



Richard M. Pauli, M.D., Ph.D.,
Clínicas Regionales de Displasia Ósea de la
Región Norcentral de los EE.UU.
Revisado 8/2009

SÍNDROME DE MORQUIO HISTORIA NATURAL

INTRODUCCIÓN:

El siguiente resumen sobre las expectativas médicas del Síndrome de Morquio no es exhaustivo ni citado. Está basado en la literatura disponible así como en la experiencia de las Clínicas Regionales de Displasia Ósea de la Región Norcentral del los Estados Unidos (MRBDC, por sus siglas en inglés). Su intención es proporcionar una guía para abordar el tipo de problemas que podrían surgir en niños con este trastorno y especialmente ayudar a los médicos clínicos al momento de atender a un niño recién diagnosticado. Si tuviera preguntas específicas o quisiera conocer información más detallada, contáctese con MRBDC en la Universidad de Wisconsin – Madison [teléfono – 608 262 6228; fax – 608 263 3496; correo electrónico – modaff@waisman.wisc.edu].

El Síndrome de Morquio se ubica dentro de los trastornos de almacenamiento de mucopolisacáridos. Afecta a cerca de 1 de cada 200,000 personas, es pan-étnico, pero su incidencia varía marcadamente entre las diferentes poblaciones. Originalmente, existían dos subtipos distintivos que se cree eran causados por dos deficiencias enzimáticas diferentes. No obstante, lo que se conocía como “tipo B” ya no constituye el Síndrome de Morquio. Por lo tanto, cuando se habla de Síndrome de Morquio, Síndrome de Morquio Tipo A, Síndrome de Morquio A y mucopolisacaridosis del tipo IVA nos estamos refiriendo al mismo proceso.

Como en la mayoría de las mucopolisacaridosis, no se observa sintomatología en el neonato. Se comienza a sospechar de problemas cuando los niños tienen entre 1-3 años de edad y la confirmación del diagnóstico podría retrasarse aún más, alrededor de los 3 años y 10 años de edad (promedio ~5 años). Los primeros signos que se observan por lo general son anomalías en la marcha, posición anormal de las piernas, deformidad de la caja torácica y/o crecimiento más lento.

Las características físicas que pueden conducir a un fenotipo reconocible incluyen: baja estatura desproporcionada con tronco marcadamente corto, cuello corto, pectus carinatum, brazos y piernas delgados, contracturas en la flexión de la cadera, valgo, engrosamiento facial (a medida que avanza el trastorno y más leve que en muchas otras mucopolisacaridosis).

Cerca del 25% de las personas afectadas tienen lo que se ha denominado “fenotipo atenuado”. Si bien tienen mutaciones definidas y demostrables en el mismo gen, tienen rasgos fenotípicos mucho más leves que aquellos que tienen el Síndrome de Morquio más típico.

Existe un Registro Internacional que podría aportar más información sobre la historia natural de la enfermedad.

PROBLEMAS MÉDICOS Y PREOCUPACIONES DE LOS PADRES: QUÉ SE PUEDE ESPERAR

PROBLEMA: ESPERANZA DE VIDA

EXPECTATIVAS: Históricamente, la mayoría de los pacientes mueren prematuramente (en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta). Los riesgos están claramente relacionados a la severidad de la mielopatía cervical, enfermedad pulmonar restrictiva y enfermedad cardíaca así como al manejo efectivo de las mismas (ver abajo). Incluso con un tratamiento óptimo, muchas personas afectadas morirán a comienzos o durante la mitad de la vida adulta, a pesar de que no es extraño ver casos de pacientes que alcanzan la sexta o séptima década de vida.

CONTROL: -.

INTERVENCIÓN: Se necesita consejería para la familia y el paciente afectado para abordar este tema.

