

Enfermedad de Morquio. Reporte de un caso

Morquio's disease. A case report



José Manuel López López^{1*}, José Alberto Sánchez Guerra², Luis Félix Duany Almira³, Susana Grey Pompa Carrazana³

¹Estudiante 6^{to} año de Medicina. Instructor no graduado en Medicina Intensiva y Emergencia de Adultos. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas de Bayamo "Dr. Efraín Benítez Popa". Granma-Cuba.

²Estudiante 4^{to} año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas de Bayamo "Dr. Efraín Benítez Popa". Granma-Cuba.

³Estudiante 5^{to} año de Medicina. Alumno ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Filial de Ciencias Médicas de Bayamo "Dr. Efraín Benítez Popa". Granma-Cuba.

Recibido: 28/11/17 | Revisado: 24/12/17 | Aceptado: 21/02/18 | Online: 02/03/18

*Correspondencia: (J.M. López López). Correo electrónico: jml19312@nauta.cu

Citar como: López JM, Sánchez JA, Duany LF, Pompa SG. Enfermedad de Morquio. Reporte de un caso. 16 de Abril. 2018;57(267):49-54.

Resumen

La mucopolisacaridosis tipo IV-A (enfermedad de Morquio) es una enfermedad autosómica recesiva por acúmulo lisosomal, causada por mutaciones en el gen de la N-acetylgalactosamine-6-sulfato sulfatasa, que resulta en la falta de catabolismo de dos glicosaminoglicanos, el queratán y condroitín sulfato. Las manifestaciones clínicas varían desde un fenotipo grave a una forma atenuada. El acúmulo de sustrato se expresa como displasia ósea, baja estatura, inestabilidad atlantoaxoidea y compresión cervical con compromiso cardíaco, respiratorio, auditivo y ocular. A pesar de las muchas descripciones y manifestaciones clínicas de este síndrome, el retraso en su diagnóstico aún ocurre. Se presentó un paciente masculino de 9 años de edad con baja talla, retraso severo del desarrollo psicomotor, sordera bilateral y atrofia muscular entre otras características clínicas; diagnosticado desde los 2 años de edad con enfermedad de Morquio A. Por la rareza de la enfermedad, siendo el segundo caso reportado en Cuba, y lo atípico del caso, se decide su presentación.

Palabras clave: enfermedad de Morquio, mucopolisacaridosis IV-A, error innato del metabolismo

Abstract

Mucopolysaccharidosis type IV-A (Morquio A disease) is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by mutations in the gene encoding the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase that results in impaired catabolism of two glycosaminoglycans, chondroitin-6-sulfate and keratan sulfate. Clinical presentations reflect a spectrum of progression from a severe phenotype to an attenuated expression. Accumulation of substrate manifests predominantly as short stature and skeletal dysplasia, including atlantoaxial instability and cervical cord compression with other abnormalities in the visual, auditory, cardiovascular and respiratory systems. In spite of many descriptions of the unique clinical manifestations, diagnosis delay still occurs. It was presented a 9 year-old male patient with

short stature, severe learning difficulties, bilateral deafness and muscular atrophy among others clinical characteristics; diagnosed with Morquio A disease at age of 2. Due to the peculiarity of this disease, being the second case reported in Cuba, and the atypical of the case it decided its presentation.

Keywords: Morquio's disease, mucopolysaccharidosis IV-A, inborn error of metabolism

Introducción

La mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A), también conocida como enfermedad de Morquio, es una enfermedad por depósito lisosomal con herencia autosómica recesiva¹. Fue descrita en 1929 en forma separada por Luis Morquio (pediatra de Uruguay) y James Brailsford (radiólogo de Inglaterra). Su incidencia en la población general es de 1/200 000, aunque se han reportado desde 1/76 000 nacidos vivos en el norte de Irlanda hasta 1/640 000 en el este de Australia². En Cuba ha sido descrito solamente un caso con esta rara enfermedad³.

La MPS IV-A es el resultado de mutaciones en el gen que codifica para la enzima lisosomal N-acetylgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS), lo que deriva en una reducción o ausencia del catabolismo de dos glicosaminoglicanos: el condroitín sulfato y el queratán sulfato. Como en las otras MPS, existen distintas formas de presentación, que varían desde una forma grave (también llamada clásica) hasta una forma leve (o llamada atenuada)¹.

