
SÍNDROME MAROTEAUX-LAMY (MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI)

Iván Hernández Ramírez¹, Ramiro José Benavides Benavides²,
Iván Osbaldo Yamá Noguera³, Jennifer Martínez España⁴,
Carlos Hernando Rosero Erazo⁵

RESUMEN

Se describe el caso clínico de un paciente masculino de 17 años de edad, que presentó: talla baja, malformaciones óseo-esqueléticas, rasgos faciales toscos, hernia inguinal, hernia umbilical, disostosis múltiples, hepatoesplenomegalia, y dificultad respiratoria; antecedentes quirúrgicos: herniorrafia inguinal derecha y herniorrafia umbilical, alteraciones correspondientes a Mucopolisacaridosis (MPS) tipo VI, diagnóstico confirmado por estudio inmunohistoquímico enzimático, que reportó deficiencia de Arilsulfatasa. Se procedió al manejo farmacológico con Galsulfasa para controlar el progreso de los signos y síntomas característicos, así como las complicaciones producidas por la enfermedad.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis tipo VI, glicosaminoglicanos, disostosis múltiples, Galsulfasa.

¹ BSc, Esp. Epidemiol, MSc. Coordinador de investigaciones. Universidad Cooperativa de Colombia.

² MD, Esp. Neuropediatría. Hospital Infantil Los Ángeles, Pasto.

³ MD. Hospital Civil de Ipiales.

⁴ Estudiante IX semestre Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto.

⁵ Estudiante VIII semestre Medicina. Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto.

MAROTEAUX-LAMY SYNDROME (MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI)

ABSTRACT

We describe the case of a male patient aged 17, who presented with short stature, bone-skeletal malformations, coarse facial features, inguinal hernia, umbilical hernia, multiple dysostosis, hepatosplenomegaly and difficulty in breathing; surgical history: right inguinal herniorrhaphy, umbilical herniorrhaphy, changes compatible with mucopolysaccharidosis (MPS) type VI. Diagnosis was confirmed by enzymatic immunohistochemical study, which reported arylsulfatase deficiency. Pharmacological management with Galsulfase was started, the progress of the characteristic signs, symptoms and complications caused by the disease were monitored afterwards.

Key words: Mucopolysaccharidosis type VI, glycosaminoglycans, multiple dysostosis, Galsulfase.

INTRODUCCIÓN

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son errores innatos del metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG), ocurren por déficit de algunas 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 multi-sistémico de estas patologías. Las MPS, se presentan con una frecuencia aproximada de un caso en 25.000 recién nacidos vivos en el mundo (1). Las MPS, comparten muchas características clínicas pero poseen diversos grados de gravedad. Puede que estas características no sean evidentes al nacer, pero progresan a medida que el almacenamiento de GAG afecta los huesos, la estructura esquelética, los tejidos conectivos y demás órganos. Las complicaciones neurológicas pueden incluir daños a las neuronas así como dolores y deterioro en la función motora (2).

La MPS tipo VI, es una enfermedad poco común que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. Es de naturaleza progresiva, que

exige un diagnóstico y tratamiento tempranos (3). Fue descrita en 1963 por el Dr. Pierre Maroteaux y el Dr. Maurice Lamy, por lo que se conoce también como síndrome de Maroteaux-Lamy. Se caracteriza por: malformaciones óseas y esqueléticas, talla baja para la edad, rasgos faciales toscos, hernia inguinal, hernia umbilical, opacidad corneal, dientes pequeños separados y malformados, macroglosia, macrocefalia, anomalías cardíacas, disminución de la resistencia física y condición cognitiva normal.

La MPS tipo VI está determinada por mutaciones de la enzima arilsulfatasa B (BSRA) (4). Una enzima lisosomal encargada de eliminar el residuo de azúcares del grupo C4 sulfato (5). Las mutaciones patógenas de este gen (ubicadas en el locus 5q11-14) producen ausencia o reducción de la actividad de la enzima arilsulfatasa B (ASB), también llamada N-acetil galactosamina 4-sulfatasa que afecta la degradación paulatina y acumulación celular de glicosaminoglicanos (GAG), como el dermatán sulfato (DS)(6), otro glucosaminoglicano: la condroitina 4-sulfato (CS), es también un sustrato de ASB pero se hidroliza por la hialuronidasa

y β -glucuronidasa a trisacáridos, que también se acumulan, pero no son reconocidos como "material de almacenamiento clásico"(7). Valores altos de GAG en orina (> 200 mg / mg creatinina) se asocian con una evolución clínica acelerada, resistencia física reducida, mayor deterioro de la función pulmonar, y talla baja para la edad (8).

