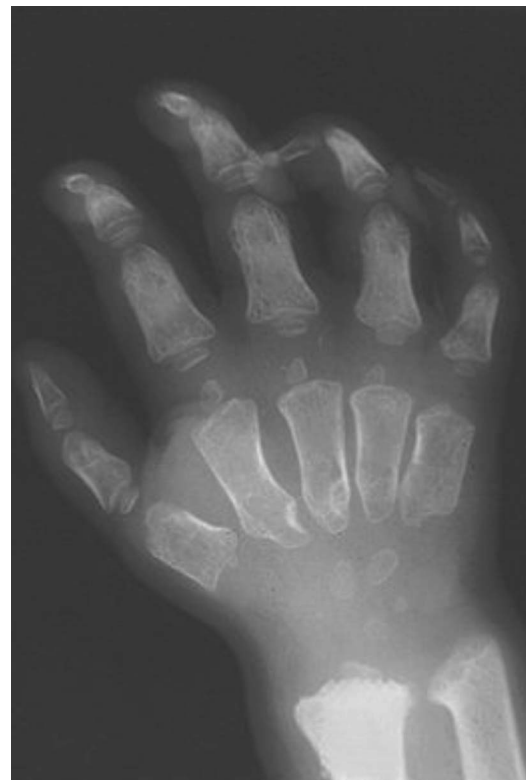


Figura 3. EDAD ÓSEA DE 3 AÑOS Y 10 MESES, SE OBSERVA METACARPÍANOS CON BASES CÓNICAS Y METÁFISIS ANCHAS



la talla adulta, y que se expresa con un cambio en las proporciones corporales que condicionan el incremento de talla del individuo. El crecimiento somático normal va a ser, pues, el resultado de la interacción entre factores genéticos, nutricionales, ambientales, psicosociales y hormonales que interactúan de forma concertada sobre el medio celular.

Entre las hormonas, la de crecimiento, desempeña una función fundamental en este proceso, así como otras hormonas como la tiroidea, las sexuales y glucocorticoides, entre otras. Como uno de los aspectos más tangibles del crecimiento es el incremento progresivo de la talla, los pediatras son consultados cada vez con más frecuencia por la posible talla baja de los niños, lo que nos obliga a identificar lo más precozmente posible las alteraciones del crecimiento ya que, en algunos casos, pueden beneficiarse de los tratamientos de que disponemos en la actualidad.

Dentro de la talla baja patológica se incluyen todos aquellos pacientes en los que existe una anomalía, identificable o no, causante de su hipocrecimiento, representando el 20 % de las causas de talla baja. Posteriormente, se clasifican en armónicos o disarmónicos según se mantengan o no las proporciones normales entre los distintos segmentos corporales. Un hipocrecimiento disarmónico suele indicar la existencia de una afectación aislada del sistema esquelético; por el contrario, un hipocrecimiento armónico suele ser la manifestación de una alteración más generalizada. Las causas más frecuentes de hipocrecimiento disarmónico son las osteocondrodisplasias (1), pero existen algunas enfermedades de depósito que pueden afectar la talla final, como en este caso (2).

El cuadro clínico de la paciente con talla baja patológica, metabolismo óseo normal y las malformaciones esqueléticas severas, sugieren una enfermedad de depósito lisosomal, tipo MPS. Por su examen neurológico completamente normal y por primar las malformaciones

esqueléticas, el caso es compatible con una MPS tipo IV o síndrome de Morquio (3).

La mucopolisacaridosis tipo IV fue descrita en 1929 por Morquio en Montevideo (Uruguay); dado que Brailsford en Inglaterra caracterizaba de forma simultánea esta enfermedad el cuadro se denomina Síndrome de Morquio- Brailsford (4). Éste, a su vez, forma parte de las MPS, enfermedades metabólicas hereditarias causadas por el déficit de enzimas lisosómicas que producen acumulación de mucopolisacáridos en los tejidos (llamados actualmente glicosaminoglicanos). Se han descrito 13 defectos enzimáticos diferentes, clasificados en siete grupos de mucopolisacaridosis (5).

El síndrome de Morquio se caracteriza por ser de herencia autosómica recesiva, afecta de igual manera a hombres y mujeres y tiene una incidencia de 1 en 200 000 nacidos vivos (6), es causado por la ausencia o reducción en la actividad de una de las dos enzimas hidrolasas lisosomales: la N-acetil galactosamina-6-sulfato sulfatasa (NAG6S) y la galactosidasa. Con la deficiencia de la primera de ellas se tiene una mucopolisacaridosis IV tipo A y si la deficiencia es de la segunda se presenta mucopolisacaridosis IV tipo B. Una tercera forma, la tipo C, también ha sido propuesta (7). El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 16 (16q24.3) en la MPS IV tipo A y en el cromosoma 3 (3q21.33) en la MPS IV tipo B, respectivamente (8).

