



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Suárez Obando, Fernando; Zarante Montoya, Ignacio  
Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio  
Universitas Médica, vol. 48, núm. 2, 2007, pp. 166-174  
Pontificia Universidad Javeriana  
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018666010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio

*Fernando Suárez Obando\**  
*Ignacio Zarante Montoya\**

### Resumen

Se presenta un caso clínico con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo IVa y se revisan los principales aspectos clínicos y radiológicos de la enfermedad y su manejo clínico en el ámbito de la prevención de complicaciones.

**Palabras clave:** error innato del metabolismo, mucopolisacaridosis, medidas preventivas.

### Abstract

A clinical case with mucopolysaccharidosis type IVa is presented; the main clinical and radiological aspects of the pathology as well as their clinical handling in the scope of prevention of complications are reviewed.

**Key words:** inborn error of metabolism, mucopolysaccharidosis, preventive management.

### Introducción

Se reporta un caso característico de síndrome de Morquio o mucopolisacari-

dosis tipo IVa, detectado en la consulta de genética del hospital El Salvador del municipio de Ubaté (Cundinamarca), y se presentan sus principales aspectos clínicos, radiológicos y de manejo, con énfasis en la aplicación de guías de manejo preventivo.

### Presentación del caso

Se trata de una paciente de 7 años, natural y procedente de Tausa (Cundinamarca) con un cuadro de 5 años de evolución, aproximadamente, de talla baja, asociada a escoliosis progresiva y *genu valgum*. Fue valorada inicialmente por el servicio de Ortopedia en donde se consideró el diagnóstico de displasia espándilo-epifisiaria y se man-

---

\* Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

tuvo en manejo con corsé por tres años, sin mejoría del cuadro clínico. Posteriormente, fue remitida de la consulta de Pediatría a la consulta de Genética del hospital San Salvador de Ubaté por incremento en la gravedad de las anomalías esqueléticas. Como antecedentes patológicos de importancia se encontró que la paciente presentó meningitis a los 3 años de edad. Los antecedentes familiares son negativos y los padres no son consanguíneos.

En el examen físico, presentaba talla de 97 cm (<P3), peso de 15 kg (<P3), perímetro cefálico de 51 cm (P50) y envergadura de 96 cm. Se encontró cuello corto, tórax corto y estrecho con *pectus carinatum*. En las extremidades superiores presentaba clinodactilia bilateral del quinto dedo;

en las extremidades inferiores, *genu valgum* y pie plano; el cuadro articular se asociaba a hiperlaxitud generalizada. En el dorso se evidenció escoliosis de concavidad izquierda, cifosis e hiperlordosis. El examen neurológico y mental de la paciente era normal para su edad (figura 1).

En las radiografías de caderas se evidenciaron alerones ilíacos irregulares con osificación deficiente del acetábulo, *coxa valga* y cabezas femorales pequeñas, comprimidas, fragmentadas e irregulares. La radiografía de columna demostró hipoplasia de la apófisis odontoides, escoliosis de concavidad izquierda, platiespondilia y espacios intervertebrales amplios. En la radiografía de manos se evidenció la presencia de

