
VARÓN DE 5 AÑOS DE EDAD REMITIDO POR TALLA BAJA.

Dra. Raquel Yahyaoui Macías.

Médico especialista en Bioquímica Clínica. Laboratorio de Metabolopatías. Hospital Regional de Málaga.

EXPOSICION DEL CASO CLINICO

Motivo de consulta

Varón de de 5-5/12 años, remitido a consulta de Endocrinología Pediátrica para estudio por talla baja. Sus padres creen que crece poco aproximadamente desde los 4 años de edad. Refiere molestias en espalda y dolores articulares leves, al caminar, en caderas y tobillos. No presenta otra sintomatología.

Antecedentes familiares

Padre (talla: 171 cm) y una hermana de 3 años de edad: sanos. Madre: talla baja (145 cm), algias recurrentes en caderas y región lumbar, retinosis pigmentaria y miopía. Un primo hermano, vía paterna: cardiopatía congénita.

Antecedentes personales

Embarazo: diabetes gestacional. Parto: cesárea por no progresión. Nacimiento: a término. Peso recién nacido: 3,415 g. Longitud RN: 51 cm. Perímetro cefálico (PC) RN: 34 cm. Desarrollo psicomotor y maduración dentaria normales. Escolaridad buena (inteligente).

Exploración física

Peso: 18,6 kg. (P25). Talla: 102.6 cm. (-2 DE). Braza: 102 cm. Perímetro cefálico: 51.5 cm (P25-50). Segmento Superior (SS): 51,1 cm. Segmento Inferior (SI): 47,5 cm. S.I./S.S.: 0,86 (proporcionado).

Buen aspecto general. Cráneo: macrocefalia relativa. Cara: ligero hipertelorismo ocular (ojos más separados de lo normal y distancia aumentada entre las dos pupilas) y mínimos epicantos (piel del párpado superior que se extiende desde la nariz hasta el lado interno de la ceja). Cuello: algo corto. (Imagen 1).

Tronco: ensanchamiento antero-posterior (AP) del tórax (*pectus carinatum*), esternón y escápulas prominentes, leve cifosis dorsal, ligera escoliosis e hiperlordosis lumbar. (Imágenes 2 y 3).

Extremidades superiores: clinodactilia leve (desviación lateral) en 5º dedo de ambas manos. Resto, de aspecto normal. (Imagen 4).

Extremidades inferiores: *Genu valgum* y pies planos valgus. Rotación interna del pie izquierdo al descender por una pendiente, o bajar escaleras. (Imagen 5).

Exploración neurológica normal.

Pruebas Complementarias.

Hemograma y bioquímica general: Normales.

TSH, T4-L, ACTH, cortisol, IGF1 y GH plasmáticas basales: Normales.

GH tras estímulo con ejercicio: Buena respuesta: 8,93 ng/mL, a los 10 minutos (valores normales (VN) >6,5 ng/mL). El ejercicio físico es un estímulo fisiológico de la GH. El test de GH tras estímulo con ejercicio es una prueba funcional que se emplea en el laboratorio clínico para el cribado de déficit de GH en niños por ser una prueba muy segura y con un alto valor predictivo negativo.

Orina: bioquímica, sedimento y función renal: normales.

Edad ósea: retrasada en un año, respecto a su edad cronológica.

Ecografía abdominal: normal.

Estudio oftalmológico: hipermetropía y astigmatismo. Fondo de ojo normal.

Estudio ORL.: audiometría normal.

Mapa óseo: importantes alteraciones displásicas en columna y en extremidades que se detallan a continuación.

Mapa óseo

Incluye radiografía de cráneo AP y lateral, lateral de columna cervical, dorso-lumbar, tórax AP, pelvis AP (incluyendo fémures), ambas piernas AP (pies incluidos) y miembro superior izquierdo AP. A nivel craneal y costal no se observan alteraciones. Se muestran a continuación las imágenes con hallazgos más significativos.



Imagen 1: Ligero hipertelorismo ocular y mínimos epicantos. Cuello algo corto.



Imagen 3: Ligera escoliosis.



Imagen 2: Ensanchamiento AP del tórax (*pectus carinatum*), esternón y escápulas prominentes, leve cifosis dorsal e hiperlordosis lumbar.



Imagen 4: Clinodactilia leve bilateral en 5º dedo.



