



# Pediatría

<http://www.revistapediatria.org/>  
DOI: <https://doi.org/10.14295/rp.v54i4.193>



## Revisión

# El Síndrome de Morquio en Colombia desde la molécula a la clínica

Natalia Vallejo Alzate<sup>a</sup>, Paula Hurtado-Villa<sup>a,b</sup>

*a* ISSEM Semillero de innovadores en Salud, Facultad Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana – Cali, Colombia.

*b* Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesor Asistente, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud. Pontificia Universidad Javeriana – Cali. Genetista Centro Médico Imbanaco de Cali

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido: 05 mayo de 2020

Aceptado: 17 de febrero de 2022

#### Editor

Fernando Suárez-Obando

#### Palabras clave:

Errores innatos de metabolismo

Mucopolisacaridosis IV

Mucopolisacaridosis

Enfermedades por Almacenamiento

Lisosomal

Enfermedades Raras

### R E S U M E N

La mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) o Síndrome de Morquio es una enfermedad de depósito lisosomal, autosómica recesiva, causada por variantes patogénicas del gen GALNS (16q24.3) encargado de codificar la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), catalizadora de los glucosaminoglicanos (GAGs) como el keratán sulfato y condroitin-6-sulfato. Una variante patogénica causa una deficiencia de la acción enzimática de GALNS, generando el acumulo de los GAGs dentro de los lisosomas y ocasionando pérdida de la funcionalidad y displasia celular. Esta enfermedad afecta principalmente el sistema osteomuscular y los tejidos de sostén, causando múltiples manifestaciones clínicas que evolucionan de manera progresiva, limitando cada vez más las actividades diarias y afectando la calidad de vida de las personas que lo presentan, así como la de sus familias, conllevando además a complicaciones de riesgo vital. Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del paciente con Síndrome de Morquio se requiere de un equipo multidisciplinario para su manejo y así alcanzar los objetivos terapéuticos en cada caso. En Colombia, al igual que en muchas partes del mundo, hay desconocimiento con respecto al diagnóstico y manejo de la MPS IV-A, sumado, a las dificultades en el sistema de salud del país que impide el desarrollo satisfactorio de este objetivo. Por tal razón se vuelve pertinente la realización de una revisión de la literatura científica actual sobre el tema, en donde se realice una descripción de la patología desde sus bases moleculares hasta su manifestación clínicas, planteando las herramientas predictivas, diagnósticas y tratamientos actuales disponibles para Colombia y el mundo.

\*Autor para correspondencia. Paula Margarita Hurtado Villa  
Correo electrónico: pmhurtadov@javerianacali.edu.co

## The Morquio Syndrome in Colombia from the molecule to the clinic.

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Metabolism  
Inborn Errors  
Mucopolysaccharidosis IV.  
Lysosomal Storage Disease  
Mucopolysaccharidoses  
Rare Diseases

Mucopolysaccharidosis type IV-A (MPS IV-A) or Morquio syndrome is an autosomal recessive lysosomal storage disease caused by pathogenic variants of the GALNS gene (16q24.3) responsible for encoding the lysosomal enzyme N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS), a catalyst for glycosaminoglycans (GAGs) such as keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate. A pathogenic variant causes a deficiency of the enzymatic action of GALNS, generating the accumulation of GAGs within the lysosomes and causing loss of functionality and cell dysplasia. This disease mainly affects the musculoskeletal system and supporting tissues, causing multiple clinical manifestations that evolve progressively, increasingly limiting daily activities and affecting the quality of life of people who have it and that of their families, also leading to life-threatening complications. Given the heterogeneity of clinical manifestations of patients with Morquio Syndrome, a multidisciplinary team is required for its management and thus achieve the therapeutic objectives in each case. In Colombia, as in many parts of the world, there is a lack of knowledge regarding the diagnosis and management of MPS IV-A, added to the difficulties in the country's health system that prevent the satisfactory development of this objective. For this reason, it becomes pertinent to carry out a review of the current scientific literature on the subject, where a description of the pathology is made from its molecular bases to its clinical manifestation, proposing the predictive, diagnostic tools and current treatments available for Colombia and the world.

## Introducción

El Síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A) (OMIM #253 000) es una enfermedad de depósito lisosomal, con patrón de herencia autosómica recesiva, causada por la mutación del gen GALNS (16q24.3) encargado de codificar para la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), requerida para la degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs). La enfermedad es causada por una actividad enzimática deficiente, generando depósitos de GAGs, como el keratan sulfato (KS) y condroitin-6-sulfato (C6S) dentro de los lisosomas, ocasionando daño celular progresivo, que conlleva a la pérdida de su funcionalidad y displasia estructural (1,2).

La enfermedad afecta principalmente el sistema osteomuscular y los tejidos de sostén, causando diversas manifestaciones clínicas que evolucionan progresivamente, limitando las actividades diarias, implicando riesgo vital y afectando la calidad de vida de los pacientes y sus familias (1-3). Se presenta con una frecuencia estimada entre 1 por cada 75.000 a 1 en 200.000 nacimientos en el mundo, con una prevalencia aproximada de 1 de cada 250.000 nacidos vivos (4).

Las personas con Síndrome de Morquio no presentan manifestaciones clínicas al nacer, sino que se empiezan a revelar dentro de los primeros dos o tres años de vida, lo que contribuye a que, en la mayoría de los casos, los diagnósticos sean tardíos. Esto también sucede por el amplio espectro clínico de la enfermedad, el cual requiere ser valorado a través de un examen diagnóstico, semiológico y clínico sistemático, apoyo de laboratorio clínico y un trabajo interdisciplinario para su manejo. El pronóstico y la expectativa de vida dependerá de la gravedad clínica de cada individuo y de la actividad enzimática residual que presente GALNS (4,5).

