Mucopolisacáridos tipo IV. Síndrome de Morquio*

Dres. Odette Amigo**, Raquel Burrows***, Santiago Muzzo***

Este síndrome fue descrito por el pediatra uruguayo Morquio en 1929¹⁻². Perteneció a un grupo de enfermedades hereditarias que presentan una alteración en el metabolismo de los mucopolisacáridos, con depósito intracelular en diferentes parénquimas y excreción aumentada de ellos, además de síntomas y signos clínicos característicos para cada tipo³. En la actualidad hay descritos once diferentes tipos de mucopolisacaridosis⁴. En el Síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV existiría un error congénito del metabolismo del keratán sulfato, por déficit de la enzima N-acetil hexosaminidasa 4-SO₄ sulfatasa, el cual se encuentra en la orina en cantidades aumentadas^{5,6}. Este tipo de mucopolisacaridosis se transmite en forma autosómica recesiva⁴⁻¹⁴⁻¹⁵. El Síndrome de Morquio se hace evidente una vez que el niño comienza a caminar, y se caracteriza por laxitud ligamentosa, infecciones a repetición y deformaciones óseas progresivas con acortamiento de columna por aplastamiento vertebral, xifosis dorsolumbar, genu valgus y protrusión esternal que dan como resultados un enanismo deformante. Este síndrome no presenta retardo mental y las opacidades corneales pueden estar ausentes o presentarse en forma tardía³. Radiológicamente se describen alteraciones óseas a nivel de vértebras lumbares y dorsales en forma de cuña, costi-

llas en espátula, acortamiento de huesos largos, coxa valga, cambios displásicos de la cabeza femoral hipoplasia acetabular y edad ósea retardada⁷. En los últimos años ha habido un gran avance en su diagnóstico de laboratorio, con la medición cualitativa y cuantitativa de los mucopolisacáridos en orina⁸ tipificación de éstos, así como la medición de enzimas plasmáticas involucradas en su metabolismo⁴. Se puede además hacer el diagnóstico prenatal de esta enfermedad a través de la medición de mucopolisacáridos en líquido amniótico en los casos en que exista algún familiar afectado⁹⁻¹⁰.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino (Fig. 1), producto de matrimonio consanguíneo en séptimo grado. Padres jóvenes sanos. Dos hermanos menores sanos. A la edad de tres y medio años, la madre comienza a notarle deformaciones óseas que han ido aumentando progresivamente hasta el punto de dificultar la deambulación, por lo cual consultó médico en dos oportunidades tratándose como raquitismo sin respuesta a elevadas dosis de Vitamina D. A los cinco años de edad por presentar severas alteraciones óseas de columna, huesos largos y protrusión esternal se sospecha este síndrome confirmando por la radiología que demuestra un cráneo normal, clavículas más anchas que lo normal, extremidades superiores con acortamiento del radio y más acentuado aun del cúbito, el cual está incurvado y con las metáfisis ensanchadas. Rarefacción ósea difusa de las manos, ensanchamiento de los metacarpianos especialmente del primero. Edad ósea correspondiente a tres años diez meses. Extremidades inferiores con acentuada coxa valga bilateral y rarefacción ósea generalizada, ensanchamiento de los cuellos femorales, núcleos epifisiarios pequeños y francamente alterados. Rarefacción ósea difusa y ensanchamiento de las metáfisis de tibia y peroné. En-

*Presentado en las VII Jornadas de Pediatría. Antofagasta, abril, 1979.

**Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río.

***Servicio de Pediatría. Hospital Sótero del Río y Unidad de Endocrinología del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Santiago de Chile.

Fig. 1. Paciente de 5 años que presenta importantes deformaciones óseas y severo retardo pondoestatural.

Fig. 2. Vértabras en cuña de últimas dorsales y primeras lumbares, lordosis dorsal y xifosis lumbosacra.

sanchamiento de los metatarsianos especialmente del primero. En columna se ven vértebras en cuña de las últimas dorsales y primeras lumbares, lordosis dorsal y xifosis lumbosacra (Fig. 2).

Mucopolisacáridos positivos (+) en orina. El hemograma reveló leucocitos con escasos corpúsculos de Reilly.

