

SÍNDROME DE MORQUIO COMO CAUSA INFRECUENTE DE TALLA BAJA DESPROPORCIONADA. ENFOQUE FISIOPATOLÓGICO, DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Seilee Hung, Gustavo Hernández, Yajaira Briceño, Rebeca Silvestre, Mary Carmen Barrios

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2016;14(3): 217-225

RESUMEN

Objetivo: Describir caso clínico de Síndrome de Morquio como causa infrecuente de talla baja desproporcionada.

Caso clínico: Escolar femenina de 11 años quien inicia enfermedad actual a los 4 años de edad con retardo del crecimiento, talla baja, deformidad de la caja torácica y de extremidades. Refiere hospitalizaciones en tres ocasiones por infecciones respiratorias, además de obstrucción nasal persistente, faringoamigdalitis a repetición, ronquidos nocturnos e hipoacusia en oído derecho. Examen físico: Peso: 19,8 kg (P<3), Talla: 97cm (P<3), IMC: 21,5 (P 90), relación segmento proximal/segmento distal: 0,87, velocidad de crecimiento de 0 cm/año. Normocéfala, ojos con hipertelorismo y epicanto bilateral, puente nasal ancho, pecho en quilla, escoliosis, rosario costal. Extremidades: engrosamiento epifisario, 5° metacarpiano corto bilateral. Deformidad en cáliz en manos y pies, genus valgus y pie plano bilateral. Paraclínicos: Fosfatasa alcalina: 768 mg/dL, calcio: 10 mg/dL, fósforo: 4,1 mg/dL, TSH: 2,2 mU/mL, T4L: 1,1 ng/dL, PTH: 31,8 ng/dL, resto sin alteraciones. Edad ósea de 10 años. Valoración genética: Síndrome de Morquio.

Conclusión: El Síndrome de Morquio es una causa infrecuente de talla baja disarmónica, y supone un reto en el diagnóstico y el tratamiento. El uso de terapia con hormona de crecimiento no está recomendado sistemáticamente debido a los escasos estudios sobre seguridad y eficacia, en parte debido a la baja prevalencia de esta patología, por lo que es una meta a futuro para la mejoría de la talla baja en estos pacientes.

Palabras clave: Síndrome de Morquio, mucopolisacaridosis, talla baja, glicosaminoglicanos.

MORQUIO SYNDROME AS A RARE CAUSE OF DISPROPORTIONATE SHORT STATURE. PATHOPHYSIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH. ABOUT A CASE

ABSTRACT

Objective: To describe a case of Morquio syndrome as a rare cause of disproportionate short stature.

Case report: Female 11 years old who initiates current disease at 4 years of age with growth retardation, short stature, deformity of the chest and extremities. Three times was hospitalized for respiratory infections She also has persistent nasal obstruction, recurrent tonsillitis, night snoring and hearing loss in the right ear. Physical examination: Weight: 19.8 kg (P <3) Height: 97cm (P <3), BMI: 21.5 (P 90), relation proximal/distal segment: 0.87, growth rate of 0 cm/year. Normocephalic, eyes with hypertelorism and bilateral epicanto, broad nasal bridge,

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Septiembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Seilee Hung. Email: seileehung@hotmail.com

keeled chest, scoliosis, and rosary costal. Limbs: epiphyseal thickening, 5th bilateral short metacarpal. Calyx deformity in hands and feet, genu valgus and bilateral flatfoot. Paraclinical: Alkaline phosphatase: 768 mg/dL, calcium: 10 mg/dL, phosphorus 4.1 mg/dL, TSH 2.2 mU/mL, FT4 1.1 ng/dL, PTH: 31.8 ng/dL, remaining unchanged. Bone age of 10 years. Genetic evaluation: Morquio Syndrome.

Conclusion: Morquio syndrome is an uncommon cause of disharmonic short stature, and it is a challenge in the diagnosis and treatment. The growth hormone therapy is not recommended routinely because of the few studies on safety and efficacy, partly due to the low prevalence of this disease, so it is a future goal for the improvement of short stature in these patients.

Keywords: Morquio syndrome, mucopolysaccharidosis, short stature, glycosaminoglycans.