Para el manejo de la enfermedad se requiere de un equipo multidisciplinario, el cual debe incluir especialistas en

pediatría, genética médica, neurología, cardiología, ortopedia, fisioterapia, y otros profesionales del área de la salud como psicología. El grupo de manejo debe trabajar de forma integral con el paciente y su familia para alcanzar los objetivos terapéuticos de cada caso. Sin embargo, en Colombia y el mundo, falta mayor difusión respecto a la MPS IV-A, además, las deficiencias en el sistema de salud del país impiden el desarrollo satisfactorio de los objetivos de manejo. Por tal razón, se vuelve pertinente la realización de una revisión de la literatura científica sobre el tema, en donde se realice una descripción de la patología desde sus bases moleculares hasta su manifestación clínicas, planteando las herramientas predictivas, diagnósticas y tratamientos actuales disponibles (1).

### Aspectos moleculares y genéticos de la enfermedad

Los GAGs, importantes componentes estructurales de la matriz extracelular (MEC) de los tejidos, son producidos por células epiteliales y mesenquimales como los fibroblastos y miofibroblastos. Son compuestos heteropolisacáridos no ramificados constituidos por ácido hialurónico y una hexosamina. Los GAGs tienen grupos carboxilo y sulfato, constituyéndose en polianiones con carga negativa, polaridad que les permite unirse por electrovalencia a diversos cationes, manteniendo las propiedades hidrofílicas de la MEC en donde los GAGs se organizan para formar proteoglicanos (PG) (6-8).

Los PG son componentes de la MEC, conformados por GAGs sulfatados, que interactúan con el medio intra y extracelular, al permitir la transmisión de señales a proteínas transmembrana, a su vez, facultan la interacción con el citoesqueleto, mantienen la adhesividad celular, modulan la deformación por compresión, dan sostén, elasticidad, amortiguación e hidratación características de los tejidos (6,7). Estos componentes de la MEC deben estar en constante equilibrio

anabólico y catabólico (síntesis, formación, desgaste y remodelación) realizado por fibroblastos, leucocitos, linfocitos y macrófagos encargadas de la síntesis y degradación de los GAGs, células que poseen enzimas líticas lisosomales funcionales que realizan este proceso, renovando los GAGs cada 2 a 120 días, manteniendo así un equilibrio que garantiza la formación de tejidos morfológicamente simétricos y funcionales. Si se presenta una alteración funcional de las enzimas lisosomales encargadas del catabolismo de estas macromoléculas, se genera su acumulo dentro de los lisosomas, ocupando el citoplasma, ocasionando pérdida de la funcionalidad y displasia celular. Este proceso de acúmulo lisosomal inicia en el periodo fetal, sin embargo las manifestaciones clínicas se presentan de manera tardía en los primeros años de vida (6,7,9,10).

El principal GAG que se acumula y se excreta en los pacientes con MPS IV-A es el keratán sulfato (KS). El KS, es un glucosaminoglicano ubicado principalmente en la córnea, compuesto por los monosacáridos D-galactosa y D-glucosamina 6-O-sulfato, como su unidad de repetición. El KS tipo II, que se encuentra en los tejidos esqueléticos, contiene D-galactosa y D-galactosamina-6-O-sulfato como la unidad de repetición.

El gen de la enzima GALNS tiene una secuencia de 2 339 nucleótidos, compuesta por 14 exones y 13 intrones, que codifica una exohidrolasa lisosómica de 522 aminoácidos. La enzima GALNS se expresa en 27 tejidos del cuerpo humano, tales como el sistema cardiovascular, digestivo, inmunológico, tegumentario, nervioso, respiratorio, músculo esquelético y urinario, predominando su expresión en tejido musculoesquelético, testículos y pulmón.

El gen GALNS se caracteriza por su amplia heterogeneidad genética con más de 175 variantes patogénicas descritas (2, 11-15). Las Alteraciones de esta secuencia incluidas las variantes puntuales missense generan una importante deficiencia de su función enzimática lo cual afecta el proceso de hidrólisis de KS (16).

Este proceso de acúmulo de GAGs en los tejidos conduce a elevación de citoquinas proinflamatorias, aumentando la secreción de metaloproteinasas que a su vez, causan la degradación de los demás componentes de la matriz extracelular, activando procesos apoptóticos de las células del tejido conectivo y destrucción del cartílago, ocasionando así la patología osteoarticular de la enfermedad (17).

#### **Características clínicas**

El síndrome de Morquio tiene múltiples manifestaciones clínicas de progresión variable, derivadas de la heterogeneidad genética. Aunque la característica clínica principal es el trastorno osteoarticular (disostosis múltiple), el cuadro clínico incluye alteraciones de otros sistemas, exceptuando el sistema nervioso central, lo que diferencia la MPS IV-A de otras mucopolisacaridosis (15,18-20).

#### **Alteraciones esqueléticas**

Las alteraciones osteoarticulares de los pacientes con síndrome de Morquio se caracterizan por una alteración de la condrogénesis y displasia ósea progresiva conduciendo a mineralización ósea deficiente y por ende a un crecimiento

anormal, son pacientes con baja talla desproporcionada, con estatura promedio de 122 cm. para los hombres y 113 cm. para las mujeres, se considera que esto es debido a la hipoplasia de los tejidos óseos y conectivos.