La presentación clínica del S. de Morquio es muy variable, dependiendo de su heterogeneidad clínica, del grado de reducción o ausencia total de la actividad enzimática de NAG6S, provocando la acumulación de glicosaminoglicanos, queratán sulfato y condroitín 6 sulfato en distintos tejidos tisulares como en cartílagos, córnea, discos intervertebrales, bazo, hígado y corazón (9).

Las principales manifestaciones de la MPS tipo IV son de tipo esquelético como tronco corto, tórax en tonel, pectum carinatum, genu valgo, hiperlaxitud articular y opacidades corneales. El

crecimiento está muy comprometido y la estatura promedio se encuentra entre 85 y 100 cm, motivo por el cual consultan la mayoría de pacientes de manera temprana; no cursa con retardo mental como las otras MPS y la sordera neurosensorial se hace presente en la segunda década de la vida afectando al 100 % de los pacientes después de los 20 años de edad (6).

Una manifestación constante, pero tardía, es la regurgitación aórtica que está asociada a la escoliosis severa que genera problemas respiratorios y es una de las principales causas de mortalidad (10). Las manifestaciones orales han sido pobremente descritas en la literatura. En Colombia, un estudio de la Pontificia Universidad Javeriana realizado en 5 pacientes con MPS tipo IV, describe la presencia de efélides labiales, el aumento del tercio superior, el cierre labial incompetente, el paladar aplanado, la macroglosia y la microdoncia (11,12).

Las manifestaciones ortopédicas no son detectadas normalmente hasta los 18 a 24 meses de edad, aunque radiográficamente pueden encontrarse al año. Los pacientes presentan una debilidad general con hiperlaxitud ligamentosa, tronco corto y cifosis toracolumbar, deformidad provocada por la alteración en los cuerpos vertebrales más móviles de la columna, debido a una maduración anormal como resultado de una incompleta osificación endocondral (13,14).

Los hallazgos radiológicos varían con la edad del paciente y es la única mucopolisacaridosis que no presenta cambios óseos similares a la disostosis múltiple (15). Los cambios más representativos son platispondilia vertebral, hipoplasia odontóidea, coxa valga, metacarpos cortos y anchos y, aplanamiento de la cabeza femoral (16). En la platispondilia se observa una vértebra con apariencia aplastada y bordes desiguales afectando principalmente a D11, D12 y L5 (fig. 4A). La cifosis puede provocar complicaciones neurológicas debido a la afectación de la médula espinal o de la cola de caballo, por un compromiso del canal medular,

requiriendo la descompresión anterior y la corrección de la cifosis (17). En la columna cervical hay displasia de odontoides e inestabilidad atlantoaxoidea, al igual que en otros síndromes, como el síndrome de Down (18). Esta inestabilidad puede provocar una compresión de la médula espinal cervical constituyendo la alteración ortopédica más grave, pudiendo provocar una cuadriplejía o incluso la muerte ante traumatismos cervicales mínimos.

La muerte debida a una mielopatía progresiva era el pronóstico histórico para estos niños antes de desarrollarse el adecuado manejo ortopédico y quirúrgico de la compresión del cordón espinal cervical. Los pacientes presentan un cansancio precoz con dificultad para la marcha debido a la compresión medular que presentan a nivel occipitocervical (fig. 4B), y, ante la pérdida funcional motora progresiva después de los 3 ó 4 años de edad, se debe sospechar un compromiso neurológico.

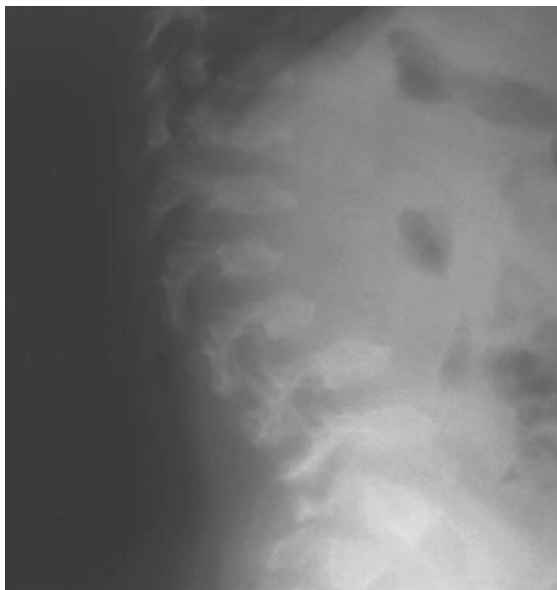
Para el estudio de la posible presencia de inestabilidad C1-C2 se ha propuesto realizar un tamizaje a partir de los 2 años empleando proyecciones radiológicas laterales dinámicas de la columna cervical (16). La inestabilidad C1-C2 se define radiológicamente cuando existe una distancia entre el arco anterior del atlas y la apófisis odontoides mayor de 5 mm en el niño o mayor de 3 mm en el adulto. Algunos autores consideran que es preferible estudiar el intervalo posterior, medido desde la pared posterior de la apófisis odontoides hasta el límite anterior de la lámina de C1 valorando el ancho del canal raquídeo (17). Se considera que esta distancia tiene un valor crítico de 13-14 mm en la radiografía lateral de columna cervical en cualquier posición.