INTRODUCCIÓN

La talla baja constituye uno de los principales motivos de consulta en endocrinología pediátrica y se define como aquella talla situada por debajo del percentil 3 o -2,5 desviaciones estándar (DE) para edad y sexo con respecto a la curva de crecimiento de referencia para la población; o deterioro de la velocidad de crecimiento en un percentil inferior a 10¹. En la práctica clínica la talla baja se puede dividir en dos tipos: la idiopática y la patológica, ésta última, a su vez, se clasifica en desproporcionada, asimétrica o disarmónica y proporcionada, simétrica o armónica². La talla baja disarmónica por mucopolisacaridosis tipo IV o Síndrome de Morquio es la causa menos frecuente³ por lo que supone un reto médico no solo en el diagnóstico sino en el tratamiento, por lo que se trae este caso.

CASO CLÍNICO

Se trata de escolar femenina de 11 años, procedente del estado Mérida, quien inicia enfermedad actual a los 4 años de edad caracterizada por retardo del crecimiento, expresado en talla baja; además, deformidad progresiva de la caja torácica (tórax en quilla, escoliosis) y en extremidades (desviación lateral de ambas muñecas, genu valgus), por lo cual es ingresada. Presenta desarrollo psicomotor normal y alimentación adecuada. Refiere hospitalización en tres ocasiones por infección del tracto respiratorio bajo. No refiere antecedentes familiares de importancia y niega consanguinidad entre progenitores. Presenta obstrucción nasal persistente, faringoamigdalitis

a repetición, ronquidos nocturnos, voz nasal e hipoacusia en oído derecho. Al examen físico: Peso: 19,8 kg (P<3), talla: 97cm (P<3), IMC: 21,5 (P 90), relación segmento proximal/segmento distal: 0,87 y velocidad de crecimiento de 0 cm/año. Normocéfalo, ojos con hipertelorismo y epicanto bilateral, puente nasal ancho, pirámide nasal central, rinoscopia presenta hipertrofia de cornetes y rinorrea hialina, amígdalas hipertróficas. Pabellón auricular y otoscopia sin alteraciones. Cuello corto, tórax asimétrico, en quilla, escoliosis, rosario costal. Abdomen: globoso, blando, depresible sin visceromegalias. Genitales: femeninos, normoconfigurados, Tanner I. Extremidades: engrosamiento epifisario, 5° metacarpiano corto bilateral, deformidad en cáliz en manos y pies, genu valgus bilateral, pie plano bilateral. Neurológico: sin alteraciones. (Publicación de fotos de la paciente no autorizada por el representante).

Exámenes de Laboratorio: Glicemia: 76 mg/dL, Urea: 30 mg/dL, Creatinina: 0,4 mg/dL, Fosfatasa Alcalina: 768 mg/dL, Ca: 10 mg/dL, Fósforo: 4,1 mg/dL, Gasometría (venosa): pH: 7,33, PO₂: 39 mmHg, 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, Glob: 2,3 mg/dL, TSH: 2,2 mU/mL (0,5-4), T₄L: 1,1 ng/dL (0,7-1,95), PTH: 31,8 ng/dL (51-217). Calcio en Orina de 24 hrs: 6,68 mg (<4), fósforo en orina de 24 hrs: 21,9mg (30-80), 25-OHVitamina D: 31 ng/dL, IGF-1:101 ng/mL (87,4-399,3).

Estudios de imágenes: Radiografía de mano y muñeca izquierda con edad ósea correspondientes

a una paciente femenina de 10 años según Greulich y Pyle. Disposición oblicua del extremo distal del cúbito y radio formando una cuña, dimorfismo de las bases de los metacarpianos. En el ecosonograma renal sin alteraciones. En el Survey Óseo reporta en tórax disminución del tenor cálcico, acortamiento de clavículas y acromión, articulación escapulo-humeral disminuida, con pinzamiento acromio-humeral a predominio derecho. Extremidades superiores: arqueamiento y acortamiento de extremo distal de ambos miembros superiores. Imágenes radiolúcidas redondeadas en epífisis distal de húmero derecho. Cierre prematuro de las metafisis humerales proximales con adelgazamiento de la cortical. Escápulas hipoplásicas. En extremidades inferiores hay disminución del tenor cálcico. Escaso desarrollo de epífisis proximales y distales de ambos miembros. Líneas transversales radiopacas en tercio distal de ambos fémures. Columna vertebral se observa irregularidad de los platillos vertebrales dorsales, lumbares y sacro-coccígeos con disminución de tamaño. Densitometría ósea: Z score lumbar: -3,2 DE y Fémur: -2,9 DE. Valoración por la Unidad de Genética, reporta el diagnóstico de Síndrome de Morquio. Por lo que se ingresa con el diagnóstico de talla baja patológica disarmónica por mucopolisacaridosis de tipo IV: Síndrome de Morquio.