Presentan retardo del crecimiento alrededor de los 7 a 8 años. El cuadro se acompaña de dimorfismo facial, facies tosca, puente nasal plano, arcos supraorbitarios prominentes, prognatismos mandibulares y maxilares, cuello corto y anomalías en el esmalte dental, causantes de fracturas dentales que aumentan la incidencia de caries y gingivitis en estos pacientes. En las extremidades inferiores el paciente presenta genu valgum, displasia de cadera e hiperlaxitud articular debido a la alteración en la formación de cartílago, tendones y huesos. Estas alteraciones generan trastorno en la marcha, aumentando el riesgo de lesiones y caídas. De igual manera se presenta displasia ósea en las extremidades superiores y mano en garra, dificultando las actividades de movimientos finos, como escribir, comer, vestirse, entre otras actividades de la vida diaria (1,4,7,19-24).

Desde temprana edad se presenta pectus carinatum, escoliosis, cifosis y rigidez costal que reduce la cavidad torácica, afectando la capacidad pulmonar. De forma progresiva se desarrolla cifoescoliosis severa, debido a la incompleta osificación osteocondral y en la mayoría de los casos hipoplasia del odontoides, causando inestabilidad cervical y compresión del canal medular. Estas alteraciones óseas se generan manifestaciones respiratorias, cardiovasculares y neurológicas (19, 22).

#### **Alteraciones neurológicas**

Las manifestaciones neurológicas se dan principalmente como una complicación de las alteraciones óseas de la columna cervical. La consecuencia más común es la compresión del canal medular por la hipoplasia del odontoides o por estenosis del canal medular, las cuales interrumpen la comunicación corticoespinal, y por consiguiente se presenta déficit motor y progresiva interrupción en el control visceral autónomo. Puede presentarse desde una miopatía compresiva crónica hasta una compresión medular total o luxación atlanto axoidea (19,25). A diferencia de las demás mucopolisacaridosis, el síndrome de Morquio presenta menores alteraciones del SNC, por lo cual estos pacientes generalmente tienen un desarrollo neurológico-cognitivo normal (4,19,26).

#### **Alteraciones auditivas**

La audición se afecta progresivamente, la hipoacusia tanto conductiva como neurosensorial se presenta en el 50 al 80 % de los pacientes. La hipoacusia conductiva, se deriva de las infecciones respiratorias altas, otitis medias a repetición y la deformidad de los huesecillos del oído medio. El tipo neurosensorial es secundario al acúmulo de GAGs. Este deterioro de la audición es de carácter progresivo e inicia en la adolescencia, en la mayoría de los casos se presenta una hipoacusia bilateral de tipo mixto (27-29).

### **Alteraciones oculares**

Las alteraciones oculares de los pacientes con MPS IV-A, se presentan principalmente en la cámara anterior. Desde los primeros años de vida se desarrolla queratinopatía secundaria al acúmulo de KS en la córnea, en la malla trabecular, el epitelio pigmentario de la retina y en el endotelio corneal ocasionando opacidad corneal progresiva, simétrica y bilateral y por consiguiente la pérdida total o parcial de la visión. Los pacientes presentan además errores de la refracción como astigmatismo, miopía, hipermetropía o Glaucoma (8, 28-30). Hay algunos reportes de atrofia del nervio óptico, secundario a glaucoma, el acúmulo de GAGs o por distrofia retiniana; en estas circunstancias los pacientes refieren nictalopía y se evidencia la presencia de constricción de arteriolas retinianas en la oftalmoscopia (29). Adicionalmente se presenta pseudoexoftalmos, debido a hipoplasia del piso orbitario y por acúmulo de GAGs en tejidos blandos subyacentes (28,19).

### **Alteraciones respiratorias**

Las complicaciones en el sistema respiratorio son la primera causa de morbimortalidad en los pacientes con MPS IV-A, las cuales pueden presentarse desde cuadros de disnea, eventos de hipoxia severa, hipertensión pulmonar secundaria y obstrucción de la tráquea como su manifestación más severa (23, 24).

La función respiratoria se ve afectada inicialmente por un notorio deterioro de la capacidad pulmonar por cambios en la morfología facial y de la caja torácica. Morfológicamente se evidencia prognatismo, puente nasal plano, macroglosia y estenosis traqueal, lo cual favorece la obstrucción de la vía aérea superior en especial cuando los pacientes se encuentran en decúbito y en momentos de hipotonía muscular faríngea que pueden llevar a apnea.

Adicionalmente los depósitos de GAGs en laringe, adenoides y amígdalas aumentan el riesgo de obstrucción y la aparición clínica de broncomalasia y traqueomalasia. Así mismo hay inflamación de la vía aérea inferior con disminución del lumen, en este caso por infiltración de GAGs en mucosa sumado a hipersecreción bronquial y en algunos casos a la disfunción mucociliar, lo que predispone a colapso del árbol traqueo bronquial y alta susceptibilidad de infecciones respiratorias recurrentes. Así las manifestaciones respiratorias se presentarán en conjunto con la progresión de la enfermedad (23, 26, 31, 32). El aumento de tamaño de la mucosa respiratoria genera una estenosis de evolución progresiva hasta generar una obstrucción total, siendo la segunda causa de mortalidad (31,33).

### **Alteraciones cardiovasculares**

Las manifestaciones cardiovasculares en la MPS VI-A se presentan principalmente por el acúmulo de GAGs en todas las válvulas cardíacas, sin embargo, el depósito predomina en el lado izquierdo del corazón y por lo tanto mayor presencia de estenosis valvular aórtica y mitral. El ecocardiograma demuestra acortamiento y engrosamiento anormal de las cuerdas de la válvula mitral, cúspides aórticas engrosadas con

fusión de las comisuras, ocasionando regurgitación o estenosis valvular e hipertrofia ventricular izquierda secundarias a la carga de trabajo extra, llevando al paciente a una insuficiencia cardíaca, incluso en edades tempranas (3, 29, 34, 35).