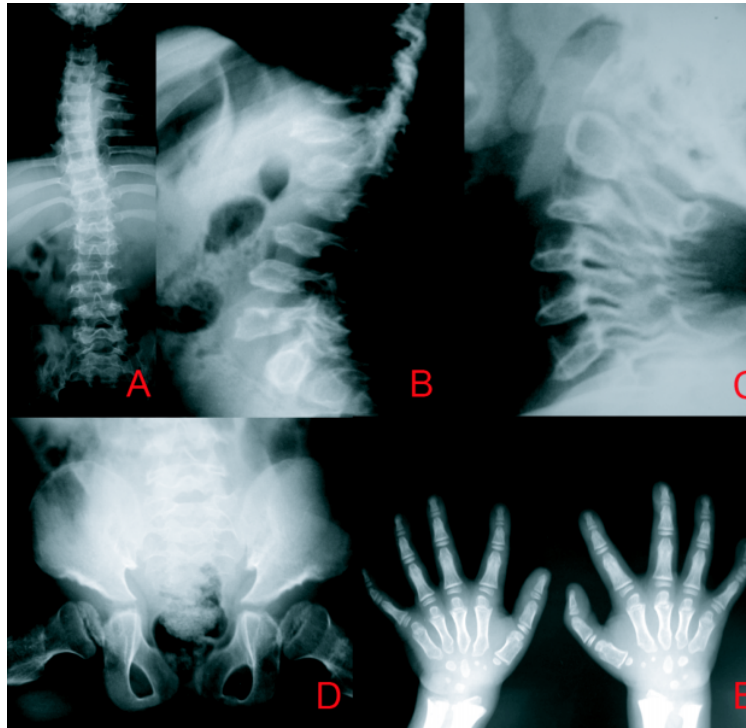


**Fotografía 1a y 1b:** Talla baja desproporcionada, tórax corto, clinodactilia del quinto dedo y genu valgo.

metacarpianos con bases cónicas, metáfisis anchas e hipoplasia de falange media bilateral del quinto dedo (figura 2).

Por el cuadro clínico y radiológico se consideró el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo IV. Se consultó a oftalmología quienes reportaron

opacidades corneales en el examen con lámpara de hendidura. Se solicitó cromatografía de mucopolisacáridos en orina, en la que se presentó un incremento en la excreción de keratán y condroitín-6-sulfato, lo cual confirmó el diagnóstico. El ensayo enzimático de N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa en leucocitos de sangre periférica de-



**Fotografía 2a, 2b, 2c, 2d y 2e:** en las fotografías a y b, se aprecian escoliosis de concavidad izquierda, platiespondilia y espacios intervertebrales amplios. En C se aprecia la hipoplasia de odontoides. En la fotografía D se aprecia la osificación deficiente del acetábulo, coxa valga y cabezas femorales pequeñas, comprimidas, fragmentadas e irregulares, en las manos se evidencian los metacarpianos con bases cónicas, metáfisis anchas e hipoplasia de falange media y bilateral del quinto dedo.

mostró actividad residual (<1%), con lo cual se clasificó el caso como una mucopolisacaridosis tipo IVa. Con el diagnóstico definitivo se inició el manejo interdisciplinario y se les brindó asesoría genética a la paciente y su familia.

### Discusión

El síndrome de Morquio, o mucopolisacaridosis tipo IV, es una enfermedad de depósito lisosómico, de herencia autosómica recesiva, con una frecuencia estimada entre 1 por cada 75.000 a 1 en 200.000 nacimientos[1]. En Colombia se ha identificado esta patología en las representaciones antropomorfas de la cultura precolombina de Tumaco-La Tolita[2] y se han estudiado sus bases genéticas en grupos de poblaciones del altiplano cundiboyacense[3, 4].

La mucopolisacaridosis tipo IV fue descrita en Uruguay por Morquio en 1929, en 4 hermanos afectados, descendientes de padres suecos[5]. La excreción de sulfato de keratán en la orina es la característica definitiva que orienta el diagnóstico; su degradación defectuosa lleva a su acumulación en tejidos donde normalmente es abundante: cartílago y núcleo pulposo de la córnea. El defecto bioquímico de la mucopolisacaridosis IVa se encuentra en la actividad deficiente de la de N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa, encargada de la descomposición de los

componentes de galactosa-6-sulfato del sulfato de keratán. Esta enzima también cataliza la remoción del sulfato de los residuos de N-acetilgalactosamina-6-sulfato, presentes en el sulfato de condroitín, lo que lleva a un aumento de su excreción urinaria[6]. Durante la degradación del keratán sulfato, la galactosa terminal es escindida por la  $\beta$ -galactosidasa, enzima defectuosa en el síndrome de Morquio tipo B. El gen para la N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa se encuentra en 16q24.3 y el gen de la  $\beta$ -galactosidasa está localizado en el locus 3p21[7, 8].