DISCUSIÓN

Las displasias esqueléticas corresponden a un extenso y heterogéneo grupo de alteraciones primarias en la formación y crecimiento de los huesos y cartílago, la incidencia de muchas de estas patologías aun es desconocida, estimándose una incidencia general de las displasias de 1 por 3.000 - 4.000 recién nacidos vivos³. Se estima que una cuarta parte de las mismas son letales en el período neonatal. En el 2010 se publicó la última Clasificación de Displasias Esqueléticas elaborada por la Sociedad Internacional de Displasias Esqueléticas, en ellas se identificaron 456 entidades, que se agruparon en 40 categorías en función de sus características bioquímicas, moleculares y radiológicas, de los cuales 316 de estas enfermedades presentaron alteraciones en

alguno de los 226 genes relacionados hasta la actualidad con los trastornos primarios del esqueleto⁴⁻⁷. Dentro de éstas, se encuentra la mucopolisacaridosis (MPS).

La MPS se incluye dentro de las tesaurismosis o enfermedades por depósito⁸, se produce por errores innatos en el metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGs) producidos por la acumulación progresiva de estas macromoléculas en los lisosomas a consecuencia de la deficiencia de las enzimas responsables de su degradación dentro de estos organelos⁹. El primer autor que identificó esta patología fue John Thomson en Edinburgo en 1908, sin embargo, los primeros casos publicados de MPS fueron en 1917 por Charles Hunter¹⁰. En 1919 Gertrud Hurler publica uno de los fenotipos más severo de las MPS¹¹ y en 1929 Luis Morquio, en Montevideo, Uruguay, reportó los primeros casos de la que hoy se conoce como MPS IV¹²; Sin embargo, Brailsford en Inglaterra caracterizaba de forma simultánea esta patología, por lo que este cuadro en alguna literatura se conoce como Síndrome de Morquio-Brailsford¹³. En 1936 Ellis, Sheldon y Capon indican el término “gargolismo”, al comparar las características craneales, faciales y torácicas con las figuras llamadas gárgolas de la Catedral de Notre Dame en París¹⁴. 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.

Los GAGs están conformados por secuencias repetidas de disacáridos, donde uno de los componentes siempre será un aminoazúcar, pudiendo ser este D-galactosamina o D-glucosamina; el otro componente de la secuencia repetida de disacáridos (con excepción del queratán sulfato), es un ácido urónico tal como el L-glucurónico o el L-idurónico¹⁵. Estas se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos últimos forman parte de la matriz extracelular de la mayor parte de los tejidos, lo que se refleja en el carácter multisistémico de las MPS. Los GAGs, como la gran mayoría de nuestras moléculas constituyentes, están sujetos a recambio, por lo que son sintetizados y degradados

en forma continua¹⁶. Su forma de degradación en los lisosomas ocurre por diferentes vías catabólicas para los diversos tipos, pero que comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. En general esta degradación es llevada a cabo por una serie de hidrolasas, las cuales incluyen algunas endoglucosidasas, y muchas exoglucosidasas y sulfatasas, que generalmente actúan en secuencias^{8,9}. Este proceso de degradación se encuentra alterado en las MPS, produciéndose un depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados, en ausencia de la enzima específica correspondiente¹⁷; esta acumulación conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de los GAGs hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina. Esto permite la identificación de los pacientes afectados a través del análisis del patrón de GAGs urinarios¹⁵. Los GAGs son de importancia clínica y fisiológica para el ser humano, como el ácido hialurónico, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparina, heparán sulfato y queratán sulfato (QS), cumpliendo diferentes funciones¹⁸.

La incidencia global de las MPS se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra probablemente es una subestimación de la incidencia real. Su forma de transmisión es por herencia autosómica recesiva exceptuando el Síndrome de Hunter (MPS II), el cual es ligado al cromosoma X¹⁹. Hasta el momento se han descrito alrededor de siete tipos de MPS que involucran 10 enzimas específicas y de acuerdo a ellos cada MPS tiene síntomas y signos inespecíficos y algunas alteraciones, que aunque “características”, obligan a realizar el diagnóstico preciso de estas enfermedades utilizando la determinación de la actividad enzimática involucrada y en el mejor de los casos la identificación molecular del gen afectado¹⁶.