Imagen 5: Genu valgum.



Imagen 6: Radiografía lateral de columna cervical. Estrechamiento de los cuerpos vertebrales. No se identifica correctamente la apófisis odontoides (zona rodeada de azul) lo que se traduce en posible hipoplasia que se asocia a inestabilidad atlantoaxial.



Imagen 8: Radiografía AP de pelvis (incluyendo fémures). Epífisis proximales de tibias y distales de fémures irregulares, epífisis proximales de ambos fémures de pequeño tamaño y contornos irregulares, lo que expresa cambios displásicos. Acetábulos mal angulados e irregulares (flecha).



Imagen 7: Radiografía lateral dorso-lumbar. Importantes alteraciones óseas en toda la columna vertebral, con estrechamiento de los cuerpos vertebrales y platiespondilia (aplanamiento de los cuerpos vertebrales) y prolongaciones anteriores "en lengua" (flecha azul). Aparente retrolistesis (desplazamiento posterior) de L2 sobre L3 grado II/IV (flecha blanca).



Imagen 9: Radiografía AP de mano y muñeca izquierdas. Cúbito corto. Los metacarpianos son cortos, con bases cónicas y metafisis anchas (flecha).

Diagnóstico Diferencial

Ante la clínica que presenta el paciente (talla baja proporcionada y displasia ósea) y lectura del informe radiológico se plantea un diagnóstico diferencial con tres enfermedades candidatas, sin descartar la posibilidad de que se trate de otro tipo de displasia ósea:

1. Displasia espondiloepifisaria tardía
2. Displasia espondiloepifisaria congénita
3. Mucopolisacaridosis tipo IV A o Síndrome de Morquio A

1. Displasia espondiloepifisaria tardía

La displasia espondiloepifisaria tardía se caracteriza por talla corta en la infancia o en la adolescencia, acompañada de dolor en caderas, rodillas y espalda. Los rasgos típicos de esta enfermedad son el tronco acortado, el *pectus carinatum* y la osteoartrosis prematura, particularmente en caderas. Puede transmitirse de manera autosómica recesiva (MIM 271600), autosómica dominante (MIM 184100) o recesiva ligada al cromosoma X (MIM 313400). La forma más común de esta enfermedad es la variante recesiva ligada al cromosoma X, con una prevalencia estimada de 1 entre 150.000-200.000, que está causada por mutaciones en el gen SEDL (TRAPPC2) (locus Xp22.2). La talla final oscila en torno a los 150 cm. Radiológicamente se aprecia afectación predominantemente de los hombros, caderas y rodillas, y platiespondilia generalizada. El cuadro clínico característico es el siguiente:

- a) Osteocondrodisplasia progresiva, que afecta sobre todo a las vértebras.
- b) Tras un periodo de normalidad, de 4 años como mínimo:
 - Frenación de la velocidad de crecimiento
 - Acortamiento progresivo del cuello.
 - Ensanchamiento AP y acortamiento vertical del tórax.
 - Suelen haber cifosis y escoliosis dorsales e hiperlordosis lumbar.
 - A veces se desarrollan coxa vara y/o genu valgo.
 - El desarrollo psicomotor es normal.
- c) Alteraciones esqueléticas:
 - Platiespondilia generalizada (sobre todo en el segmento torácico).
 - Evolucionan a cuerpos vertebrales en "lomo de asno" (cifosis y escoliosis leve).
 - Espacios intervertebrales estrechos.
 - Deformidades vertebrales a nivel lumbar (hiperlordosis).
 - Palas iliacas de tamaño reducido.
 - Cuellos femorales cortos y cabezas femorales pequeñas o con otras alteraciones.
 - A veces, displasia epifisaria moderada en otros huesos largos (con afectación simétrica bilateral de hombros y/o rodillas)

- Puede existir una hipoplasia de la apófisis odontoides o un "hueso odontoides", causando inestabilidad atlantoaxoidea, la cual hay que descartar.

La evolución clínica se caracteriza por:

- Limitación de la talla final.
- La braza final suele exceder en 10 ó 20 cm a la talla.
- Algias frecuentes en espalda y caderas.
- Episodios de osteoartritis, con limitación de la movilidad articular (sobre todo en caderas).
- Puede producirse inestabilidad axo-atlantoidea e incluso compresión de la médula espinal.
- La escoliosis puede llegar a ser severa.
- Ha sido descrito síndrome nefrótico asociado.