### Características clínicas

El cuadro clínico de las mucopolisacaridosis tipo IVa y IV es indistinguible, y ambas tienen una amplia heterogeneidad clínica. Las principales características del síndrome son las anomalías esqueléticas: baja talla, particularmente de tronco corto, tórax en tonel y *pectus carinatum*, *genu valgum*, hiperlaxitud articular y opacidades corneales. 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 mucopolisacaridosis[9].

La mayoría de los pacientes presenta opacidades corneales finas, vi-

sibles con la lámpara de hendidura, pero pueden ocasionar una opacidad sintomática[10]. La sordera neurosensorial usualmente se inicia en la segunda década de la vida y afecta al 100% de los pacientes después de los 20 años[11].

Una manifestación constante pero tardía es la regurgitación aórtica, la cual asociada a la seria escoliosis que genera problemas respiratorios, constituyen las principales causas de mortalidad de los afectados[12].

Los hallazgos radiológicos varían con la edad del paciente; es la única mucopolisacaridosis que no presenta cambios óseos similares a la disostosis múltiple. Los cambios más representativos son la platiespondilia, la hipoplasia odontoidea, la *coxa valga* y el aplanamiento progresivo de la cabeza femoral; los metacarpos son cortos y anchos[13]. Una complicación peligrosa, secundaria a la deformidad ósea, es la compresión medular, seguida de subluxación atlantoaxoidea; los signos neurológicos de compresión pueden incluir debilidad, dificultad en la marcha, paraplejía, pérdida de la sensación vibratoria de las extremidades e hiperreflexia[14].

Las manifestaciones orales del síndrome han sido pobremente descritas en la literatura. Un estudio de la Pontificia Universidad Javeriana en Colombia demostró en 5 pacientes

con mucopolisacaridosis tipo IVA que éstos presentaban efélides labiales, perfil clase II, con aumento del tercio superior, sellado labial incompetente y biprotrusión acentuada en todos los casos. Otras características fueron: paladar aplanado, macroglosia y microdoncia[15].

### Manejo clínico

El manejo clínico de la mucopolisacaridosis tipo IVa se basa, principalmente, en la instauración de las guías de manejo preventivo. Hasta el momento, la terapia de remplazo enzimático se encuentra en fase de experimentación[16, 17].

Las guías de manejo preventivo para las enfermedades de origen genético tienen por objeto realizar controles periódicos de los pacientes, en busca de manifestaciones tempranas de las complicaciones relacionadas con la patología de base. El conocimiento de la historia natural de la enfermedad, como es el caso del síndrome de Morquio, permite un uso efectivo de las guías.

Las principales manifestaciones clínicas que se deben tener en cuenta de acuerdo con su aparición por la edad del paciente se resumen en la tabla 1, junto con los exámenes paraclínicos básicos y las interconsultas necesarias en el manejo interdisciplinario.

	Meses												Años									
	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	24	3	4	5	6	8	10	12	16	18	20	
Evaluación Clínica	Opacidad corneal																					
	Agudeza Visual																					
	Otitis																					
	Macroglosia																					
	Hidrocefalia																					
	PC <sup>1</sup>																					
	Displasia de cadera																					
	Atlanto axoidea <sup>2</sup>																					
	Escoliosis																					
	Apnea del sueño																					
Lab/Rx.	Rx <sub>3</sub> , Huesos largos																					
	Rx columna																					
	Rx cervical																					
	Rx de cadera																					
	Rx cráneo																					
	Rx manos comparativas																					
	Ensayo enzimático																					
	Cromatografía																					
	Ecocardiograma																					
	Audición, Visión																					
TAC <sup>4</sup> cerebral																						
Interconsulta	Evaluación genética																					
	Anestesia																					
	Asesoría genética																					
	Soporte familiar <sup>5</sup>																					
	Cardiología																					
	Oftalmología																					
	Ortopedia																					
	Fisioterapia																					
Fisiatría																						