La MPS tipo IV o Síndrome de Morquio, es una enfermedad de depósito lisosómico, de herencia autosómica recesiva que afecta de igual manera a hombres y mujeres, con una frecuencia estimada entre 1 por cada 75.000 a 1 en 200.000 nacimientos²⁰. Se puede clasificar en dos subtipos de acuerdo a la afectación enzimática presente,

la MPS de tipo IVa y IVb. La MPS de tipo IVa, ocurre por déficit de la N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa, enzima que hidroliza la galactosa-6-sulfato del QS y de la condroitina-6-sulfato (C6S). En ausencia de esta enzima, la degradación de QS y C6S se bloquea, dando por resultado la acumulación intracelular de los GAGs respectivos en los lisosomas celulares de múltiples tejidos²¹. La prevalencia del Síndrome de Morquio A es de aproximadamente 1 de cada 250.000 nacidos vivos, pero varía ampliamente, siendo la más alta (1 en 76.000 nacidos vivos) en Irlanda²², y la más baja (1 en 450.000 nacidos vivos) en Portugal²³. Se han relacionado más de 150 mutaciones diferentes en los genes GALNS identificados hasta el momento, y aproximadamente el 70% de estas mutaciones derivan de mutaciones sin sentido²⁴, afectando el cromosoma 16q24.3²⁵. El Síndrome de Morquio B se produce por la alteración de la enzima α -galactosidasa. Esta enzima actúa en la escisión de la galactosa terminal del QS para su degradación final y por ende se acumula en los tejidos. El gen de la α -galactosidasa (gen GLB1) se encuentra localizado en el locus 3p21²⁶. Hasta la fecha, más de 130 lesiones genéticas se han descrito^{27,28}.

El cuadro clínico de las MPS tipo IVa y IVb es indistinguible, y ambas tienen una amplia heterogeneidad clínica. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero progresan a una etapa avanzada de la enfermedad dentro de unos años²¹. Más del 70% de los pacientes afectados tiene manifestaciones clínicas iniciales dentro de los primeros 2-3 años de vida, a pesar de que el diagnóstico formal suele retrasarse hasta aproximadamente 2 años después²⁹. Las principales características del síndrome son las anomalías esqueléticas como la talla baja, tronco corto, tórax en tonel y pectus ca-rinatum, genu valgum, hiperlaxitud articular y opacidades corneales³⁰. El crecimiento está muy comprometido desde antes de los 5 años de edad y la estatura promedio se encuentra entre los 85 y los 100 cm, pero no se presenta retardo mental como en las demás mucopolisacaridosis³¹; estas son las características de nuestra paciente, con múltiples anomalías esqueléticas pero sin afectación mental.

En cuanto a la fisiopatología del Síndrome de Morquio, ocurre en línea general por la incapacidad para degradar GAGs. El curso progresivo crónico es causado por la acumulación de GAGs parcialmente degradados, que se depositan en múltiples tejidos pudiendo afectar la función orgánica y celular con el tiempo³². El QS se encuentra predominantemente en los cartílagos y en la córnea, por lo que son los órganos más afectados en los pacientes con Síndrome de Morquio, a diferencia del heparán y dermatán sulfato, que se encuentran ampliamente distribuidos en la mayoría de los tejidos, por lo tanto, a diferencia del Síndrome de Morquio, las otras formas de MPS presentan afectación del coeficiente intelectual^{32,33}.

Sin embargo, se cree que la patogénesis de la MPS no solo se debe a un simple fenómeno de almacenamiento en los diferentes tejidos, ya que existen numerosos estudios en animales con MPS, quienes a pesar de presentar síntomas progresivos de la enfermedad, la mayoría de sus órganos y tejidos no muestran almacenamiento progresivo de GAGs³⁴; estas observaciones ponen en duda que los almacenamientos primarios de los GAGs sean los únicos mediadores de la enfermedad e indican la necesidad de tener en cuenta otros mecanismos subyacentes, como por ejemplo: alteración de las vías de transducción de señales, modulación de factores inmunológicos de tipo humoral, alteración de la red endosomal y otras rutas de degradación lisosomales, etc^{8,34-36}. Esta complejidad de los mecanismos en el Síndrome de Morquio, resalta las limitaciones potenciales y los roles de los enfoques terapéuticos de esta enfermedad.