El diagnóstico de confirmación de la forma más común de esta enfermedad se realiza mediante secuenciación del gen TRAPPC2.

2. Displasia espondiloepifisaria congénita

La displasia espondiloepifisaria congénita (MIM 183900) es una condrodisplasia de herencia autosómica dominante con una prevalencia de 3-4 casos por millón caracterizada por estatura corta (tronco corto), epifisis anormales y cuerpos vertebrales aplastados. Es causada por mutaciones en el gen COL2A1 (cadena alfa-1 del colágeno tipo 2), localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q14.3). El colágeno tipo 2 es el principal componente de los núcleos pulposos espinales, del cartílago y del vítreo.

Se trata de una patología evidente al nacimiento por el fenotipo característico: enanismo rizomélico, aplanamiento de la cara con hipoplasia malar y paladar hendido, *pectus carinatum* y pie zambo. Durante la infancia, es frecuente la hipotonía y el retraso del desarrollo motor, y es obligatorio descartar que la causa subyacente sea una mielopatía cervical causada por una inestabilidad atlantoaxoidea, frecuente en estos pacientes. Otra complicación destacable en este periodo es la insuficiencia respiratoria secundaria al pequeño tamaño de la cavidad torácica. La lordosis lumbar, el desarrollo de una cifoescoliosis progresiva y la marcha de pato por coxa vara y contractura en flexión de las caderas son rasgos comunes durante los primeros años de vida del paciente. Durante la adolescencia y la edad adulta comienza a aparecer una osteoartritis precoz sobre todo a nivel de caderas y rodillas. Como alteraciones extraesqueléticas, existe un elevado riesgo de desprendimiento de retina durante la adolescencia y la posibilidad de desarrollar problemas de audición. Las anomalías radiológicas se encuentran presentes al nacimiento y consisten en un retraso en prácticamente todos los centros de osificación, siendo los más afectados el fémur y la tibia proximales, la pelvis y la columna vertebral. A nivel raquídeo, son comunes la hipoplasia de la odontoides, el estrechamiento del espacio intervertebral, la hiperlordosis lumbar

progresiva y la cifoescoliosis torácica con una angulación brusca concentrada en varios cuerpos vertebrales. Al no producirse la osificación de la epífisis femoral proximal durante la infancia, aparece coxa vara progresiva, ascenso del trocánter mayor y acortamiento del cuello femoral, todo lo cual, unido al flexo de caderas, contribuye a la osteoartritis precoz. La complicación más grave es la mielopatía cervical por inestabilidad atlantoaxoidea. La talla final de los pacientes está comprendida entre 80 y 125 cm.

El cuadro clínico característico es el siguiente:

a) Suele manifestarse desde el nacimiento:

- Escasa longitud al nacer (en torno a 45 cm).
- Neonato dismórfico: sobre todo el tronco y, menos, cara y miembros.

b) Evolución posterior:

- A veces, abombamiento frontal, cara plana y redonda, hipertelorismo, hendiduras palpebrales antimongoloides, raíz nasal deprimida, paladar ojival o fisura palatina, hipoplasia malar y retrognatia.
- Cuello muy corto.
- Tórax ancho y corto, pectus carinatum (configuración de tonel), cifosis y escoliosis.
- Abdomen prominente por debilidad muscular e hiperlordosis marcada.
- Extremidades superiores con acortamiento rizomélico y mesomélico, aunque aparentemente largas por la cortedad del tronco. Extremidades inferiores también muy cortas.
- Coxa vara, genu valgo o varo y, a veces, pies equinovaros. Marcha anadeante (de pato).
- Signos de insuficiencia respiratoria y de compresión medular con hipotonía, hiperreflexia, etc.
- Retraso motor (con inteligencia normal).
- Alteraciones oculares, son muy frecuentes (>50 %): miopía, desprendimiento de retina, etc.
- Puede asociarse también hipoacusia neurosensorial y/o síndrome nefrótico.
- La talla final no suele exceder de los 130 cm.

c) Alteraciones esqueléticas:

- Hipoplasia odontoidea e incluso "hueso odontoideo" (inestabilidad axoatlantoidea y afectación medular).
- Columna vertebral muy corta. Cuerpos vertebrales ovoides y aplastados. Cifoescoliosis dorsal e hiperlordosis lumbar. Las vértebras lumbares no suelen estar afectadas.
- Palas iliacas cortas y anchas. Techos cotiloideos horizontales. Ramas púbicas poco osificadas. Anomalías en la osificación de cabeza y cuello femorales. A veces, luxación de cadera. Coxa vara.
- Núcleos epifisarios de aparición tardía (cabeza femoral y rodilla).
- Metáfisis ensanchadas a veces. Diáfisis normales.