**Tabla 1. Guía de manejo preventivo para mucopolisacaridosis.** La evaluación neonatal puede asumirse como la evaluación básica que se debe realizar en el momento del diagnóstico. Para cada una de las observaciones clínicas se indican los periodos críticos en donde se presenta una patología relacionada con la enfermedad. Los paraclínicos mencionados son los básicos que un paciente afectado debe tener y se recomienda su repetición según la frecuencia presentada en la tabla, sin embargo su uso depende principalmente de las manifestaciones clínicas, de igual modo las interconsultas y valoraciones por diversos especialistas dependen de la presentación clínico; sin embargo, los controles periódicos se recomiendan en el contexto de la prevención. <sup>1</sup>PC: perímetro cefálico. <sup>2</sup>Atlanto – axoidea: signos clínicos de mielopatía cervical. <sup>3</sup>Rx: radiografía simple. <sup>4</sup>TAC: Tomografía axial computarizada. <sup>5</sup>Soporte familiar: psicología, psiquiatría y trabajo social.

En el grupo etario de 0 a 1 año se deben buscar, durante los controles clínicos, los signos relacionados principalmente con la hidrocefalia (secundaria a la inestabilidad e hipoplasia atlanto-axoidea), la opacidad corneal, la luxación de cadera y la cifoescoliosis (secundaria al acúmulo de mucopolisacáridos), la otitis crónica (por estrechez del conducto) y la apnea obstructiva del sueño (por la deformidad del tórax y la columna).

En el grupo 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[18], el neumólogo y el otorrinolaringólogo[19]. Ante cualquier consideración quirúrgica, se debe tener en cuenta, por parte de anestesiología, las limitaciones que tiene la permeabilidad de la vía respiratoria debido a la deformidad torácica, la patología restrictiva y la inestabilidad atlanto-axoidea[20]. La insuficiencia y la dilatación aórticas, como manifestaciones propias de la enfermedad, pueden presentarse a partir del año de edad, así como la sobrecarga del corazón derecho por hipertensión pulmonar, de tal modo que se debe incluir el estudio cardiológico en los controles periódicos.

Las complicaciones de la enfermedad 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 valgum*; la fisioterapia y la fisioterapia juegan un papel fundamental en el tratamiento y la recuperación de los pacientes antes y después del manejo quirúrgico[21].

La enfermedad de Morquio tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas. La expectativa de vida depende de la gravedad clínica, lo que se correlaciona con la actividad enzimática residual en los casos más leves, o nula en los más serios. La mortalidad se relaciona directamente con la inestabilidad atlanto-axoidea, la mielopatía cervical secundaria y las enfermedades respiratorias (apnea del sueño, hipertensión pulmonar e infecciones recurrentes).

Se han reportado casos de supervivencia hasta los 70 años; sin embargo, la expectativa general se encuentra entre la tercera y la cuarta décadas de la vida[22].

La asesoría genética y el apoyo familiar (psicología, psiquiatría y trabajo social) también hacen parte del trabajo clínico. El conocimiento de la enfermedad por parte de los padres y



el afectado, y la interacción con otras familias afectadas, permiten una mejor adhesión a los tratamientos, como también, el conocimiento de las causas de la enfermedad y el manejo de expectativas reales sobre el progreso y pronóstico de la enfermedad, y los riesgos de recurrencia en futuras generaciones.

## Conclusiones

La enfermedad de Morquio es una enfermedad progresiva cuyos síntomas se presentan en la medida que el acúmulo de mucopolisacáridos afecte diversos sistemas; la prevención de las principales complicaciones mejorará la calidad y expectativa de vida de los afectados.