PROBLEMA: CRECIMIENTO

EXPECTATIVAS: Generalmente el tamaño al momento del nacimiento es normal y el crecimiento continúa normal durante el primer y segundo año de vida. Luego comienza un crecimiento más lento. El crecimiento lineal se detiene muy tempranamente, más frecuentemente entre los 7 y 12 años de edad. (Este hecho posee cierta importancia para determinar el momento ideal para realizar ciertas intervenciones quirúrgicas, dado que la recurrencia de la malformación secundaria al crecimiento adicional no debería ocurrir después de los 10 años de edad). La estatura máxima oscila entre cerca de 80 cm a 140 cm (32" a 55") estando las estaturas promedio entre alrededor de 122 cm (48") en hombres y 113 cm (45") en mujeres.

CONTROL: Existen tablas de crecimiento (estatura, peso e IMC) disponibles. Estas se deben utilizar para monitorear el crecimiento.

INTERVENCIÓN: No existe tratamiento conocido. Tener una baja estatura significa que el paciente tendrá ciertas necesidades de adaptación en la escuela y el lugar de trabajo, etc.

PROBLEMA: DESARROLLO

EXPECTATIVAS: A diferencia de los otros tipos de mucopolisacaridosis, la inteligencia es normal a menos que intervengan ciertas complicaciones. Se podría esperar encontrar variaciones en los patrones de desarrollo y, particularmente, retrasos en el desarrollo de las habilidades motoras gruesas debido a una marcada baja estatura y anomalías de las articulaciones.

CONTROL: De rutina.

INTERVENCIÓN: Ninguna.

PROBLEMA: OFTALMOLÓGICO

EXPECTATIVAS: Un hallazgo constante es la córnea opaca. Usualmente no es una condición severa y causa pocos problemas. Podría existir fotofobia. La experiencia sugiere que la intervención quirúrgica no es una opción apropiada incluso en los casos más severos, debido a que la recurrencia es inevitable. Muy rara vez podrían desarrollarse otras complicaciones oculares – glaucoma (por lo general en adultos), degeneración pigmentaria de la retina

(generalmente en adultos, leve y clínicamente silente), cataratas (en la adultez pero podría ser una condición clínicamente significativa).

CONTROL: Evaluación oftalmológica cuidadosa cada 1-2 años. En pacientes mayores de 10 años, la evaluación debe incluir tonometría.

INTERVENCIÓN: No se necesita ninguna para la opacidad de la córnea o retinopatía pigmentaria. El glaucoma y la catarata se tratan como se haría en el caso de una persona promedio.

PROBLEMA: OÍDOS Y AUDICIÓN

EXPECTATIVAS: La pérdida de la audición por lo general comienza a mediados de la infancia. Por lo general es una pérdida mixta (con componentes tanto conductuales como sensorineurales) y es frecuentemente progresiva. Sin embargo, por lo general, no pasa de ser una pérdida moderada. Es común la disfunción del oído medio.

CONTROL: Mantener un alto nivel de suspicacia clínica con respecto a la enfermedad del oído medio. Se debe realizar una evaluación audiológica, por lo menos una vez por año, al comienzo del diagnóstico y en adelante a lo largo de la vida del paciente.

INTERVENCIÓN: Se debe tratar la disfunción del oído medio de manera agresiva con el uso de tubos equalizadores de presión, según la necesidad del paciente. Considerar el uso de la vacuna neumocócica con la esperanza de reducir la frecuencia de las infecciones del oído medio. Aquellos que presenten una mayor pérdida auditiva deberán utilizar audífonos, sistema de transmisión FM en el colegio, asientos preferenciales, etc.

PROBLEMA: DENTAL

EXPECTATIVAS: El esmalte es uniformemente anormal– delgado, rugoso e hipoplásico. Esta condición afecta tanto a los dientes de leche como a los permanentes. Existe una marcada y mayor frecuencia de fracturas dentales, desgaste dental y caries.

CONTROL: Todos los pacientes deben recibir atención dental temprana y agresiva.