-Disminución de la movilidad articular (codos, rodillas y caderas). Osteoartritis prematura.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante secuenciación del gen COL2A1.

3. Mucopolisacaridosis tipo IV A o Síndrome de Morquio A

La mucopolisacaridosis tipo IV A, también conocida como síndrome de Morquio A, es una enfermedad de depósito lisosomal de herencia autosómica recesiva (MIM 253000). Fue descrita en 1929 por Luis Morquio (pediatra uruguayo) y James Brailsford (radiólogo inglés). Su prevalencia en la población general es de aproximadamente 1 cada 200.000. Es causada por mutaciones en el gen GALNS que codifica la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa, lo que produce una reducción del catabolismo de dos glicosaminoglicanos: el condroitín sulfato y el queratán sulfato.

Como en otras mucopolisacaridosis, existen distintas formas de presentación, que varían desde una forma grave llamada clásica en la que los síntomas aparecen el primer año de vida, hasta una forma leve o atenuada que se manifiesta a partir de la segunda década de la vida. En 1976, se describe un cuadro clínico parecido al síndrome de Morquio, identificándose que la enzima deficiente es la beta-galactosidasa ácida, esta entidad se conoce como mucopolisacaridosis tipo IV B o síndrome de Morquio B (MIM 253010).

Debido a que el queratán sulfato y el condroitín sulfato son el mayor componente de proteoglicanos en cartílagos y huesos, la manifestación más evidente del síndrome de Morquio A será la displasia esquelética. El cuadro clínico característico es el siguiente:

- a) Los síntomas de inicio suelen ser talla baja, deformidad ósea y alteraciones de la marcha. La edad de inicio suele estar entre los 2 y 3 años pero el diagnóstico suele retrasarse hasta los 4-5 años.
- b) Cifosis y *pectus carinatum* suelen estar presentes.
- c) No hay compromiso cognitivo.
- d) Radiológicamente se han descrito los siguientes hallazgos: silla turca en forma de J, clavículas cortas y gruesas, palas ilíacas redondeadas, coxa valga, epífisis hipoplásicas, engrosamiento y acortamiento diafisario, retraso de la edad ósea con respecto a la cronológica en los huesos de la mano y osificación tardía o no presente del escafoides. Hipoplasia vertebral, platiespondilia y cifoescoliosis.
- e) Displasia ósea: genu valgo, giba lumbar, *pectus carinatum*, deformidades en las muñecas, la cadera, el fémur y el tobillo.
- f) Una manifestación característica es la hiperlaxitud articular que no se observa en el resto de mucopolisacaridosis.
- g) Hipoplasia de la apófisis odontoidea que junto a la hiperlaxitud ligamentaria cervical, produce una inestabilidad articular que puede comprometer la médula espinal.
- h) Compromiso respiratorio que suele ser de causa multifactorial, atribuido a la obstruc-

ción de la vía respiratoria alta y baja, a la restricción de la caja torácica y a la mielopatía cervical.

- i) En algunos casos aparecen infecciones repetidas como amigdalitis, sinusitis y otitis, esta última puede ocasionar pérdida auditiva.
- j) Opacidad corneal, suele ser menos progresiva que en otras mucopolisacaridosis.