Si en la exploración del niño no aparecen signos clínicos de compresión medular y la anchura del canal raquídeo es superior a 13 mm, se recomienda un seguimiento con estudio radiográfico al menos una vez al año. Si la distancia es inferior a 13 mm o se encuentran

signos clínicos de compresión medular estaría indicado realizar una resonancia magnética (RM) en flexión y extensión. Algunos autores aconsejan

realizar una RM de la columna cervical tan pronto como el diagnóstico clínico y bioquímico sea establecido (13,14).

Figura 4. A. RADIOGRAFÍA LATERAL DE COLUMNA QUE MUESTRA LAS DEFORMIDADES TÍPICAS DE LOS CUERPOS VERTEBRALES QUE APARECE EN LA MPS IV: PLATISPONDILIA VERTEBRAL CON IRREGULARIDAD DE LOS PLATILLOS VERTEBRALES. B. RM EN CORTE SAGITAL DE COLUMNA CERVICAL POTENCIADA EN T2, CON HIPODESARROLLO DEL ARCO ANTERIOR DE C1 CON CANAL RAQUÍDEO MUY ESTRECHO CON EVIDENTE COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL, SEÑALADO CON LA FLECHA.



El tratamiento de la MPS tipo IV se basa principalmente en el manejo preventivo de las complicaciones esqueléticas. Hasta el momento la terapia de reemplazo enzimático se encuentra en fase de experimentación (19,20). La enfermedad es progresiva y los síntomas se presentan en la medida de que el queratán sulfato se deposita en los diferentes órganos.

El hipocrecimiento disarmónico, que es una manifestación importante de este síndrome, ha sido estudiado en otros síndromes como el de Turner y en la mutación de SHOX. Estos estudios han demostrado que la hormona de crecimiento (GH) en estos pacientes, es capaz de incrementar la velocidad de crecimiento y la talla, expresada

en desviaciones estándar (DE), sin efectos secundarios reseñables.

No obstante, el escaso número de pacientes tratados (n=27), la corta duración del estudio (2 años) y la ausencia de datos sobre talla final o la posibilidad de empeorar a largo plazo las deformidades óseas, indican la necesidad de realizar estudios a más largo plazo, con un mayor número de pacientes y otras causas de talla baja patológica, para así confirmar el beneficio y la seguridad del tratamiento (21). En las enfermedades de depósito con deformidades esqueléticas tan marcadas no existe evidencia actual que recomiende el manejo con hormona de crecimiento para tratar de mejorar la talla final.

Una vez detectado el paciente, se debe seguir un manejo preventivo, con controles periódicos de acuerdo con la edad, como proponen las guías de manejo de enfermedades de origen genético (22), con el fin de corregir a tiempo las complicaciones y mejorar la expectativa de vida, que actualmente se encuentra entre la tercera y cuarta década de la existencia (23).

En niños menores de un año se deben buscar signos clínicos relacionados con hidrocefalia (secundaria a la inestabilidad atlanto-odontoidea), opacidad corneal, luxación de cadera y cifoescoliosis (secundaria a acúmulo de mucopolisacáridos), otitis crónica (por estrechez del conducto) y apnea obstructiva del sueño (por deformidad del tórax y columna). En niños entre 1 y 6 años se hacen más frecuentes las complicaciones por la deformidad torácica y de columna, al igual que la insuficiencia y dilatación aórtica con sobrecarga del corazón derecho por hipertensión pulmonar, recomendándose los estudios ecocardiográficos a esta edad. El manejo debe ser interdisciplinario por ortopedia, neumología y otorrinolaringología. En el grupo mayor de 6 años las complicaciones son secundarias a las anomalías esqueléticas, por lo que se recomienda la cirugía de columna cervical más las osteotomías para corregir el genu valgum, junto con fisioterapia y fisioterapia.