INTERVENCIÓN: Considerar el uso temprano de sellantes y tratamientos con flúor. Se ha utilizado con éxito la ortodoncia en los pacientes con Síndrome de Morquio, pero debe hacerse con mucho cuidado considerando las anomalías del esmalte dental.

PROBLEMA: PULMONAR

EXPECTATIVAS: Pueden surgir problemas respiratorios a partir de secuencias restrictivas u obstructivas. La enfermedad pulmonar restrictiva puede ser secundaria al menor tamaño de la caja torácica, a la forma de la caja torácica con o sin problemas secundarios a cifoescoliosis. Los síntomas obstructivos son también multifactoriales – vías respiratorias intrínsecamente pequeñas, posiblemente la acumulación de material de almacenamiento en las vías respiratorias e hipertrofia adenoidea y tonsilar superimpuesta. Podrían existir dificultades respiratorias debido a complicaciones neurológicas. Históricamente, una causa común de muerte era la parálisis de los músculos respiratorios secundaria a problemas de la columna cervical; esta situación ya no debería ser la misma.

CONTROL: Casi siempre, será necesario contar con la participación de un pulmonólogo. Si existe una sospecha de obstrucción, se debe tomar una historia clínica completa y aconsejar a la familia la observación de la respiración durante el sueño seguida de una polisomnografía. Al final de la etapa de la infancia, se debe comenzar a realizar pruebas sobre la función pulmonar y se deberán repetir cada 1-2 años.

INTERVENCIÓN: Si se establece que existe una obstrucción, se pueden aplicar los tratamientos usuales, es decir, tonsilectomía y adenoidectomía, el uso de CPAP, etc. Todos los pacientes deben vacunarse contra la influenza anualmente.

PROBLEMA: CARDÍACO

EXPECTATIVAS: Un problema muy común es la enfermedad coronaria leve. Por lo general es valvular y afecta el lado izquierdo (válvulas aórtica y mitral). Es sorprendentemente benigna en la mayoría de los niños pero podría convertirse en una condición más seria durante la vida adulta. Rara vez, los pacientes desarrollan cardiopatía.

CONTROL: Se deberá completar una evaluación cardiológica y ecocardiográfica al momento de realizar el diagnóstico y probablemente cada 2 a 3 años en adelante.

INTERVENCIÓN: Si existe incompetencia valvular, se debe proporcionar profilaxis para endocarditis bacteriana subaguda cuando se realicen trabajos dentales y cirugías.

PROBLEMA: COLUMNA CERVICAL

EXPECTATIVAS: Este es uno de los puntos más críticos en la atención de las personas con síndrome de Morquio. Si no se brinda una atención adecuada, podrían surgir cuadros de mielopatía cervical alta y/o muerte súbita por insuficiencia respiratoria. Pareciera que existen tres factores que contribuyen al surgimiento de problemas de la columna cervical: hipoplasia de la odontoides, hiperlaxitud causante de inestabilidad en C1-C2, y engrosamiento de los tejidos blandos anteriores a la columna cervical superior (presumiblemente secundario a la irritación crónica asociada al movimiento). Los problemas de la columna cervical están virtualmente presentes y por lo general son progresivos.

La compresión de la columna cervical podría originar cualquiera de las siguientes condiciones: mielopatía lenta y progresiva, parálisis súbita (particularmente con daño), muerte súbita (probablemente secundaria a una isquemia de los centros de control de la respiración del bulbo raquídeo), riesgos marcadamente mayores asociados con el uso de anestesia (ver más abajo).

Los signos tempranos de mielopatía incluyen: menor resistencia (para caminar, etc.), hiperreflexia y clonus, particularmente de las piernas, problemas con incontinencia intestinal o urinaria.