El estudio diagnóstico inicial suele realizarse analizando los glicosaminoglicanos en orina (los niveles de queratán sulfato suelen estar elevados) o midiendo la actividad enzimática en gota de sangre seca en papel de filtro. El diagnóstico definitivo se realiza confirmado el déficit de actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos. El diagnóstico genético (secuenciación del gen GALNS) no es imprescindible aunque sí necesario para el consejo genético

CARACTERÍSTICAS	DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA TARDIA	DISPLASIA ESPONDILOEPIFISARIA CONGÉNITA	MUCOPOLISACARIDOSIS IV A
Edad de inicio	Infancia o adolescencia	Desde el nacimiento	Grave: 2 a 4 años Leve: 10 a 20 años
Herencia	Autosómica recesiva Autosómica dominante Ligada al Cromosoma X (la más habitual)	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Signos clínicos y radiológicos principales	Talla corta (talla final 150 cm) Osteocondrodisplasia progresiva (afectación principalmente en vértebras) Tronco acortado <i>Pectus carinatum</i> Hiperlordosis Osteoartrosis prematura Déficit de osificación hombros caderas y rodillas Platiespondilia generalizada Puede existir hipoplasia de la apófisis odontoides	Talla corta (talla final 80-125 cm) Enanismo rizomélico Aplanamiento de la cara Dismorfia facial con hipertelorismo Tronco acortado <i>Pectus carinatum</i> Hiperlordosis Osteoartrosis prematura Pie zambo Hipotonía Retraso del desarrollo motor Insuficiencia respiratoria Hipoplasia de la apófisis odontoides	Talla corta (talla final 90-120 cm) <i>Pectus carinatum</i> Hiperlaxitud articular Platiespondilia Cifoescoliosis Alteraciones de la marcha Hipoplasia vertebral Hipoplasia de la apófisis odontoides Infecciones repetidas (amigdalitis, sinusitis y otitis) Opacidad corneal Déficit de osificación en huesos de mano
Diagnóstico	Secuenciación del gen TRAPPC2 (forma ligada al cromosoma X)	Secuenciación del gen COL2A1	Actividad enzimática GALNS en leucocitos o fibroblastos Secuenciación del gen GALNS

Tabla 1: Resumen de las características principales de las tres enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial.

Exámenes complementarios

Ante el diagnóstico diferencial anteriormente expuesto y la posibilidad de compromiso medular cervical se realizan las siguientes pruebas complementarias:

RMN cervical:

1. Unión cráneo cervical en correcta localización.
2. Alteración morfológica de C1, con ausencia de fusión de arco anterior y arco posterior. Estenosis moderada del agujero de unión cráneo cervical provocada por impronta del arco posterior de C1, que contacta con la cara dorsal del cordón medular. La médula presenta impronta posterior con mínima deformación, sin evidencia de edema o malacia medular.
3. Arterias vertebrales bilaterales simétricas en morfología, diámetro y señal en segmentos estudiados.
4. Alteración morfológica de los cuerpos vertebrales, platibasia (aplanamiento de la base del cráneo) con morfología ovalada. Alteración de la morfología de los discos intervertebrales adaptándose a las alteraciones morfológicas vertebrales.
5. Hipoplasia de apófisis odontoides con engrosamiento del cuerpo de C2.

Potenciales evocados somatosensoriales (PESS): alteración tipo desmielinizante o compresiva leve de sensibilidad profunda para miembros superiores (cordones posteriores) entre el asta posterior medular a nivel C5 y la unión bulbomedular, de grado leve para miembro superior derecho y moderado para el izquierdo.

Secuenciación del gen TRAPPC2: no se encuentran mutaciones.

Secuenciación del gen COL2A1: no se encuentran mutaciones.

Análisis de glicosaminoglicanos en orina aislada (técnica cuantitativa, determinación espectrofotométrica): 6,67 mg/mmol creatinina (VN: 0,26 -7,07).

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Diagnóstico

La presencia de niveles normales de glicosaminoglicanos en orina NO descarta un síndrome de Morquio A por lo que se decide analizar expresamente los niveles de queratán sulfato en orina.

Análisis de queratán sulfato en orina aislada:

Se trata de una técnica cualitativa cuya determinación se realiza mediante cromatografía en capa fina. Como resultado del análisis de la orina del paciente se observó una banda que correspondía al queratán sulfato (Imagen 10).