La clínica de los pacientes con Síndrome de Morquio exhibe heterogeneidad en sus fenotipos, que abarca desde afectación ósea o displasias esqueléticas leves hasta a las formas sistémicas y óseas más graves. Dentro de las anomalías esqueléticas observadas durante la primera infancia se incluyen cuello y tronco corto, enanismo, tórax en quilla, cifosis, escoliosis, genu valgum, pie plano, coxa valga, trastornos de la marcha, inestabilidad de la columna cervical y vértebras

en cuña u ovoides³⁷; a nivel craneofacial presentan facies tosca, prognatismo, boca amplia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, hipoplasia odontoidea, caries dental e hipoacusia. Se presenta hiperlaxitud articular a nivel de cadera y en extremidades inferiores. El desarrollo psicomotor y cociente intelectual se conserva^{37,38}; sin embargo, las alteraciones vertebrales pueden comprimir la médula generando debilidad progresiva y parálisis²¹. Generalmente, los pacientes con fenotipos graves no sobreviven más allá de la tercera década de vida, a diferencia de los pacientes con fenotipos leves que pueden sobrevivir hasta la séptima década de la vida^{39,40}. La talla baja disarmónica es la característica distintiva de estos pacientes. El retardo de crecimiento comienza en la primera infancia y su crecimiento casi se detiene alrededor de 7 u 8 años de edad, aunque algunos pacientes con formas leves de la enfermedad pueden continuar su crecimiento en la adolescencia²⁹ e incluso tener una altura normal³⁰. Nuestra paciente presenta muchas de las anomalías esqueléticas descritas.

También pueden exhibir compromiso cardiovascular generalmente de tipo valvular, además de compromiso respiratorio y de la parrilla costal⁴¹. Son frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes, rinorrea nasal crónica y secreciones en todo el trayecto de las vías aéreas, dado por obstrucción mecánica debido a la infiltración de la mucosa ya sea por un proceso inflamatorio persistente o por la calidad de las secreciones por el QS⁴². Los síntomas obstructivos del tracto respiratorio superior se deben en parte también a las alteraciones faciales y a la macroglosia, con una consecuente obstrucción de la vía aérea especialmente en decúbito^{43,44}. Con respecto a la afectación del tracto respiratorio inferior, en general cursan con inflamación importante de las vías aéreas, además de disminución del lumen por la infiltración de la mucosa por los GAGs, sumado a la hipersecreción bronquial y disminución del drenaje mucociliar^{45,46}; en los datos espirométricos frecuentemente se observa un patrón obstructivo asociado a una capacidad vital forzada disminuida⁴⁷. Por otro lado, el compromiso auditivo está dado por una hipoacusia de conducción y/o

sensorio neural complicado por la hipertrofia adenotonsilar que presentan estos pacientes⁴⁸. Nuestra paciente ha tenido múltiples hospitalizaciones por infecciones respiratorias, además de síntomas obstructivos de las vías aéreas superiores, así como hipoacusia, la cual ameritará corrección quirúrgica.

En relación al diagnóstico de los pacientes con Síndrome de Morquio, la talla baja disarmónica orienta hacia el diagnóstico diferencial de las displasias esqueléticas, además de los hallazgos fenotípicos de estos pacientes que indican la necesidad de realizar estudios bioquímicos y genéticos para la orientación diagnóstica. Los fragmentos de excreción de QS en orina son fácilmente medibles para la detección de la MPS tipo IV, sin embargo, éstas pruebas están asociadas con resultados falsos positivos y negativos por lo que se deben repetir en dos o más muestras; es importante señalar que en la afectación leve de la enfermedad no siempre se excretan fragmentos QS, por lo que ante la sospecha clínica se deben realizar otras pruebas³².

Existe otras técnicas un poco más precisas, como es la semicuantificación de los GAGs urinarios mediante ensayos espectrofotométricos con azul de dimetilmileno, así como también por técnica de inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) tanto en orina como en sangre^{49,50}. El diagnóstico se confirma mediante el ensayo directo enzimático en los leucocitos o fibroblastos, ya sea en sangre heparinizada o fibroblastos cultivados de una pequeña (2 mm) biopsia de piel. Por último, la detección de mutaciones en los genes GALNS o GLB1 ayuda a distinguir entre un Síndrome de Morquio tipo A o tipo B³².

En cuanto a los estudios de imágenes, permiten corroborar la afectación esquelética. También es necesaria la valoración oftalmológica con la lámpara de hendidura en la evaluación inicial, en busca de opacidad corneana, y en general de otras anomalías oculares menos frecuentes que incluyen la opacidad del cristalino, retinopatía, atrofia óptica, y pseudoexoftalmo³².