CONTROL: Se deben obtener radiografías de la columna cervical (neutral, flexión y extensión) al comienzo del segundo año de edad y se deberán repetir anualmente. Se deben realizar RM multi-posición con estudios de flujo si se pone en evidencia alguna inestabilidad en las placas de la columna cervical o si existe alguna sospecha clínica de mielopatía cervical, y, en cualquiera de los casos, se debe comenzar cerca de los 6 años y deben repetirse cada 1-2 años.

INTERVENCIÓN: Existe un consenso sobre la utilidad de la cirugía de fusión profiláctica ya que no existe evidencia de inestabilidad o compresión. Las opciones quirúrgicas recomendadas incluyen las siguientes: A. Fusión posterior de la unión occipital C1-C2 en pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Esto se recomienda por lo general entre los 6-8 años de edad. Esta es una cirugía mucho menos riesgosa que cualquier otra alternativa y por lo general permite la normalización de los huesos y los tejidos blandos anteriores. B. Abordaje anterior y posterior combinado con descompresión anterior y fusión combinada; esta alternativa se aplica a los pacientes que ya tienen síntomas significativos. (Obsérvese que nunca se recomienda la descompresión posterior, es inapropiada y ha tenido consecuencias catastróficas). Los pacientes que se someten a fusión podrían desarrollar inestabilidad solamente inferior al término de la fusión y por lo tanto necesitan un monitoreo constante (reevaluaciones neurológicas, placas simples de la columna cervical anuales, RM multi-posición si hay recurrencia de síntomas).

PROBLEMA: CIFOSIS Y CIFOESCOLIOSIS

EXPECTATIVAS: Estas condiciones son comunes pero altamente variables en cuanto a su severidad. No existen datos en la literatura sobre si la curva puede continuar avanzando después

de que termina el crecimiento. No obstante, la interrupción temprana del crecimiento significa que la cirugía de fusión, si fuera necesaria, puede hacerse tempranamente sin miedo de desarrollo de crecimiento anterior desproporcionado de las vertebrae. La cifosis es algunas veces lo suficientemente severa como para causar anomalías neurológicas secundarias al anclaje medular.

CONTROL: Se debe realizar una evaluación clínica de la columna una vez por año. Si la curva es evidente y progresiva, se debe completar el monitoreo radiológico. En los pacientes con cifosis, se debe buscar historia de anomalías neurológicas— mayor torpeza, debilidad de las piernas, incontinencia intestinal y urinaria, etc.

INTERVENCIÓN: Los abordajes de intervención usuales son efectivos.

PROBLEMA: HIPERMOVILIDAD ARTICULAR

EXPECTATIVAS: Afecta particularmente a las articulaciones pequeñas y, de manera más severa, a las muñecas. Puede ser progresiva. La hipermovilidad de las muñecas puede ser lo suficientemente severa como para afectar la realización de actividades diarias, como escribir, por ejemplo, entre otras.

CONTROL: Se debe evaluar clínicamente la severidad de la hipermovilidad y evaluar las consecuencias que tienen las actividades de la vida cotidiana y actividades escolares.

INTERVENCIÓN: Si la hipermovilidad de las muñecas es severa, el uso de férulas en la muñeca podría beneficiar el funcionamiento motor fino. Considere el uso temprano de teclado en la escuela si la escritura a mano es un problema.

PROBLEMA: COXA VALGA

EXPECTATIVAS: Los cambios en la cadera son virtualmente constantes. La coxa valga por lo general avanza hasta la desaparición total de las cabezas de fémur. A pesar de que se podría esperar que la cirugía de reposicionamiento de las cabezas de los huesos femorales retrase los cambios artríticos, esto no ha quedado demostrado y la cirugía no ha dejado ningún beneficio comprobado.

CONTROL: -

INTERVENCIÓN: -

PROBLEMA: GENU VALGO

EXPECTATIVAS: La deformidad de genu valgo es virtualmente constante, severa y, por lo general, debilitante.

CONTROL: Evaluar clínicamente la severidad de la deformidad en valgo. Se aconseja la interconsulta con un ortopedista pediátrico.