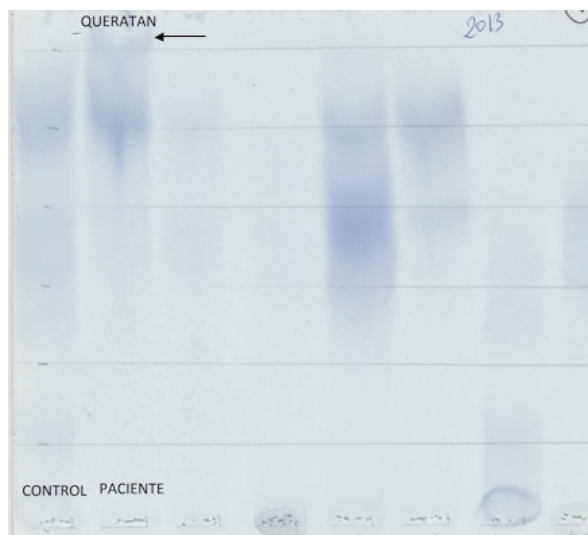


Imagen 10: Análisis de glicosaminoglicanos en orina por cromatografía en capa fina. En la columna 2 de la placa cromatográfica se aprecia la muestra del paciente que presenta una banda superior que corresponde a queratán sulfato y que no se observa en el resto de las muestras. *Imagen cedida por la Dra. María José Coll Rosell del Centro Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínic de Barcelona.*

Determinación de la actividad enzimática de N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa en fibroblastos:

El resultado fue de 1nmol/17h/mg/proteína (muy deficiente)

Tras los resultados de las dos pruebas anteriores se llega al diagnóstico definitivo de Mucopolisacaridosis tipo IV A o Síndrome de Morquio A.

Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado ser eficaz en el síndrome de Morquio A es la terapia enzimática sustitutiva con elosulfasa alfa (VIMIZIM®, Biomarin Pharmaceutical Inc.) Al

inicio de 2014 este fármaco fue aprobado por la FDA con esta indicación pero no es hasta mediados de 2015 cuando ha sido autorizado por la Agencia Europea del Medicamento como fármaco huérfano de dispensación hospitalaria.

El paciente descrito inició en 2014 terapia enzimática sustitutiva gracias a un Programa de Tratamiento Precoz patrocinado por Biomarin para 10 pacientes de toda España, y continúa en la actualidad, siendo financiado por la Seguridad Social. El fármaco se administra en infusión intravenosa lenta con periodicidad semanal a nivel hospitalario. No ha presentado reacciones adversas durante el tratamiento.

Evolución

El tratamiento enzimático ha conseguido estabilizar las partes blandas del raquis, sin generar cambios a nivel de las lesiones óseas ya presentes en el momento de iniciar la terapia (hipoplasia odontoidea).

El test de los 6 minutos de la marcha es una prueba estandarizada para valorar la resistencia del paciente ya que combina la evaluación musculoesquelética con la función cardiopulmonar. Consiste en medir el número de metros que el paciente es capaz de caminar durante 6 minutos. Otra prueba útil es el test de los 3 minutos de las escaleras que consiste en contar el número de escalones que el paciente es capaz de subir en 3 minutos.

Tras 6 meses de tratamiento el paciente ha logrado mejorar de forma significativa la deambulación, las angulaciones de columna y su calidad de vida. El test de los 6 minutos de la marcha ha resultado: previo a terapia 420 metros y 550 metros tras 6 meses de tratamiento. El test de los 3 minutos de escaleras ha resultado: previo a terapia 120 escalones y 180 escalones tras 6 meses de tratamiento.

Se repitió la determinación de queratán sulfato en orina mediante cromatografía en capa fina tras 1 año de terapia enzimática, desapareciendo la banda que se observaba en el momento del diagnóstico (Imagen 11).

De manera retrospectiva, se analizaron los niveles de queratán sulfato mediante la cuantificación de disacáridos producidos por la digestión de keratanasa II por cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas en tándem (HPLC-MS/MS) en las muestras de orina pre y post-terapia enzimática. Se observó una reducción significativa de los niveles de queratán sulfato tras la terapia. Los resultados se muestran en la tabla 2:

Recientemente, el paciente ha sido intervenido de fijación occípito cervical C0-C2 y laminectomía de arco posterior de C1, con buenos resultados y sin complicaciones postoperatorias.