La primera variable que distingue a estos fenotipos es la presencia de manifestaciones típicas antes del año de vida en la forma grave y una aparición de síntomas recién en la segunda década de vida en la forma atenuada. Otras diferencias serán la estatura (≤ 120 cm en la forma grave y ≥ 140 cm en la forma atenuada), el grado de compromiso orgánico y la cuantificación del sustrato, entre las más características⁴.

En 1976, se describió un caso compatible con enfermedad de Morquio, pero la enzima deficiente era la beta-galactosidasa ácida. Esta situación fue corroborada por otro autor, por lo que hoy se define la MPS IV en tipo A (deficiencia de GALNS) y tipo B (deficiencia de beta-galactosidasa)¹. Con la aprobación por parte de la Administración de Medicamentos y

Alimentos (Food and Drug Administration; FDA, por sus siglas en inglés) al inicio de 2014 de la terapia específica para la MPS IV-A, esta entidad ha generado un mayor interés en la comunidad médica.

Presentación del caso

Se trata de un escolar masculino de 9 años, raza blanca, procedencia rural, producto de parto eutócico a las 39,6 semanas con un peso de 3,5 kg, quien supuestamente sano y con buen desarrollo, a los 18 meses de edad comienza con retraso severo del desarrollo psicomotor, expresado en talla baja, ausencia de deambulación y ausencia de lenguaje y comunicación interpersonal, macrocefalia, atrofia muscular, sordera bilateral, deformidad progresiva de la caja torácica (tórax en quilla, escoliosis) y en extremidades (desviación lateral de ambas muñecas, *genus valgus*) e insuficiencia mitral.

Se le realizan exámenes genéticos y enzimáticos en el Instituto Pedro Kourí (IPK) de La Habana, diagnosticándose una Enfermedad de Morquio grave. La madre no refiere antecedentes familiares de importancia y niega consanguinidad entre progenitores así como que el paciente ha tenido múltiples ingresos anteriores por enfermedades respiratorias (neumonía y faringoamigdalitis repetición) y por diarreas. Al momento de este reporte estaba ingresado por diarreas.

Examen físico

Valoración nutricional: Peso: 18,9 kg, talla: 110cm, PT: 50-75 pc, E-T: <3pc, E-P: <3. Velocidad de crecimiento de 0 cm/año. Macrocefalo, ojos con hipertelorismo y epicanto bilateral, puente nasal ancho, pirámide nasal central, amígdalas hipertróficas, macroglosia y defectos dentarios. Implantación baja de las orejas. Cuello corto, tórax asimétrico, en quilla, escoliosis, rosario costal.

Cardiovascular: soplo sistólico III/VI en foco mitral. **Abdomen:** globoso, blando, depresible sin visceromegalias. **Genitales masculinos** con hipogonadismo, Tanner I. **Extremidades:** engrosamiento epifisario, genu valgus bilateral, pie plano bilateral, con atrofia muscular. **Neurológico:** retraso mental severo. (Figuras 1, 2 y 3) **Exámenes de Laboratorio:** Hb: 10,9

g/l; Leucocitos: $12,1 \times 10^9$ /l; Neutrófilos: 0,85 $\times 10^9$ /l; Linfocitos: 0,15; Glicemia: 5,4mmol/l; Urea: 3mmol/l; Creatinina: 85mmol/l; Fosfatasa Alcalina: 768 mg/dL; Gasometría (venosa): pH: 7,33; PO₂: 39mmHg; PCO₂: 40 mmHg; HCO₃: 21 mmol/L; Na: 134 mEq/l; K: 3,5 mEq/l; Proteínas: 6 g/dL; Albumina: 3,7 g/dL; IGF-1:101 ng/mL (87,4-399,3).



Figura 1. Características faciales.

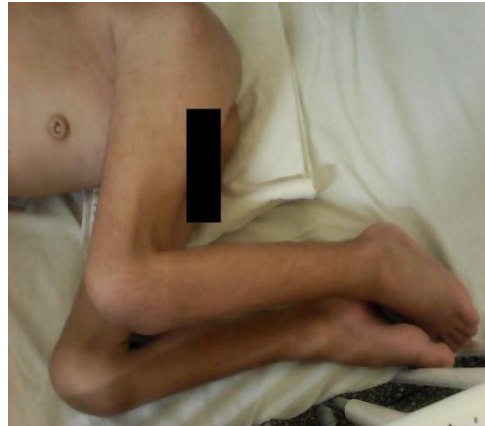


Figura 2. Miembros inferiores.