Se ha reportado un aumento del 21% en la frecuencia cardíaca en reposo, para mantener un gasto cardíaco óptimo, asociado a la expansión de la raíz aórtica con una desviación 6.9 veces mayor al valor normal y alteración del llenado diastólico en el 60% de los pacientes. Por otro lado, se describe el engrosamiento de las paredes miocárdicas y tamaño coronario sugestivos de una cardiomegalia, sin embargo, la presencia de la disminución del volumen sistólico y dimensiones diastólicas más pequeñas, en comparación con los individuos sanos, hace pensar que estos pacientes realmente presentan el síndrome de corazón pequeño, secundario a las alteraciones óseas de la caja torácica, limitando el espacio para el crecimiento fisiológico del corazón; lo cual explicaría la presencia de fatiga crónica (34).

### **Alteraciones de la pared abdominal y gastrointestinales**

Se manifiestan comúnmente con la aparición de hernias umbilicales e inguinales, también se han reportado la mayor predisposición a la presencia de hernias diafragmáticas bilaterales (29, 35). Frente a la exploración física abdominal se han reportado hallazgos de hepatomegalia, hepatoesplenomegalia, manifestaciones de disfunción gastrointestinal, cuadros diarreicos crónicos y problemas digestivos y nutricionales derivados de las alteraciones del desarrollo dental típicas de este síndrome; dentadura separada, cúspides dentales puntiagudas, incisivos en forma de pala y la hipoplasia de esmalte dental aumentando el riesgo de fracturas y caries, afectando la salud bucal, función masticatoria, digestiva y por consecuencia directa la calidad de vida del paciente (29).

---

## **Diagnóstico**

La detección temprana de enfermedades metabólicas y anomalías congénitas impacta positivamente en la mortalidad infantil. Por tanto, se debe realizar un examen físico sistematizado estandarizado de manera rutinaria en el neonato, sin embargo, en el síndrome de Morquio dicha evaluación se encuentra totalmente normal, por tal razón su diagnóstico puede ser desafiante, lo cual requiere de un juicioso análisis a los hallazgos clínicos, radiográficos y de laboratorio, en la búsqueda de realizar un diagnóstico temprano y oportuno (36-38). Frente a la sospecha clínica de MPS IV-A se recomienda obtener imágenes radiológicas, cuantificación de glucosaminoglicanos en orina y pruebas de actividad enzimática específica para su diagnóstico (38).

La imagen radiográfica se debe emplear como una herramienta rutinaria del proceso diagnóstico; debido a la variabilidad de los hallazgos se recomienda realizar un estudio de múltiples partes del cuerpo incluyendo cráneo, columna vertebral y extremidades. Dicho estudio puede reportar hipoplasia de odontoides, subluxación atlantoaxial, cráneo engrosado, silla turca en forma de J u omega, costillas

acampanadas, alas ilíacas constreñidas, hipoplasia acetabular, epífisis femoral aplanada, coxa valga, cúbito corto y displasia de carpo, tarso, metacarpos y metatarsos entre otros (38).

Existen diferentes métodos para realizar las pruebas de laboratorio, que no se discutirán en este artículo, que permiten la realización del diagnóstico mediante la medida de GAGs en orina y la presencia en exceso de KS en sangre. Para esto es esencial la calidad de la muestra tomada. En el caso de muestras de orina se recomienda una muestra de la primera micción de la mañana o una recolección de 24 horas, con un mínimo de 15 ml. La evaluación de los resultados es crítica frente a la posibilidad de falsos positivos en un 19 a 35 %, puesto que se puede presentar elevación de KS sin elevación total de los GAGs, por tal razón los resultados del examen deben arrojar datos tanto cualitativos como cuantitativos del exceso de GAGs para facilitar su interpretación (38, 39).

La confirmación de una deficiencia de la actividad de GALNS es el método esencial para el diagnóstico de MPS IV-A, se recomienda realizar el análisis una muestra de fibroblastos, leucocitos o células vellosidades coriónicas en el caso de diagnóstico prenatal, los cuales son cultivados para dar un resultado en aproximadamente dos semanas, para lo cual es importante tener en cuenta que los rangos de referencia varían significativamente según las, unidades, tipo de muestra y método utilizado (38).

Por último, existe la posibilidad de realizar un análisis molecular, en donde se evalúan las variantes del gen GALNS, facilitando además el asesoramiento genético del paciente y su familia. Típicamente se analiza a partir de una muestra de sangre, muestras de fibroblastos o de saliva en donde son evaluadas las regiones codificantes del gen.

Se han descrito potenciales biomarcadores para MPS IV, tales como, EGF, IL-1 $\beta$ , IL-6, MIP-1 $\alpha$  y MMP-9 proinflamatorios, IL-6 y TNF- $\alpha$ , que en un futuro podrían ser medidos como parte de las opciones para el diagnóstico de la enfermedad (17, 38).

## Tratamiento

Existen diferentes estrategias terapéuticas que ofrecen alternativas para el manejo de este síndrome, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir complicaciones. No obstante, es importante aclarar que estos tratamientos aún no representan una cura para la enfermedad (33, 40). Dada la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del paciente se presentan numerosos desafíos para su manejo por lo tanto se requiere principalmente de un enfoque multidisciplinario para su manejo (Ver esquema 1).