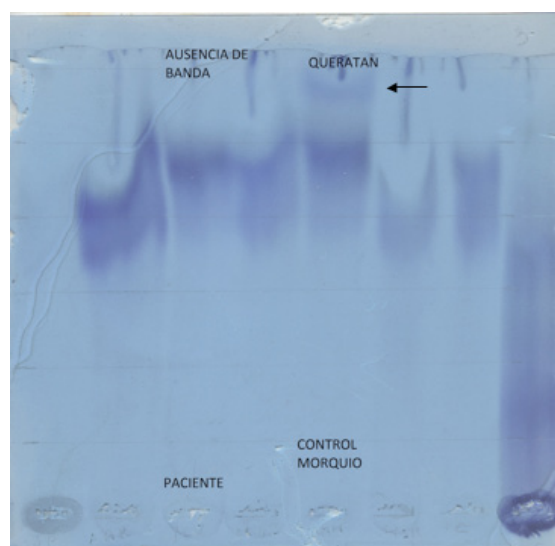


Imagen 11: Análisis de glicosaminoglicanos en orina por cromatografía en capa fina tras 1 año en terapia enzimática.

En la columna 3 de la placa cromatográfica se aprecia la ausencia de banda de queratán sulfato en el paciente. La muestra de la columna 5 pertenece a un paciente control con síndrome de Morquio A en la que se observa banda de queratán sulfato. *Imagen cedida por la Dra. María José Coll Rosell del Centro Diagnóstico Biomédico del Hospital Clínic de Barcelona.*

	Muestra pre-terapia enzimática	Muestra 1 año pssost-terapia enzimática	Rango de referencia <13 años (n=40)
Gal β 1-4GlcNAc(6S)	7,0	4,8	0,3 - 4,5
Gal(6S) β 1-4GlcNAc(6S)	5,6	3,0	0,2 - 2,1
Queratán sulfato (suma disacáridos)	12,6	7,8	0,7 - 6,5

Tabla 2: Concentración de los disacáridos producidos por la digestión de keratanasa II.

Disacáridos analizados mediante cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas en tandem (HPC-MS/MS) en las muestras de orina pre y post-terapia enzimática. Valores expresados en $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina. *Cortesía de la Dra. Judit García Villoria, del Centro Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona.*

Las Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis (MPS) son errores innatos del metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG), producidos por déficit de alguna de las enzimas que degradan estas moléculas en los lisosomas. Esto conduce al depósito intralisosomal progresivo de GAG en diferentes tejidos, lo que explica el carácter sistémico de estas enfermedades.

Las MPS tienen una prevalencia aproximada de 1 cada 20.000 RN vivos y son de herencia autosómica recesiva, salvo el síndrome de Hunter que presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X. La tabla 3 recoge la clasificación de MPS y la actividad enzimática deficiente en cada tipo.

Síndrome	Epónimo	Deficiencia enzimática
MPS I H	Síndrome de Hurler	Alfa-L-iduronidasa
MPS I S	Síndrome de Scheie	Alfa-L-iduronidasa
MPS II	Síndrome de Hunter	Iduronato sulfatasa
MPS III A	Síndrome de Sanfilippo A	Sulfamidasa
MPS III B	Síndrome de Sanfilippo B	N-acetil-alfa-glucosaminidasa
MPS III C	Síndrome de Sanfilippo C	N-acetil-transferasa
MPS III D	Síndrome de Sanfilippo D	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	Beta-galactosidasa
MPS VI A	S. de Maroteaux-Lamy A	Arilsulfatasa B
MPS VI B	S. de Maroteaux-Lamy B	Arilsulfatasa B
MPS VII	Síndrome de Sly	Beta-glucuronidasa
MPS IX	----	Hialuronidasa-1

Tabla 3: Deficiencia enzimática en mucopolisacaridosis.

Los glicosaminoglicanos están constituidos por cadenas de disacáridos, que se repiten de forma secuencial y que se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos que forman parte de la matriz extracelular de los tejidos. Los glicosaminoglicanos se degradan en los lisosomas por diferentes vías catabólicas para los diferentes tipos, pero comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. Este proceso de degradación se encuentra alterado en las MPS, produciéndose un acúmulo intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados. Esta acumulación conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de los glicosaminoglicanos hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina. Esto permite la identificación de los pacientes afectados a través del patrón de glicosaminoglicanos urinarios (Tabla 4).

Tipo de MPS	Glicosaminoglicano excretado en orina
• MPS I	Dermatán sulfato Heparán sulfato
• MPS II	Dermatán sulfato Heparán sulfato
• MPS III A, B, C, D	Heparán sulfato Condroitín sulfato
• MPS IV A, B	Queratán sulfato Condroitín sulfato
• MPS VI	Dermatán sulfato Condroitín sulfato
• MPS VII	Condroitín sulfato Heparán sulfato Dermatán sulfato

Tabla 4: Excreción de glicosaminoglicanos en mucopolisacaridosis.