DISCUSION

En general el Síndrome de Morquio se diagnostica tardíamente lo que se debe a que las deformaciones especialmente de extremidades inferiores se intensifican con la deambulación coincidiendo con el caso presentado en que la paciente consulta por primera vez a los tres años y medio. El diagnóstico diferencial debe plantearse con raquitismo vitamina D resistente, el cual presenta alteraciones óseas progresivas que sin tratamiento llegan a ser severas y siendo radiológicamente específicas (rarefacción ósea marcada, deshulachamiento epifisiario, epifisis en copa), presentando alteraciones en los niveles plasmáticos de fósforo, calcio y fosfatasas alcalinas, excreción normal de mucopolisacáridos en orina y una buena respuesta a la administración de vitamina D y solución de fosfato. La acondroplasia presenta alteraciones óseas severas con enanismo deformante por acortamiento de segmentos proximales, como consecuencia del compromiso del cartílago de crecimiento, presentando normalidad en la excreción urinaria de mucopolisacáridos.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con las otras mucopolisacaridososis (Tabla 1) siendo de gran ayuda la severidad y tipo de compromiso óseo, presencia o no de retardo mental, opacidad corneal, edad de presentación, tipo de herencia, tipo de polisacáridos excretados en orina y la enzima plasmática que se encuentra deficitaria⁴.

Además hay que considerar el diagnóstico diferencial con las mucopolisacaridososis, las cuales presentan un cuadro clínico similar pero con excreción normal de mucopolisacáridos en orina.

Existen patologías que sin ser mucopolisacaridososis pueden presentar excreción aumentada de mucopolisacáridos en orina, entre ellas están el Lupus Eritematoso Diseminado, Artritis Reumatoidea, Síndrome de Marfán, Condroplasia Hereditaria Deformante, Psoriasis, Esclerodermia, Urticaria Pigmentosa.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Nombre	Cuadro clínico	MPS urinario en exceso	Enzima en déficit
Tipo I o Hurler	Opacidad corneal, RM, alteraciones óseas, muerte temprana.	Dermatan y Heparan Sulfato	α -1-iduronidasa
Tipo IS o Scheie	Rigidez articular o opacidad corneal, insuficiencia aórtica, CI normal.	Dermatan y Heparan Sulfato	α -1-iduronidasa
Tipo IHS o Hurler Scheie	Fenotipo intermedio	Dermatan y Heparan Sulfato	α -1-iduronidasa
Tipo IIA o Hunter Severo	Sin opacidad corneal. Menos graves que el tipo IH muerte temprana. Ligado al sexo.	Dermatan y Heparan Sulfato	Sulfoiduronidasa, Sulfatasa
Tipo IIB o Hunter	Sobrevive hasta los 30-50 años, CI normal.	Dermatan y Heparan Sulfato	
Tipo IIIA o Sanfilippo A	RM severo, sin opacidad corneal, alteraciones óseas leves.	Heparan Sulfato	Heparan sulfato Sulfatasa
Tipo IIIB o Sanfilippo B	RM menos severo.	Heparan Sulfato	α -N-acetil-D-glucosaminidasa
Tipo IV o Morquio	Alteraciones óseas severas, RM y opacidad corneal ausente o tardíos.	Keratan Sulfato	N-acetilhexosaminidasa 4-SO ₄ sulfatasa
Tipo V vacante			
Tipo VIA o Maroteaux Lamy Clásico	Alteraciones óseas y corneales severas, CI normal.	Dermatan Sulfato	N-acetilhexosaminidasa 6-SO ₄ sulfatasa
Tipo VIB o Maroteaux Lamy leve.	Manifestaciones menos severas.	Dermatan Sulfato	
Tipo VII o Déficit glucuronidasa	Disostosis múltiples, RM, con o sin opacidad corneal.	Dermatan y Heparan Sulfato	β -Glucuronidasa

Respecto al tratamiento, además del ortopédico y/o quirúrgico que corrige las alteraciones óseas cabe destacar el médico con transfusiones de plasma o sangre fresca que aportaría la enzima deficitaria. Este tratamiento ha sido efectuado por varios investigadores con resultados variables en la mejoría del cuadro clínico. La interpretación de estos resultados es difícil ya que las experiencias se han hecho por períodos de tiempo y con cantidades de plasma diferentes, pero coincidirían en que habría una reducción en la excreción de mucopolisacáridos en orina en relación a la transfusión.