INTERVENCIÓN: La indicación más clara es la de osteotomía en varo. Determinar el momento indicado para realizar dicha cirugía constituye un problema común. Si se realiza demasiado prematuramente, existe una alta probabilidad de recurrencia. No obstante, debido a que en los niños con este trastorno la etapa de crecimiento se completa cerca de los 10 años de edad, ésta podría ser una edad razonable para realizar la cirugía (si la intervención no es esencial antes de ese tiempo). Existe un consenso general que indica que la cirugía de los miembros inferiores debería realizarse después de que se logra la fusión cervical.

PROBLEMA: ANOMALÍAS EN LA POSICIÓN DEL PIE

EXPECTATIVAS: Es común encontrar casos de pies equinovaros/planos y torcidos/en Z (requieren cirugía solamente en ocasiones). La presencia de pie plano es virtualmente constante.

CONTROL: Clínico.

INTERVENCIÓN: Si el pie plano está asociado a dolor al caminar, se podrán utilizar plantillas dentro del calzado.

PROBLEMA: ARTRITIS

EXPECTATIVAS: En adultos, es común el desarrollo de cambios artríticos degenerativos en las articulaciones que soportan peso.

CONTROL: Preguntar a los pacientes adolescentes y adultos sobre la presencia de dolor crónico.

INTERVENCIÓN: Se debe evitar levantar peso repetitivamente (por lo general autoimpuesto por otras razones por los mismos pacientes afectados). Se ha utilizado tanto la cirugía de reemplazo total de cadera como de reemplazo total de rodilla en adultos que desarrollan dolor intratable y discapacidad secundaria a la artritis degenerativa. No obstante, se trata de una cirugía muy exigente que debe ponerse en manos de ortopedistas con una vasta experiencia en circunstancias especiales.

PROBLEMA: OBESIDAD

EXPECTATIVAS: Un bajo nivel de actividad predispone a una ganancia excesiva de peso. La obesidad puede exacerbar los problemas respiratorios y ortopédicos.

CONTROL: Existen tablas de peso e IMC específicas para el diagnóstico.

INTERVENCIÓN: Las medidas de control de peso deben incluir programas de ejercicios aeróbicos de bajo impacto o que no impliquen levantamiento de pesas; la terapia acuática es de especial ayuda (y es también beneficiosa cuando existen complicaciones ortopédicas).

PROBLEMA: RIESGO DE ANESTESIA

EXPECTATIVAS: Los riesgos aumentan cuando existen secuelas pulmonológicas, cardiológicas y neurológicas.

CONTROL: Se debe realizar una cuidadosa evaluación sobre la condición de la columna cervical, la condición pulmonológica y compromiso cardiológico antes de cualquier episodio anestésico.

INTERVENCIÓN: Generalmente se necesita intubación fibroptica y es imprescindible brindar atención pulmonológica compulsiva postoperatoria.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El Síndrome de Morquio es un proceso autosómico recesivo. Esto significa que una pareja que ha tenido un hijo con esta afección tendrá un riesgo de 25% de tener otro hijo con este problema. En contraste, la persona afectada tiene muy poco riesgo de tener un hijo con la misma afección. Esto tiene cierta relevancia ya que la fertilidad en las personas afectadas es normal. Las mujeres normalmente llevan sus embarazos a término, a pesar de que es probable que desarrollen compromiso respiratorio posteriormente durante el embarazo y se ven en la necesidad inevitable de someterse a una cesárea.

El Síndrome de Morquio surge como consecuencia de una deficiencia de una enzima llamada N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa. Esto ocurre como resultado de las mutaciones de pérdida de función en ambas copias del gen *GALNS*. Se han detectado diferentes mutaciones en *GALNS* y existe cierta correlación genotípica-fenotípica – lo que significa que, en cierta forma, las mutaciones presentes predicen la severidad de las manifestaciones clínicas.