Técnicas analíticas para la determinación de glicosaminoglicanos en orina.

Existen diversas técnicas analíticas para la determinación cuantitativa y cualitativa de glicosaminoglicanos en orina. A continuación se describirán brevemente las técnicas más frecuentemente empleadas en los laboratorios clínicos:

1. Método de screening o test de Berry

El método más sencillo para el screening de glicosaminoglicanos es el test de Berry o de azul de toluidina que identifica el cambio de coloración que se produce al poner en contacto una gota de orina fresca en papel de filtro con dicho colorante en medio ácido. Si la excreción está aumentada, aparece un color púrpura sobre fondo azul. Suele dar falsos positivos y falsos negativos por lo que no es recomendable, especialmente cuando la sospecha clínica es alta.

2. Método cuantitativo espectrofotométrico (DMB)

Este método se basa en la reacción metacromática que presenta el colorante 1,9 azul dimetilmetileno (DMB), tras su unión a los grupos sulfato de los glicosaminoglicanos, permitiendo a partir de la medida de la absorbancia, cuantificar la excreción urinaria de los mismos. Para optimizar el rendimiento del método se pueden realizar diversas modificaciones sobre algunos de los parámetros que intervienen directamente en él: pH de reacción (4.0), tiempo óptimo de lectura (5 minutos) y longitud de onda a la cual medir la absorbancia (528 nm). El ensayo se realiza a temperatura ambiente.

Suele requerir un volumen aproximado de 50 µl de orina. La cuantificación de creatinina urinaria permite expresar los resultados obtenidos en la cuantificación de glicosaminogli-

canos como índice de excreción GAG/creatinina (mg/mmol), evitando de esta forma tener que recoger orina de 24 horas para su determinación.

Puede dar falsos positivos (inflamación crónica, insuficiencia renal, infección aguda, etc.) y falsos negativos (especialmente en mucopolisacaridosis tipo IV y tipo VI y en pacientes de mayor edad).

3. Métodos cualitativos

El análisis cuantitativo sólo determina una estimación de la concentración de glicosaminoglicanos, por lo que es preciso complementarlo con una valoración cualitativa que puede realizarse mediante técnicas de electroforesis (mono o bidimensional) sobre una placa de acetato de celulosa, separando en bandas las macromoléculas según su carga eléctrica. Otra técnica muy empleada es la cromatografía en capa fina que permite la separación de los glicosaminoglicanos mediante su peso molecular y su afinidad por la fase móvil.

Nota: Las imágenes del paciente han sido publicadas con consentimiento paterno.

Agradecimientos: Al paciente y a sus padres por la cesión de las imágenes. Al Dr. Agustín Rubira Tobaruela (Pediatría, Hospital Serranía de Ronda, Málaga).

Revisión externa: Dr. Javier Blasco Alonso (Pediatría. Unidad de Metabolopatías. Hospital Regional de Málaga) y Dra. Irene de Gálvez Aranda (Traumatología Infantil. Hospital Regional de Málaga).

BIBLIOGRAFIA

Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, Ruhnke K, Shimada T, Mackenzie WG, et al. Morquio A Syndrome: diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014;12(01):141-151.

Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013;110(0):54-64.

Lachman RS, Burton BK, Clarke LA, Hoffinger S, Ikegawa S, Jin DK, et al. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome) and VI (Maroteaux-Lamy syndrome): under-recognized and challenging to diagnose. *Skeletal Radiol.* 2014 Mar;43(3):359-69.

Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):339-55.

Charrow J, Alden TD, Breathnach CA, Frawley GP, Hendriksz CJ, Link B, et al. Diagnostic evaluation, monitoring, and perioperative management of spinal cord compression in patients with Morquio syndrome. *Mol Genet Metab.* 2015;114(1):11-8.

Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):11-25.

Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Mengel E, Guffon N, Valayannopoulos V, et al. Multi-domain impact of elosulfase alfa in Morquio A syndrome in the pivotal phase III trial. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):178-85.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Enero 2016 (recibido para publicación Diciembre 2015).