Con la participación de un equipo médico conformado por especialistas en pediatría, genética médica, neurología, cardiología, ortopedia, fisioterapia, y otros profesionales del área de la salud como psicología entre otros, se deben trabajar de forma integral con el paciente y su familia para lograr alcanzar los objetivos terapéuticos de cada caso (33, 40, 41).

### Tratamiento Sintomático

**Manejo Farmacológico:** el tratamiento con fármacos se realiza con fines paliativos especialmente el uso de antiinflamatorios

no esteroideos para el manejo de procesos inflamatorios sintomáticos agudos,  $\beta$ -Bloqueadores y digitálicos para problemas cardiovasculares, tratamiento con antibióticos cuando se requiera y terapia respiratoria de base, oxigenoterapia o soporte ventilatorio tipo BIPAP (Del inglés: bilevel Positive Airway Pressure) o CPAP (Del inglés: continuous positive airway pressure) para los pacientes con compromiso de la función pulmonar o que presentan apneas obstructivas del sueño (26, 40, 42).

Es importante tener en cuenta que mientras el paciente continúe presentando deficiencia en la función enzimática, los procesos patológicos de la enfermedad persistirán de manera progresiva y por ende la necesidad de mantener de manera crónica los tratamientos(42).

**Intervenciones Quirúrgicas:** teniendo en cuenta que los pacientes con síndrome de Morquio presentan displasia esquelética progresiva con osificación incompleta, la mayoría de sus intervenciones quirúrgicas son ortopédicas, se busca analizar la necesidad de realizar la fijación cervical mediante la fusión de las vértebras para estabilizar la articulación atlantoaxial, y se debe evaluar la necesidad de corrección de las deformidades de columna y extremidades (18, 24, 42).

También se deben tener en cuenta los manejos quirúrgicos de las deformidades en las extremidades o para el manejo de la fusión vertebral, compresión del canal medular o hipoplasia de odontoides que puedan interrumpir la comunicación corticoespinal. Así mismo, pueden estar indicados la traqueostomía, tonsilectomía y adenoidectomía que se realizan para mejorar la función respiratoria, debido al compromiso crónico de las vías respiratorias, se debe considerar la traqueotomía. Se deben considerar también, cirugías oftalmológicas para el manejo de la opacidad de medios o el remplazo de válvulas cardíacas, entre otras (23, 26, 29, 31, 42, 43).

## Tratamiento Específico

### Terapia Génica

Según la Sociedad Americana de Terapia Génica y Celular (ASGCT), la terapia génica se define como el conjunto de estrategias que modifican la expresión de un gen o que corrigen genes anormales, mediante la administración de un ácido nucleico específico(44)(33)(42). La terapia Génica consiste en administrar al paciente por medio de un vector una versión normal del gen que produzca la proteína faltante y por lo tanto compensar la falta del gen alterado. Aun no se han comprobado los resultados del tratamiento. Hasta el momento la terapia génica aún no ha sido aprobada como una opción terapéutica para las MPS (33, 42).

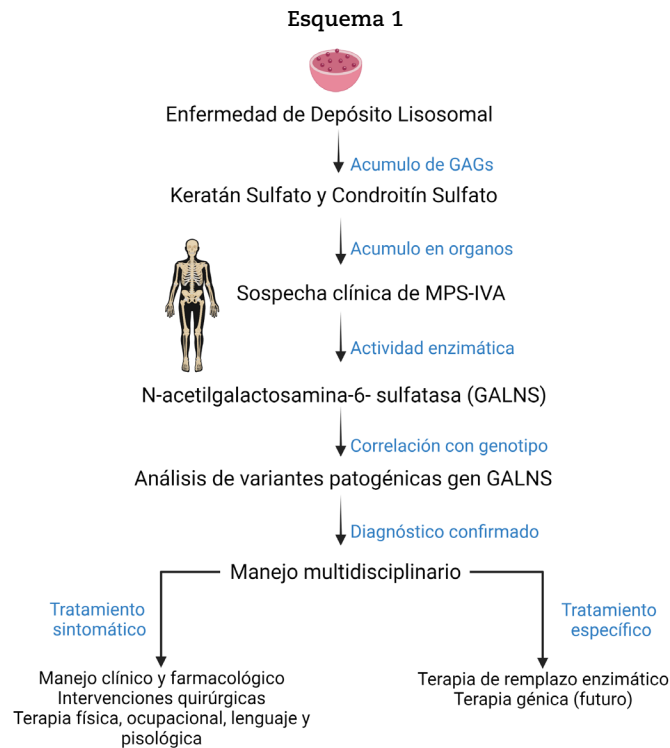
### Terapia de Remplazo Enzimático

La terapia de remplazo enzimática (TRE) es la terapia específica para el manejo de la MPS IV-A. Se realiza a través de infusiones semanales de la enzima, que ha sido obtenida por tecnología de DNA recombinante. El objetivo es reemplazar la enzima

deficiente permitiendo la eliminación de depósitos lisosomales (42, 45, 46).

Las enzimas recombinantes humanas, están formadas por cadenas de oligosacáridos, con modificaciones postraduccionales que les permiten expresar residuos de Manosa-6-fosfato facilitando su ingreso a los lisosomas a través de los receptores específicos de Manosa-6-fosfato. La enzima

en el lisosoma cataliza los GAGs. La administración inicial de la TRE debe ser realizada oportunamente por un médico con experiencia en trastornos metabólicos y en un centro de infusión u hospital con las instalaciones adecuadas para manejar el tratamiento de forma efectiva y segura (42, 45, 47, 48).