Figura 3. Cuadro clínico general.

Estudios imagenológicos

Rx de tórax: acortamiento de clavículas y acromion, articulación escapulo-humeral disminuida, con pinzamiento acromio-humeral a predominio derecho. **Extremidades superiores:** arqueamiento y acortamiento de extremo distal de ambos miembros superiores. Cierre prematuro de las metáfisis humerales proximales con adelgazamiento de la cortical. **Rx de columna:** Columna vertebral se observa irregularidad de los platillos vertebrales dorsales, lumbares y sacro-coccígeos con disminución de tamaño.

Discusión

Los síntomas de inicio característicos que se reportan con mayor frecuencia incluyen deformidad ósea, baja talla y alteraciones de la marcha. La edad de inicio en más del 50 % de los pacientes con formas graves es de 2,2 años, aunque el diagnóstico suele retrasarse por, al menos, 3 años, lo que lleva a una media de edad para el diagnóstico de 4,9 años. Otros signos y síntomas, como cifosis y pectus carinatum, suelen estar presentes aun

antes del año de vida, aunque su presencia no suele ser suficiente como parámetro al diagnóstico en la mayoría de los casos. Luego del primer año de vida, la deformidad espinal (giba) y el trastorno en la marcha son los signos más tangibles⁴. El caso presentado difiere de los datos recogidos pues la edad de comienzo de los síntomas en el paciente fue a los 18 meses y el diagnóstico de la enfermedad fue inmediato, aunque coincide con la manera de comienzo dado que sus primeras manifestaciones fueron dificultades en la marcha y retraso o pérdida de los avances en el desarrollo psicomotor que hasta ese momento tenía.

Los pacientes con fenotipo grave presentan una velocidad de crecimiento reducida, que comienza a manifestarse luego de los 24 meses y suele detenerse a los 7 u 8 años⁵. El registro Morquio A internacional ha podido coleccionar datos clínicos que agregaron al conocimiento de la enfermedad, su progresión e historia natural. Hasta diciembre de 2011, se contaba con información de 399 casos. El análisis comparativo de la talla de 190 mujeres y 209 varones con MPS IV-A con un grupo control sano mostró que, al nacer, la talla media

fue de 52 cm en varones y de 51,9 cm en mujeres, lo que corresponde a un + 0,75 DE y + 0,98 DE, respectivamente. A los dos años, la talla media se mantuvo dentro de los valores normales, ya que luego la talla cae a -2 DE en ambos géneros⁴.

La estatura media a los 18 años fue de 122,4 cm en hombres (\pm 21,5 cm) y de 113,1 cm en mujeres (\pm 22,6 cm). El peso medio al nacer para varones y niñas fue de 3,5 y de 3,4 kg, respectivamente. A la edad de 18 años, fue de 40,7 en hombres y de 36,7 kg en mujeres, mientras que el grupo control reportó 67,2 kg y 56,2 kg en hombres y mujeres, respectivamente. La diferencia mayor a -2 DE fue evidente desde los 12 años de edad para ambos géneros respecto al peso de los pacientes⁴. En el caso presentado, el paciente nació con buen peso y talla y actualmente muestra una baja talla con crecimiento anual de 0 cm, en la evaluación nutricional de encontraron los índices peso-edad y talla-edad ambos por debajo del tercer percentil, por lo que concuerda con los datos recogidos.

La enfermedad de Morquio, como la MPS tipo VI, son descritas como las únicas MPS sin compromiso cognitivo. Cabe destacar que, en algunos casos en los que por compresión bulbo-medular se desarrolla hidrocefalia, pueden ser evidentes signos de deterioro intelectual. Recientemente, un estudio ha mostrado valores por debajo de la media esperada en test neurocognitivos en algunos niños con MPS IV-A⁶. Es en este aspecto que el caso presentado cobra singular relevancia dado que la severidad de la enfermedad está dada en la mayoría de los casos por los trastornos osteomioarticulares y no por el aspecto intelectual, mientras en este caso más que todo el conjunto de defectos estructurales llama la atención el déficit intelectual severo por encima de los defectos estructurales, lo que le impide la más mínima comunicación o relaciones interpersonales.