Con respecto al tratamiento de los pacientes con Síndrome de Morquio, de manera general el manejo es preventivo, tienen por objeto buscar manifestaciones tempranas de las complicaciones relacionadas con la patología subyacente y va a depender del grupo etario en el que se realice el diagnóstico o se haga su seguimiento. En el grupo etario de 0 a 1 año, se deben buscar signos relacionados principalmente con la hidrocefalia secundaria a la inestabilidad e hipoplasia atlanto-axoidea, la opacidad corneal, la luxación de cadera y la cifoescoliosis, la otitis crónica y la apnea obstructiva del sueño. De 1 a 6 años se hacen más frecuentes las consecuencias de la deformidad torácica y de la columna, por lo cual se requiere la participación más activa del ortopedista, el neumólogo y el otorrinolaringólogo⁵¹. Ante cualquier consideración quirúrgica se deben tener en cuenta, por parte de anestesiología, las limitaciones de permeabilidad de las vías aéreas debido a la deformidad torácica, la patología restrictiva y la inestabilidad atlanto-axoidea⁵². Las manifestaciones cardiovasculares pueden presentarse a partir del año de edad por lo que se debe realizar la valoración cardiológica en los controles habituales. Las complicaciones en mayores de 6 años son principalmente secundarias a las anomalías esqueléticas, para lo cual se recomienda la fusión quirúrgica de la columna cervical con el fin de evitar una mielopatía; también se recomienda el manejo ortopédico de la escoliosis y la osteotomía para la corrección del genu valgus además de la rehabilitación y la fisioterapia, que juegan un papel fundamental en el tratamiento y la recuperación durante el manejo quirúrgico⁵¹.

Por otra parte, en el 2014, la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) aprobó la elosulfase alfa (Vimizim®) que es una forma recombinante de la enzima lisosomal humana N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa para el tratamiento del síndrome de Morquio tipo A, la dosis frecuentemente utilizada es de 2 mg/kg/semanal, se ha visto mejoría en los pacientes⁵³, actualmente no se encuentra disponible en nuestro país.

Además de la terapia de reemplazo enzimático, existen otros tipos de tratamientos; algunos controversiales pero que pueden ayudar, tales como la terapia con glucocorticoides y con adrenocorticotropina, que disminuye la síntesis de los mucopolisacáridos ácidos; la terapia con altas dosis de vitamina A, que ayuda a incrementar la excreción de los mucopolisacáridos; la terapia enzimática con Lidasa que es una hialuronidasa que digiere los mucopolisacáridos y así disminuye la acumulación de estas moléculas en los tejidos⁵⁴, la terapia de células madre hematopoyéticas y la terapia génica⁵⁵. Es de notar que los pacientes frecuentemente se complican con hipotiroidismo y déficit de hormona de crecimiento, por lo que debe darse el suplemento hormonal correspondiente⁵⁶.

En relación al uso de la hormona de crecimiento (HC) en pacientes con Síndrome de Morquio como parte del tratamiento de la talla baja, no existen datos publicados sobre la seguridad o eficacia de su uso en niños con MPS IV, sin embargo en la literatura se reporta la experiencia con dos pacientes femeninas de 13 y 17 años⁵⁷; tenían una velocidad de crecimiento cercano a 0 cm/año, edad ósea retrasada en más de dos años, con niveles de IGF-1 bajo pero con hormona de crecimiento sérica post-estimulo normal. Después de 12 meses de tratamiento, en la paciente de 13 años la velocidad de crecimiento se incrementó a 4,7 cm/año y a los 24 meses fue de 2,3 cm/año; en la paciente de 17 años la velocidad de crecimiento fue de 2,7 cm/año en el primer año y de 1,9 cm/año en el segundo año. Ninguna experimentó efectos secundarios adversos, incluyendo progresión de la cifoescoliosis, que es el efecto secundario principal en los pacientes con displasias óseas. Además, en ambas pacientes hubo un incremento significativo de la densidad mineral ósea por DXA, tanto de columna lumbar como de cuerpo total, con la HC⁵⁷. En la actualidad hay escasez de datos sobre la seguridad y eficacia de la HC para recomendarla como un estándar de tratamiento. Se necesitan ensayos clínicos controlados para determinar si la terapia con HC ofrecerá a los niños con Síndrome de Morquio los mismos beneficios en el crecimiento, la fuerza muscular, la salud ósea, la función pulmonar y el funcionamiento

neuropsicológico que han sido reportados en otras poblaciones pediátricas.