Los beneficios clínicos de la TRE han sido demostrados para varias enfermedades de depósito lisosomal. Actualmente están aprobadas para MPS I, MPS II, MPS VI y MPS IV-A (En Colombia se autorizó desde 2016). La evidencia indica que mejora la resistencia física, la función pulmonar y la función cardíaca lo cual se verá reflejado en la prueba de marcha de seis minutos y en la ejecución de las actividades diarias. De igual manera los estudios reportan una disminución de GAGs en orina, disminuye tamaño de megalias y un impacto positivo en el crecimiento y desarrollo de los pacientes (41, 42, 44).

El seguimiento del tratamiento se realiza tras la evaluación de la concentración de GAGs, función motriz, función respiratoria, crecimiento, altura y peso, dolor, actividades de la vida diaria y calidad de vida (48). El análisis de efectividad 24 horas posinfusión mostró que la enzima recombinante es encontrada principalmente en órganos viscerales como hígado y en menor cantidad en cerebro, pulmón, corazón, bazo y riño y de manera limitada en hueso y articulaciones debido principalmente a que su eficacia depende de la biodistribución. La enzima no puede ser entregada directamente a los tejidos con escasa o nula vascularización, por lo tanto, la ERT proporciona un impacto limitado en, lesiones esqueléticas y SNC, por lo cual su uso es limitado para las MPS con deterioro neurológico, esto debido a que la enzima recombinante no puede de atravesar la barrera hematoencefálica. En otros

estudios, se han descrito que pueden activar procesos inmunológicos como reacción alérgica y anafiláctica (42, 49). En todo caso, se hace indispensable realizar un diagnóstico temprano para garantizar su efectividad (42, 45, 46).

#### **Trasplante de células madre hematopoyéticas**

Este manejo puede proporcionar una fuente de enzimas para reducir rápidamente el almacenamiento de GAGs y alterar el curso de la enfermedad. La restauración de la función enzimática y la posterior mejora de las complicaciones de la enfermedad puede beneficiar el desarrollo cognitivo y de forma más limitada un efecto en el hueso y córnea (42, 45). El trasplante de médula ósea ha probado tener importantes beneficios en pacientes con MPS I, MPS II, MPS III y MPS VI, aunque con resultados variables (26, 42). Existen grandes obstáculos que superar, como encontrar un donante compatible y la reducción de las tasas de morbilidad asociadas con el procedimiento. Tiene un efecto limitado sobre las anomalías cardíacas, visuales y esqueléticas (49). Sin embargo, recientemente se reportaron los resultados de un paciente con MPS IV-A, luego de cinco años de recibir trasplante alogénico de médula ósea. Mejoraron la actividad motora, disminución de las complicaciones respiratorias y visuales y aumento de la densidad ósea (42, 44, 47).

## Síndrome de Morquio en Colombia

### Marco normativo

A partir del año 2010 y según lo decretado en el artículo 2 de la ley 1392, el ministerio de salud y protección social colombiano reconoce las enfermedades huérfanas como un tema de especial interés para la salud y adopta políticas públicas que garanticen la protección social de esta población y sus cuidadores, de igual manera se dispone a implementar un sistema de información con los que se establezcan datos epidemiológicos que permitan conocer la realidad actual de estas enfermedades en el país. (50-52). La ley 1980 del 26 de Julio del 2019 crea el programa de Tamizaje Neonatal, el cual está a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social, para garantizar la organización y mantenimiento de la operatividad del tamizaje neonatal en el territorio nacional. Esta ley le proporciona al sistema de salud y personal de salud lineamientos importantes para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes (37).

En Colombia han sido priorizadas 2 149 enfermedades huérfanas (EH) las cuales, por definición, tiene una prevalencia inferior a 1 por cada 5 000 personas. En el reporte epidemiológico número seis del 2018, del Sistema de Vigilancia de Salud Pública (SIVIGILA) del Instituto Nacional de Salud (INS), en el periodo 2016 - 2018, se notificaron 1 191 casos de enfermedades huérfanas, en donde los departamentos que reportaron mayor número de casos fueron el Valle del Cauca con 483 casos, Antioquia 207 casos y Bogotá 100 casos.

### Epidemiología y bases moleculares

Hasta el momento del registro la prevalencia de EH en el país se estableció en 1.4 casos por 100.000 personas y una incidencia de 1 por cada 100 000 personas. Según el reporte epidemiológico de EH a la semana 24 del 2018 se han notificado 71 casos de síndrome de Morquio y se estableció como enfermedad causal del 1.4 % de las muertes por EH en Colombia con el reporte de 3 casos letales para dicho periodo (1, 52, 53, 54).

El síndrome de Morquio es la mucopolisacaridosis más común que se presenta en Colombia, se han identificado once variantes genotípicas con una prevalencia de 1 en 201 000 nacidos vivos. Estas variantes presentan un carácter clínico, molecular y bioinformático similar a los reportados en otras poblaciones a nivel mundial.

Las variante patogénica c.919G>T (p.Gly301Cys) representa la mayor proporción de alelos (51.6 %) encontrada en los casos de formas más graves. La variante c.1158G>T (p.Arg386Cys) es la segunda variante patogénica más frecuente de la enfermedad en el país, con 16.1 %. El 97% de los pacientes en Colombia presentan fenotipos severos de la enfermedad (68.4 %), mucho más alto en comparación con el resto de la población según el registro internacional, estadística que se considera producto de subdiagnóstico (1, 55, 56).

Por otro lado, es importante resaltar el impacto que tienen enfermedades como Síndrome de Morquio en el sistema de salud y salud pública para el país. En los reportes de casos notificados en SIVIGILA entre el 2016 y el 2018, se evidenció

que la tercera parte de los casos reportados, que presentan condiciones clínicas que comprometen habilidades físicas y mentales, han llevado a los pacientes a un estado de vulnerabilidad conduciendo a la estigmatización, aislamiento y exclusión social, reflejada en la reducción de acceso a oportunidades educativas, laborales y de recreación (8, 53).