Di Ferrante en el año 1971¹¹ trató con transfusiones de plasma fresco a razón de tres

cc. por minuto cada 4 horas, por 2 a 3 días, a tres pacientes, dos de ellos portadores de S. de Hunter y uno de S. de Hurler con franca disminución en la excreción de los mucopolisacáridos en orina y con mejoría del cuadro clínico tales como cambios en la piel y en el carácter, manos en garra que se extendieron totalmente, mejoría en la vascularización. Esta mejoría se mantuvo por tres a cuatro semanas después de suspendida la transfusión para volver luego a su estado original, lo que indicaría la frecuencia con que debieran efectuarse.

Dekahan y Erickson¹²⁻¹³ transfundieron pacientes portadores de S. de Hurler, Hunter y San Filippo con menores dosis y por períodos de tiempo superiores a seis semanas, observan-

do solamente disminución de la excreción de mucopolisacáridos en orina a partir del segundo día de transfusión pero sin mejoría aparente del cuadro clínico. Se hizo sólo un set de transfusiones y no hubo seguimiento a largo plazo.

En los pacientes portadores de S. de Morquio se recomienda intentar un esquema de tratamiento similar al aplicado por Di Ferrante pues estos pacientes no presentan compromiso del Sistema Nervioso Central y son pocos los parénquimas afectados si se compara con otras mucopolisacaridosis.

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña de 5 años con deformaciones óseas severas y progresivas, enanismo desproporcionado secundario, sin alteraciones de SNC y con exámenes de laboratorio compatible con una mucopolisacaridosis tipo IV o S. de Morquio. Se discute su diagnóstico diferencial y tratamiento.

SUMMARY

A clinical case of a 5 years old girl with severe and progressive skeletal malformations, secondary non-proportionate dwarfism, without mental retardation is presented. Laboratory analysis are suggestive of mucopolysaccharidosis type IV or Morquio Syndrome. Differential diagnosis and treatment of these pathologies are discussed.

REFERENCIAS

- ¹ Morquio, L. Arch. de Med. des Enfants 32:129, 1929.
- ² Morquio, L. Arch. de Med. des Enfants 38:5, 1935.
- ³ Gardner, L.I. Editor Gardner L.I. Sanders Company Philadelphia, 1975.
- ⁴ Lornicz Andrew, E. Pediatrics Annals 7:64, 1978.
- ⁵ Pedrini, V., Lorenzi, L. and Zambotte, V. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110:847, 1962.
- ⁶ Robins, M.M., Stevens, H.F. and Linker, A.J. Pediat. 62:881, 1963.
- ⁷ Langer, L.O. and Carey, L.S. Amer. J. Roentgen. 97:1, 1966.
- ⁸ Mac-Kusick, V.A., Kaplan, D., Wise D., Hanley, W.B., Suddarth S.B., Servick, M.E. and Maumenee A. E., Medicine 44:445, 1965.
- ⁹ Matalon, R. and Dorfman, A. In Dorfman A (ed) Antenatal diagnosis. Chicago: University of Chicago Press, 1972.
- ¹⁰ Matalón, R. In Natelson, S.,; Scommegna, A. and Epstein, M.B. (eds.). Amniotic Fluid-Physiology. Biochemistre, and Clinical Chemistry. New York: John Wiley and Sons. 1974.
- ¹¹ Di Ferrante, N.; Buford, L.N.; Donnelly, P.V.; Neri, G.,; Hrgoric, R. and Berglund, R.K. Proc. Natl. Academy of Sci. 68:303, 1971.
- ¹² Erickson, R. Pediatrics 50:693, 1972.
- ¹³ Dekahan, A. Pediatrics 50:688, 1972.
- ¹⁴ Smith, D. Atlas de malformaciones somáticas en el niño, 1972.
- ¹⁵ Marateaux, P. and Lamy, M. The J. of Ped. 67: 312, 1965.