Debido que el queratán sulfato y el condroitín sulfato son el mayor componente de proteoglicanos en cartílagos y huesos, la manifestación más evidente de la MPS IV-A será la displasia esquelética, definida también como disostosis múltiple (DM)⁴. Si bien hay diferencias

en la presentación clínica, se han descrito radiológicamente los siguientes hallazgos: silla turca en forma de J, aumento del espacio diploico en la calota, clavículas cortas y gruesas, cuerpo vertebral en pico y borde posterior festoneado, alas ilíacas redondeadas, coxa valga, epífisis hipoplásicas (predominantemente, a nivel distal de cúbito y radio), engrosamiento y acortamiento diafisario, retraso de la edad ósea con respecto a la edad cronológica en los huesos de la mano (disociación carpo-epifisaria) y osificación tardía o no presente del escafoides⁷. El análisis de la frecuencia de los distintos componentes de la DM sobre la base del registro Morquio muestra en orden decreciente *genus valgo*, *giba lumbar*, *pectum carinatum*, deformidades en las muñecas, la cadera, el fémur y el tobillo⁴. En este paciente efectivamente las estas deformidades óseas llaman la atención, pero en particularmente, aspecto que no ha sido descrito en la literatura revisada, llama la atención la infiltración del tejido celular subcutáneo de las manos y los pies con aumento del volumen de estos y pérdida de los detalles anatómicos.

Posiblemente, otra manifestación característica y que solo se evidencia en la MPS IV-A es la hiperlaxitud articular. El resto de las MPS muestran como patrón característico la retracción articular, que configura la típica mano en “garra”, hallazgo que debe permanecer ausente en la MPS IV-A. El sector dorso lumbar es más propenso a cifosis debido a una transición de un área más rígida (caja torácica) a otra más flexible. Las cirugías más frecuentemente reportadas están relacionadas con la cabeza y el cuello. La más frecuente es la descompresión y estabilización de la columna cervical. Las cirugías más tempranas fueron la adenoidectomía y amigdalectomía para el manejo de la obstrucción ventilatoria. A continuación de estos procedimientos, se describen osteotomía femoral, reemplazo de cadera y tubos de ventilación en el oído (diábolo)⁷.

El compromiso respiratorio es de causa multifactorial y se atribuye a la obstrucción de la vía respiratoria alta y baja, a la restricción de la caja torácica y a la

mielopatía cervical. La deformidad de la caja torácica como resultado del pectumcarinatum y la cifoescoliosis limita la expansión pulmonar y el desplazamiento del diafragma hacia el tórax por la baja estatura, y la hepatomegalia y/o esplenomegalia agregan más al componente restrictivo⁸.

El depósito de glicosaminoglicanos en las amígdalas y las paredes de la vía aérea superior predispone a los pacientes a las infecciones respiratorias repetidas (otitis y sinusitis). Por último, el síndrome de apnea obstructiva nocturna suele estar presente y no ser evidente en etapas tempranas⁹. En el paciente se presentaron con regularidad crisis de faringoamigdalitis.

La manifestación más frecuente relacionada con la visión es la opacidad corneal, que es menos progresiva que en otras MPS. El glaucoma tanto de ángulo abierto como estrecho y las cataratas han sido descritos, pero no requieren cirugía correctiva en su gran mayoría. La pérdida auditiva se describe con frecuencia y suele ser el resultado de las repetidas infecciones respiratorias de la vía aérea superior, deformidades de los huesecillos del oído medio y del compromiso neurosensitivo por acúmulo de glicosaminoglicanos en estructuras de la cóclea y del octavo par craneal. La necesidad de audífonos ha sido reportada desde la adolescencia en la mayoría de los casos⁴. El paciente sufría de sordera bilateral, sin posibilidad de implante coclear, la falta de datos precisos sobre el examen oftalmológico del paciente nos impiden realizar comparaciones con lo reportado.

Una complicación característica bien descrita en MPS IV-A es la malformación dentaria. El defecto estructural del esmalte dental ha sido demostrado solo en MPS IV-A, en la que el depósito de queratán sulfato y condroitín sulfato en lisosomas de ameloblastos en fase secretoria serían razones suficientes para explicar la mayor incidencia de caries, coincidiendo con lo encontrado en el presente caso¹⁰.