## Conclusiones

El Síndrome de Morquio, es una enfermedad de depósito lisosomal que se presenta con manifestaciones clínicas múltiples, en diferentes sistemas y progresivas, en donde la calidad de vida de los pacientes y sus familias se ven considerablemente afectadas.

Actualmente existen diferentes aproximaciones terapéuticas para el manejo de estos pacientes en donde el trabajo multidisciplinario juega un papel importante en el tratamiento, tanto para el manejo sintomático como en el específico y aunque aún estos tratamientos no son una cura para la enfermedad si muestran tener un impacto relevante en la calidad de vida y disminución de las complicaciones clínicas de los pacientes. Cabe resaltar que el manejo de los pacientes con síndrome de Morquio y en extensión a las demás Mucopolisacaridosis debe hacerse de manera integral, enfocado a cada caso con la interacción constante entre los profesionales de la salud, los pacientes y sus familias.

## Agradecimientos

Profesor Pedro Hernández MSc. en Ciencias Químicas de la Universidad del Valle, Estudiante Doctorado en Ingeniería, Facultad de Ingeniería. Pontificia Universidad

Javeriana – Cali por su asesoría y acompañamiento. Profesor Freddy Moreno Gómez D.D.S., MSc., Odontólogo Magíster en Ciencias Biomédicas, Profesor Asistente Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, director Grupo de Investigación en Ciencias Básicas y Clínicas de la Salud por su asesoría.

## REFERENCIAS

1. Tapiero-Rodríguez SM, Guio JCA, Porras-Hurtado GL, García N, Solano M, Pachajoa H, et al. Determination of genotypic and clinical characteristics of Colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet.* 2018;11:45–57.
2. Su JL, Katherine A, Su B, Santos CV, Contreras GA. Caracterización clínica, estudios genéticos, y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo IV A. *Medicas UIS.* 2013;2b(2):34–50.
3. Pachajoa H, Ruiz-botero F, Hernández-amariz MF, Eichler S, Castillo-giraldo AO. en dos hermanos del suroccidente colombiano. Análisis clínico, molecular y bioinformático. *2016;83(3):85–92.*
4. Hung S, Hernández G, Briceño Y, Silvestre R, Barrios MC. Morquio Syndrome as a rare cause of disproportionate short stature. pathophysiological, diagnostic and therapeutic approach . about a case. *Rev venez Endocrinol Metab.* 2016;5(P 90):217–25.