CONCLUSIÓN

El Síndrome de Morquio es una causa infrecuente de talla baja patológica disarmónica, que supone un reto tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, y el seguimiento continuo permite prevenir las complicaciones asociadas a esta entidad. Por otra parte, el uso de terapia con HC no está recomendado de manera sistemática debido a los escasos estudios sobre seguridad y eficacia, dada la baja prevalencia de esta patología, por lo que es una meta a futuro para la mejoría de la talla baja en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguirre MA, Reyes Y, Ramírez M, Lara M, Briceño Y, Paoli M. Enfoque diagnóstico inicial del paciente con talla baja. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:168-179.
2. Pombo M, Castro-Feijóo L, Cabanas P. El niño de talla baja. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2011;1:236-254.
3. Unanue N, Moëne K, Baar A. Manejo de displasias esqueléticas. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2015;26:470-482.
4. Alany Y, Lachman R. A review of the principles of radiological assessment of skeletal dysplasias. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3:163-178.
5. Parnell S, Phillips G. Neonatal skeletal displasias. *Pediatr Radiol* 2012;42:150-157.
6. Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, LeMerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A* 2011; 155A:943-968.
7. Marín Reina P. Displasias óseas en pediatría. Abordaje inicial. Consultada en Marzo 2016. Disponible en: <http://displasiasoseas.es/displasias-oseas-en-pediatria-abordaje-inicial/>.
8. Neufeld E, Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. Capítulo 136. In: Editorial Mc Graw- Hill. *The metabolic basis of inherited disease*. 8va edición. 2001. *Page* 1553-1558.

9. Murray R. Glycoproteins. Capítulo 47. In: Harper's Illustrated Biochemistry. Editorial Lange medical book/ McGraw-Hill. 26ta Edición. 2003. Pág: 514-534.
10. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917;10:104-116.
11. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Drelichman G, Eiroa H, Fano V, Fernández MI, Giner A, Guelbert N, Marchione D, Martino G, Pereyra M, Perichón MG, Perochena J, Picón C, Specola N. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008;106:361-368.
12. Chudley AE, Chakravorty C. Genetic landmarks through philately: Luis Morquio 1867-1935. *Clin Genet* 2002;62:438-439.
13. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysacchariosis type IV A (Morquio Syndrome): A clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996;19:357-365.
14. Cunningham R. A contribution to the genetics of gargoylism. *J Neurol Neurosurg Psych* 1954;17:191-195.
15. Mabe P, Leistner S, Schwartz I, Matte U, Giugliani R, Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Las Mucopolisacaridosis. In: Errores innatos en el metabolismo del niño. Editorial Universitaria. 2da edición 2003. Pág: 225-256.
16. Mabe P. Artículos de actualización las mucopolisacaridosis. *Rev Chil Nutr* 2003;31:8-16.
17. Baloghova J. Mucopolysaccharidoses Types I-VII. *E Medicine* 2003;12:1-12
18. Rodríguez F, Gómez A. Mucopolisacaridosis. *Salud UIS* 2003;35:135-144
19. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn Tter Pediatr* 2010;1:24-36.
20. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-1017.
21. Suárez F, Zarante I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Universitas Médica* 2007; 48:166-174.
22. Nelson J. Incidence of mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997;101:355-358.
23. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcaño A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sa' Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
24. Tomatsu S, Montaña AM, Lopez P, Trandafirescu G, Gutierrez MA, Oikawa H, Nishioka T, Vieira MB, Orii T, Noguchi A. Determinant factors of spectrum of missense variants in Mucopolysaccharidosis IVA gene. *Mol Gen Met* 2006;89:139-149.
25. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, Hori T, Fukuda S, Masue M, Sukegawa K, Orii T. Mucopolysaccharidosis IV A: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24. *Genomics* 1993;16: 777-778.
26. Shows TB, Scrafford-Wolff LR, Brown JA, Meisler MH. GM1-gangliosidosis: chromosome 3 assignment of the betagalactosidase-A gene (beta GALA). *Somatic Cell Genet* 1979;5:147-158.
27. Brunetti-Pierri N, Scaglia F. GM1 gangliosidosis, review of clinical, molecular, and therapeutic aspects *Mol Genet Metab* 2008;94:391-396.
28. Hofer D, Paul K, Fantur K, Beck M, Roubergue A, Vellodi A, Poorthuis B.J, Michelakakis H, Plecko B, Paschke E. Phenotype determining alleles in GM1 gangliosidosis patients bearing novel GLB1 mutations *Clin Genet* 2010;78:236-246.
29. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis* 2007;30:165-174.
30. Montaña AM, Sukegawa K, Kato Z, Carrozzo R, Di Natale P, Christensen E, Orii KO, Orii T, Kondo N, Tomatsu S. Effect of 'attenuated' mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *J Inher Metab Dis* 2007;30:758-767.
31. Holzgreve W, Grobe H, von Figura K, Kresse H, Beck H, Mattei JF. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet* 1981;57:360-365.
32. Braverman N. Genetics of Mucopolysaccharidosis Type IV. 2014. Consultada en Marzo de 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/947254-overview#a5>.
33. Tomatsu S, Montaña AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, Dung VC, Nishioka T, Orii T, Sly WS. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:815-824.
34. Clarke LA. Pathogenesis of skeletal and connective tissue involvement in the mucopolysaccharidoses:

- glycosaminoglycan storage is merely the instigator Rheumatology 2011;50:13-18.
35. De Franceschi L, Roseti L, Desando G, Facchini A, Grigolo B. A molecular and histological characterization of cartilage from patients with Morquio syndrome. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1311-1317.
 36. Bank R, Groener J, van Gemund JJ, Maaswinkel PD, Hoeben KA, Schut HA, Everts V. Deficiency in N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase results in collagen perturbations in cartilage of Morquio syndrome A patients. *Mol Genet Metab* 2009;97:196-201.
 37. 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* 2007;65:5-11.
 38. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inherit Metab Dis* 1996;19:357-365.
 39. Burrows R, Muzzo S. Síndrome de San Filippo: tipificación de mucopolisacridosis en orina y determinación enzimática en plasma. *Rev Chil Pediatr* 1980;50:129-133.
 40. Baker E, Guo XH, Orsborn AM, Sutherland GR, Callen DF, Hopwood JJ, Morris CP. The Morquio A síndrome (mucopolysaccharidosis IVA) gene maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1993;52:96-98.
 41. Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:S27-S34.
 42. Wold S, Derkay C, Darrow D, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:27-31.
 43. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
 44. Leighton S, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie D, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;58:127-138.
 45. Nagano R, Takizawa Sh, Hayama N, Umemura Sh, Uesugi T, Nakagawa S, Okamoto S, Yanagimachi N, Takagi S. Three-dimensional CT and histopathological findings of airway Malacia in Hunter Syndrome. *J Exp Clin Med* 2007;32:59-61.
 46. Ingelmo PM, Parini R, Grimaldi M, Mauri F, Romagnoli M, Tagliabue G, Somaini M, Sahillioğlu E, Frawley G. Multidetector computed tomography (MDCT) for preoperative airway assessment in children with mucopolysaccharidoses. *Minerva Anestesiol* 2011;77:774-780.
 47. Hope E, Farebrother M, Bainbridge D. Some aspects of respiratory function in three siblings with Morquio-Brailsford disease. *Thorax* 1969;28:335-341.
 48. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacridosis. *Neumol Pediatr* 2013;8:27-33.
 49. Chih C, Shuan L, Shyue L, Tuen W. MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in Sanfilippo and Morquio syndromes. *J Clin Lab A* 2002;16:253-258.
 50. De Jong JG, Wevers RA, Laarakkers C, Poorthuis BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidosis. *Clin Chem* 1989;35:1472-1477.
 51. Kanazawa T, Yasunaga Y, Ikuta Y, Harada A, Kusaka O, Sukegawa K. Femoral head dysplasia in Morquio disease type A: bilateral varus osteotomy of the femur. *Acta Orthop Scand* 2001;72:18-21.
 52. Tobias JD. Anesthetic care for the child with Morquio syndrome: general versus regional anesthesia. *J Clin Anesth* 1999;11:242-246.
 53. Lyseng-Williamson K. Elosulfase Alfa: a review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs* 2014;28:465-475.
 54. Rodríguez Fernando S, Alvaro Gómez T. Mucopolisacridosis. *Salud UIS* 2003; 35:135-144.
 55. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, Mason R, Thacker MM, Theroux M, Montañó AM, Alméciga CJ, Barrera LA, Chinen Y, Sly W S, Rowan D, Suzuki Y, Orii T. Morquio A Syndrome: Diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev* 2014;12:141-151.
 56. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995; 72:263-267.
 57. Polgreen LE, Miller BS. Growth patterns and the use of growth hormone in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:25-38.