## Bibliografía

1. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschutter A, Kampmann C, Beck M. *Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany*. J Inher Metab Dis 2005; 28: 1011-7.
2. Bernal JE, Briceño I. *Genetic and other diseases in the pottery of Tumaco-La Tolita culture in Colombia-Ecuador*. Clin Genet 2006; 70: 188-91.
3. Kato Z, Fukuda S, Tomatsu S, Vega H, Yasunaga T, Yamagishi A, Yamada N, Valencia A, Barrera LA, Sukegawa K, Orii T, Kondo N. *A novel common missense mutation G301C in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in mucopolysaccharidosis IVA*. Hum Genet 1997; 101: 97-101.
4. Briceño I. *Estudio de genética de poblaciones en Saboyá (Boyacá)* (tesis). Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 1990.
5. Nyhan W. Morquio syndrome/mucopolysaccharidosis type IV (MPS IV)/keratan sulfaturia. In: Nyhan W, Barshop B, Ozand T, (eds.). *Atlas of metabolic diseases*. Second edition. New York: Hodder Arnold; 2005; 532-8.
6. Thompson J. The mucopolysaccharidoses. In: Blaud N, Durán M, Blaskovics M, Gibson M, (eds.). *Physician's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. Heidelberg: Springer-Verlag; 2005; 377-98.
7. Masuno M, Tomatsu S, Nakashima Y, Hori T, Fukuda S, Masue M, Sukegawa K, Orii T. *Mucopolysaccharidosis IVA: assignment of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase (GALNS) gene to chromosome 16q24*. Genomics 1993; 16: 777-8.
8. Shows TB, Scrafford-Wolff LR, Brown JA, Meisler MH. *GMI-gangliosidosis: chromosome 3 assignment of the beta-galactosidase-A gene (beta GALA)*. Somatic Cell Genet 1979; 5: 147-58.
9. 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: 360-5.
10. Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH, Young-Ramsaran J, Matalon R, Green

- WR. *Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A)*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990; 228: 342-9.
11. Kelemen G. *Morquio's disease and the hearing organ*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1977; 39: 233-40.
  12. Barry MO, Beardslee MA, Braverman AC. *Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure*. *J Heart Valve Dis* 2006; 15: 839-42.
  13. Spranger J, Mucopolysaccharidosis IV. In: Spranger J, Brill P, Poznanski A (eds.). *Bone dysplasias*. Second edition. New York: Oxford University Press; 2002; 281-6.
  14. Piccirilli CB, Chadduck WM. *Cervical kyphotic myelopathy in a child with Morquio syndrome*. *Childs Nerv Syst* 1996; 12: 114-6.
  15. Martínez, C., Morales, A. Bernal, C. Manifestaciones orales de la mucopolisacaridosis IV A (síndrome de Morquio A): reporte de 5 casos. *Universitas Odontológica* 2002; 22: 47-55.
  16. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Nakayama J, Levy B, Grubb JH, Gutiérrez MA, Shim S, Yamaguchi S, Nishioka T, Montano AM, Noguchi A, Orii T, Kondo N, Sly WS. *Mouse model of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase deficiency (Galns<sup>-/-</sup>) produced by targeted disruption of the gene defective in Morquio A disease*. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 3349-58.
  17. Tomatsu S, Gutiérrez M, Nishioka T, Yamada M, Yamada M, Tosaka Y, Grubb JH, Montano AM, Vieira MB, Trandafirescu GG, Pena OM, Yamaguchi S, Orii KO, Orii T, Noguchi A, Laybauer L. *Development of MPS IVA mouse (Galnstm(hC79S.mC76S)slu) tolerant to human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase*. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3321-35.
  18. 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.
  19. Ruckenstein MJ, Macdonald RE, Clarke JT, Forte V. *The management of otolaryngological problems in the mucopolysaccharidoses: a retrospective review*. *J Otolaryngol* 1991; 20: 177-83.
  20. Tobias JD. *Anesthetic care for the child with Morquio syndrome: general versus regional anesthesia*. *J Clin Anesth*. 1999; 11: 242-6.
  21. Spranger J. Mucopolysaccharidoses. In: Rimoin D, Connor JM, Pyeritz R, Korf B, eds. *Principles and practice of medical genetics*. Fourth edition. London: Churchill Livingstone; 2002; 2666-76.
  22. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Eight edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2000; 2300-3.