5. Zarante I, Suárez F. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Univ Médica PUJ Bogotá*. 2007;48(2):166-74.
6. Noguera-salv R, Fari F. La matriz extracelular: morfología y función. *Rev española patología*. 2009;42(parte 1):249-61.
7. Alba L, Arenas S. La matriz extracelular: salud uninorte. 2002;16:9-18.
8. Clínicas M. Errores innatos del metabolismo. 1993;18:31-40.
9. Menéndez C, Zaldivar C, González A. Errores innatos del metabolismo. enfermedades lisosomales. *Rev Cuba Pediatr*. 2002;74(1):68-76.
10. Barrera L. Errores innatos del metabolismo. *Acta medica Colomb*. 1993;18:31-40.
11. HGNC. GALNS galactosamina (N-acetil) -6-sulfatasa. Vol. 9, NCBI. 2019.
12. Gene T, Mala T, Gene G, Galns G, Galns P, Alacart G. GALNS GENE [Internet]. GENE Cards- human gene database. 2019. p. 1-18. Disponible en: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GALNS&keywords=GALNS#localization>
13. Fagerberg L, Hallstrom BM, Oksvold P, Kampf C, Djureinovic D, Odeberg J, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics. *Mol Cell Proteomics*. 2014;13(2):397-406.
14. Tomatsu S, Masue M, Sukegawa K, Fukao T, Yamagishi A, Iwata H, et al. Morquio disease: Isolation, characterization and expression of full-length cDNA for human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *elsevier*. 1991;181(2):677-83.
15. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):54-61.
16. Navegador G, Galns H, Espejos H, Mís D, Sobre PA. Human GALNS (ENST00000268695.10) Descripción e índice de página Descripción: Homo sapiens galactosamina (N-acetil) -6-sulfatasa (GALNS), transcripción variante 2, ARNm. (de RefSeq NM\_001323544). *ucsc Genomics Inst [Internet]*. 2019;3-6. Disponible en: [https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?hgg\\_gene=ENST00000268695.10&hgg\\_prot=uc002fly.5&hgg\\_chrom=chr16&hgg\\_start=88813733&hgg\\_end=88856947&hgg\\_type=knownGene&db=hg38&hgside=778378329\\_SKZXVF6EznLUYHWq4hvoTiPg33IY](https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGene?hgg_gene=ENST00000268695.10&hgg_prot=uc002fly.5&hgg_chrom=chr16&hgg_start=88813733&hgg_end=88856947&hgg_type=knownGene&db=hg38&hgside=778378329_SKZXVF6EznLUYHWq4hvoTiPg33IY)
17. Fujitsuka H, Sawamoto K, Peracha H, Mason RW, Mackenzie W, Kobayashi H, et al. Biomarkers in patients with mucopolysaccharidosis type II and IV. *Mol Genet Metab Reports [Internet]*. 2019;19(January):100455.
18. Kristian O, Thomas G. Trastornos de almacenamiento lisosómico. NCBI. 2013;1-15.
19. Amalnath DS, Kalaimani S, Dutta TK. Atlantoaxial instability as the presenting feature of Morquio syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(2):202-3.
20. Johanna L, Giraldo M, María Á, Rodríguez E, Sánchez A. Clinical and molecular characteristics of colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA, and description of a new galns gene mutation. *Mol Genet Metab Reports*. 2018;16(July):53-6.
21. Mitrovic S, Gouze H, Schaevebeke T, Gossec L, Fautrel B. Reply to the comment of Alkan Melikoglu 'Joint manifestations can provide diagnostic clues in Morquio syndrome, a case report.' *Jt Bone Spine [Internet]*. 2018; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.06.016>
22. Khan S, Alméciga-díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2016;18:4c.
23. Manifestations R, Mucopolysaccharidosis IN. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):27-33.
24. Sawamoto K, Suzuki Y, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, Yabe H, et al. Current therapies for Morquio A syndrome and their clinical outcomes. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2016;4(9):941-51.
25. Amalnath DS, Kalaimani S, Dutta TK. Atlantoaxial instability as the presenting feature of Morquio syndrome Case Report. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17:202-203.
26. Javier C, Díaz A, María A, Suárez M, Tomatsu S, A lab. contribución colombiana al conocimiento colombian contribution to knowledge. *ISSN*. 2012;34(3):221-41.
27. Politei J, Schenone AB, Guelbert N, Fainboim A, Szlago M. Enfermedad de Morquio ( mucopolisacaridosis IV-A ): aspectos clínicos , diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(4):359-64.
28. Couprie J, Denis P, Masset H, Beby F, Guffon N, Reynes N. Ocular manifestations in patients affected by Morquio syndrome (MPS IV). *J Fr Ophtalmol* . 2010;33(9):617-22.
29. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):309-22.
30. Khan S, Alméciga-díaz CJ, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, Pizarro C, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab [Internet]*. 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.007>
31. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):27-33.
32. Kenth JJ, Thompson G, Fullwood C, Wilkinson S, Jones S, Bruce IA, et al. The characterisation of pulmonary function in patients with mucopolysaccharidoses IVA : A longitudinal analysis. *Mol Genet Metab Reports*. 2019;20(April):100487.
33. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):1-6.
34. Kampmann C, Abu-tair T, Gökce S, Lampe C, Reinke J, Mengel E, et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA ( Morquio-A Syndrome ). 2016;1-12.
35. Tomatsu S, Montaña AM, Oikawa H, Rowan DJ, Smith M, Barrera L, et al. Mucopolysaccharidosis Type IVA ( Morquio A Disease ): Clinical Review and Current Treatment : A Special Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12:931-45.
36. Colombia SG de SS en S-. Guía de práctica clínica Detección de anomalías congénitas en el recién nacido. 2013. 320 p.
37. Congreso Republica de Colombia. ley 1980 del 26 de julio de 2019 programa de tamizaje neonatal en Colombia. 2019.
38. C. TW, Harvey K, Beck M, Burin MG. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab disease*. 2013;36(2):293-307.
39. Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and Testing of New Screening Method for Keratan Sulfate in Mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res*. 2004;55(4):592-7.
40. A. Gonzalez, A. Barcia, JI D. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Asoc Española Pediatr*. 2010;1:24-36.
41. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA :



- systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:2-25.
42. Hurtado PM, Vallejo N. Alcances y avances. *Salut Sci spiritus.* 2016;5(3):1-11.
43. Kadic L, Driessen JJ. General anaesthesia in an adult patient with Morquio syndrom with emphasis on airway issues. *Bosn J basic Med Sci.* 2012;12(2):130-3.
44. Giugliani R, Harmatz P, Burton BK, Mitchell JJ, Parini R, Raiman J, et al. Impact of long-term elosulfase alfa treatment on six-minute walk test distance in patients with Morquio A syndrome. 2015;(September):2015.
45. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Mucopolysaccharidosis Patients Is Safe and Effective: Results after Implementation of International Guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):1106-9.
46. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, Meara AO, Veys P, Fischer A, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015;125(13):2164-73.
47. Yasuda E, Suzuki Y, Shimada T, Sawamoto K, Mackenzie WG, Theroux MC, et al. Actividad de la vida diaria para el síndrome de Morquio A. *NCBI.* 2018;118(2):111-22.
48. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: Systematic evidence- A nd consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1-21.
49. Sambasivarao S V. Long-term therapeutic efficacy of allogenic bone marrow transplantation in a patient with mucopolysaccharidosis IVA. *NIH Public Access.* 2013;18(9):1199-216.
50. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015. *Repub Colomb Gob Nac.* 2015;1-18.
51. Congreso Colombiano. Ley 1751 del 2015 [Internet]. Ley estatutaria 2015 p. 13.
52. Ana Milena Gómez, Reggie García FS. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. 2012;32:602-9.
53. Sandra M Castrillón. INFORME DE EVENTO DE ENFERMEDADES HUÉRFANAS - RARAS, COLOMBIA, 2018. *Inst Nac salud.* 2018;3:2-22.
54. Martínez JC, Misnaza SP. Mortalidad por enfermedades huérfanas en Colombia , 2008-2013. *Biomedica.* 2018;38:198-208.
55. Tapiero-Rodríguez SM, Guio JCA, Porras-hurtado GL, García N. Determinación de las características genotípicas y clínicas de pacientes colombianos con mucopolisacaridosis IVA. *Appl Clin Genet.* 2018;11:45-57.
56. Gómez AM, García-robles R, Suárez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá Buscar. *Biomedica.* 2012;32(4):1-7.