El compromiso cardiovascular suele ser menos descrito en la MPS IV-A en comparación con las MPS I, II y VI. Algunas series reportan hasta un 40 % de casos con

engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica en una población con una media de edad de 12,5 años¹¹. Esto difiere del presente caso dado que la insuficiencia mitral en el paciente fue diagnosticada en edades tempranas de la vida.

El diagnóstico de MPS IV-A requiere demostrar la disminución de la actividad de la GALNS en leucocitos o fibroblastos. En forma simultánea, se debe realizar el estudio de los glicosaminoglicanos en la orina. Este estudio brinda información valiosa para orientar el diagnóstico y puede identificar la presencia de queratán sulfato aun en pacientes con cantidades normales de glicosaminoglicanos en la orina. El test molecular (genético) no es obligatorio para el diagnóstico definitivo en la mayoría de los casos y es de utilidad para el consejo genético actualmente¹².

Autoría

Los autores participaron en igual medida en la realización del estudio.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Aspectos éticos

Se solicitó el consentimiento informado del paciente para el empleo de este material con fines científicos.

Agradecimientos

Ninguno.

Referencias

1. Suárez-Guerrero JL. Caracterización clínica, estudios genéticos, y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo IV A. *Medicas UIS*. 2013;26(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192013000200006
2. Hung S. Síndrome de Morquio como causa infrecuente de talla baja desproporcionada. Enfoque Fisiopatológico, Diagnóstico y Terapéutico. A Propósito de un Caso. *Rev Venezolana Endocrinol Metabol*. 2013;14(3). Disponible en: <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/42691>

3. Tapiero SM. Determinación de características clínicas y genotípicas de pacientes colombianos con síndrome de Morquio A. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia 2016. Disponible en: <https://www.google.com/cu/search?q=sindrome+de+morquio&dc=0&ei=layFWreiD8P0zgLv4zACw&start=60&sa=N&biw=1360&bih=626>
4. Suárez F. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. Universitas Médica. 2007;48(2):166-174 Disponible en: https://www.google.com/cu/search?q=sindrome+de+morquio&dc=0&ei=BKyFWv_gHsGvzwLd4piwDA&start=40&sa=N&biw=1360&bih=626
5. Cervantes LM. Síndrome de Morquio, enfermedad de interés para la Odontopediatría. Presentación de un caso. Rev Ped Elec. 2017;14(4).
6. Ruiz-Botero F. Síndrome de Morquio: nueva mutación del gen GALNS en dos hermanos del sur-occidente colombiano. Análisis clínico, molecular y bioinformático. Rev Mex Pediatría. 2016;83(3):85-92. Disponible en: <https://www.google.com/cu/search?q=sindrome+de+morquio&dc=0&ei=lrGFWoStIY6bzwK0l7HADA&start=150&sa=N&biw=1360&bih=626>
7. Politei J. Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. Arch Argent Pediatr. 2015;113(4):359-364. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000400014
8. Sanford M, Lo J. Eficacia y Seguridad de la Elosulfasa Alfa en los Pacientes con Síndrome de Morquio. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 2014. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/pediatweb667.htm>
9. Aguilar XA. Presentación de un caso clínico de mucopolisacaridosis Tipo IV, síndrome de Morquio. Cuad Hosp Clín. 2014;55(2). Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S1652-67762014000200006&script=sci_arttext
10. Marín P. Displasias óseas en pediatría. Abordaje inicial. Consultado en Marzo 2016. Disponible en: <http://www.ortopediapediatricaisunza.com.mx/uncategorize/d/tratamiento-ortopedico-de-las-extremidades-en-pacientes-con-sindrome-de-morquio-a-orthopedic-management-of-the-extremities-in-patients-with-morquio-a-syndrome/>
11. Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Smith M. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. Curr Pharm Biotechnol 2011;12(6):931-45. Disponible en: <http://www.orphandiseasenetwork.org/2013/02/18/spinal-involvement-in-mucopolysaccharidosis-iva-morquio-brailsford-or-morquio-a-syndrome-presentation-diagnosis-and-management/>
12. González-Meneses A. Protocolo de actuación en las Mucopolisacaridosis. Protoc DiagnTer Pediatr. 2010;1:24-36. Disponible en: <https://www.google.com/cu/search?q=sindrome+de+morquio&dc=0&ei=layFWreiD8P0zgLv4zACw&start=60&sa=N&biw=1360&bih=626>



Este artículo de **Revista 16 de Abril** está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, **Revista 16 de Abril**.