En cuanto a la opción quirúrgica para la inestabilidad de C1-C2, la mayoría de los autores opinan que la mejor opción es la estabilización a través de la fusión posterior desde occipital hasta C2 o hasta C3 (9, 13,14). Ransford *et al* presentan una serie de 17 casos de Morquio en los que realizaron una fusión occipitoatlantoaxoidea terapéutica, con mejores resultados que los obtenidos en la fusión profiláctica, antes del inicio de los síntomas y signos neurológicos, y proponen realizar una fusión terapéutica sobre los 4-5 años de edad, o antes si aparecen signos neurológicos(14).

CONCLUSIONES

La talla baja patológica es una condición multifactorial, que requiere un enfoque integral, con un examen físico que incluya no solo la talla sino también la talla parental, la medida de los diferentes segmentos corporales, la relación segmento superior/segmento inferior y la velocidad de crecimiento, los cuales son aspectos importantes para clasificar la talla baja patológica como armónica o disarmónica; todas estas claves en el examen físico nos ayudarán a no pasar por alto enfermedades de depósito que, aunque no tan frecuentes, se manifiestan con displasia esquelética.

En los pacientes con MPS las manifestaciones clínicas dependerán de la cantidad de glicosaminoglicanos depositados en los diferentes tejidos afectados. Aunque no todos los tipos cursan con talla baja, en la tipo IV no superan el metro de estatura y tienen un coeficiente intelectual normal con una expectativa de vida comparable a la de la población sana. Aunque aún no exista una terapia de reemplazo enzimático la prevención de las principales complicaciones mediante el seguimiento clínico multidisciplinario mejora la calidad de vida de estos pacientes, sin olvidar la asesoría genética y el apoyo familiar que también hacen parte del manejo integral.

REFERENCIAS

1. Pozo J, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento: concepto, clasificación y metodología diagnóstica. En: Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª edición. Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F, eds. Doyma, Madrid. 2000; pp. 201-246.
2. Cassorla F, Gaete X. Clasificación y valoración de la talla baja. En: Pombo M, ed. Trata-

- do de Endocrinología Pediátrica. 3.^a edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana 2002; p. 275-89.
3. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop* 1997;26:533-40.
 4. Braverman N. Mucopolysaccharidoses Type IV. Hallado en URL:<http://www.emedicine.com/ped/topic1477.html>. Acceso en agosto 25 2007.
 5. Wenger DA; Coppola S. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol* 2003;60 :322-8.
 6. Maroteaux P, Stanescu V, Stanescu R, Kresse H, Hors-Cayla MC. Heterogeneite des formes frustes de la maladie de Morquio. *Arch Fr Pediatr* 1982;39:761-5.
 7. Tyłki-Szymanska A, Czartoryska B, Bunge S, Van Diggelen OP, Kleijer WJ, Poorthuis BJ, et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a two-generation Morquio A family. *Clin Genet* 1998; 53:369-74.
 8. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop* 1997; 26:533-40.
 9. Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MH. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: Cause of paraparesis and its management. *J Pediatr Orthop B* 2001; 10:328-30.
 10. Barry MO, Beardslee MA, Braverman AC. Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure. *J Heart Valve Disease*. 2006; 15:839-42.
 11. Kelemen G. Morquio's disease and the hearing organ. *ORL J Otorhinolaryngology*.1977; 39: 233-40.
 12. Martinez C, Morales A, Bernal C. Manifestaciones orales de la mucopolisacaridosis tipo IV A: reporte de 5 casos. *Universitas odontológica* 2002; 22:47-55.
 13. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology* 1997; 39:381-5.
 14. Ransford A, Crockard H, Stevens J, Modagheh S. Occipitoatlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford Syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 1996; 78:307-13.
 15. Spranger J. Mucopolysaccharidoses IV. En: Bone dysplasias. Second edition New York:Oxford University Press.2002;281-6.
 16. Expósito JA, García ML. Inestabilidad occipitocervical en un nuevo caso de síndrome de Morquio. *An Pediatr* 2004;61(1):74-84.
 17. Nelson J, Thomas PS. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part III: Odontoid dysplasia. *Clin Genet* 1988;33(2):126-30.
 18. Girona G, Cuello E. Alteraciones ortopédicas en el síndrome de Down. *Rehabilitación (Madrid)* 2002; 36; 143-8.
 19. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Nakayama J. Mouse modelo f N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease. *Hum Mol Genet*. 2003; 12:3349-58.
 20. Tomatsu S, Gutierrez M, Nishioka T, Yamada M. Development of MPS IVA mouse tolerant to human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3321-35.
 21. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, et al; Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 219-228.

22. Spranger J. Mucopolysaccharidoses. En: Principles and practice of medical genetics. Fourth edition. London:Churchill Livingston; 2002;2666-76.
23. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eight edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2000; 300.