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con enzima recombinante humana ASB conocido como rhASB (N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa recombinante humana ó galsulfasa) para tratar a pacientes con MPS VI ha demostrado efectividad en infusiones semanales de 1 mg/kg, además son bien toleradas y producen una rápida reducción de los niveles de (GAG) en orina, y una mayor resistencia en pacientes (9). El hallazgo de niveles elevados de dermatán sulfato en orina, junto con la ausencia de heparán sulfato apoya el diagnóstico, en el caso de la MPS VI, los estudios de observación sugieren que la incidencia puede variar entre las diferentes poblaciones y regiones geográficas, fluctuando entre 1 en 238.000 nacimientos y 1 en 1.298.000 nacimientos (7). Un cuidadoso control de la enfermedad basándose en los síntomas puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la calidad de vida de las personas que padecen MPS VI. En algunos casos el seguimiento y el tratamiento cuidadosos pueden prevenir el daño permanente (10). En Colombia, se sabe de 27 casos, de los cuales 10 se encuentran en los grupos indígenas. Esto equivale a una prevalencia estimada de alrededor de 1 en 1.700.000 de la población en general, o 1 en 1.140.000 de la población total de indígenas en Colombia. Desde cualquiera de estas perspectivas, la MPS VI se ajusta a la definición de una "enfermedad muy rara" con una prevalencia <1 por cada 50.000 habitantes (11).

La enzima galsulfasa puede atravesar la barrera hematoencefálica (12), los posibles mecanismos beneficiosos incluyen el alivio de la presión al-

rededor del nervio óptico mediante la reducción de engrosamiento de la duramadre a lo largo del canal óptico o reducir el engrosamiento escleral en el disco (13).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de sexo masculino, sintomático, de 17 años de edad, producto de la tercera gestación, sin complicaciones durante el embarazo, no requiere de hospitalización después de nacer, lactancia materna exclusiva hasta los seis meses, vacunas al día, antecedente familiar de hermana fallecida por complicaciones de MPS tipo VI no confirmada. Asiste por primera vez al (HILA) de la ciudad de Pasto, a la edad de 14 años, remitido del Hospital Civil de la ciudad de Ipiales-Nariño, con un cuadro clínico, caracterizado por: dificultad respiratoria, disminución de la resistencia física, estreñimiento, cianosis generalizada y fiebre. Descripción física: talla baja para la edad, malformaciones óseo-esqueléticas, rasgos faciales toscos, dientes pequeños separados y malformados, hernia inguinal, hernia umbilical, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiples. Recibe tratamiento farmacológico para control del cuadro y posteriormente quirúrgico; herniorrafia inguinal derecha y herniorrafia umbilical. No refiere manejo farmacológico para MPS.

En esta oportunidad el paciente es hospitalizado en el HILA por exacerbación de la sintomatología correspondiente a la MPS: dificultad para comer, beber, vestirse, bañarse, arreglarse, moverse, caminar subir escaleras, además dificultad respiratoria, disnea y cianosis generalizada, estado febril de un día de evolución. El cuadro hemático muestra disminución de hematocrito, hemoglobina y neutrófilos, así como aumento en el conteo leucocitario y linfocitario. El uroanálisis reporta aumento de bacilos Gram negativos, leucocitos aumentados, valores de creatinina y nitrógeno ureico bajos.

Al ingreso se diagnostica:

1. Síndrome de dificultad respiratoria
2. Infección de vías urinarias
3. Mucopolisacaridosis

Ayudas diagnósticas

Radiografía de pelvis: Imágenes compatibles con enfermedad metabólica subyacentes¹, Cuellos femorales anchos y una coxa valga bilateral pronunciada², mas displasia de cabeza de humero izquierdo en relación con patología de base¹ (figura 1).

Radiografía de tórax: Neumonía, **Radiografía de columna cervical:** Paciente presenta dismorfismo con severa deformidad del tórax, Marcado aplanamiento de cuerpos vertebrales, configuración rectangular; Conclusión: Platiespondilia¹.

Radiografía de columna dorso lumbar: Deformidades en aspecto de “pico de ave”, de todos los cuerpos vertebrales dorsales y lumbares con predominio lumbar, deformidad de giba dorsal que caracteriza a los procesos de Mucopolisacaridosis³.

Se realizó un ecocardiograma modo M, Bidimensional, Doppler a color que concluye: Hipertensión pulmonar moderada, resto normal².



Figura 1. Cuellos femorales anchos y una coxa valga bilateral pronunciada.



Figura 2. Dismorfismo con severa deformidad del tórax

¹ Cortesía del Dr. Carlos A. Solarte, MD - Radiólogo HILA.

² Cortesía del Dr. Hernando Freyre, Médico Radiólogo, Universidad del Bosque.

³ Cortesía del Dr. Carlos Fernando Galán C., Médico Internista - Cardiólogo.



Figura 3. Dientes pequeños separados y malformados

Se diagnostica:

1. Síndrome de dificultad respiratoria
2. Infección de vías urinarias
3. Hipertensión pulmonar
4. Mucopolisacaridosis

Es valorado por neuropediatría, clínicamente se diagnostica Mucopolisacaridosis tipo VI, síndrome de Maroteaux-Lamy. Se solicita un estudio inmunohistoquímico enzimático reportando deficiencia de arilsulfatasa, con lo cual se confirma el diagnóstico de MPS tipo VI. Por parte de neuropediatría se recomienda iniciar tratamiento con Galsulfasa, el cual no se inicia de manera inmediata por dificultades administrativas. Se trata la neumonía y la Infección de vías urinarias con el protocolo de esta institución, con notable mejoría y se da salida 16 días después del ingreso con oxígeno domiciliario, recomendaciones, terapia respiratoria, terapia ocupacional y se cita a control por consulta externa, después de cuatro meses. El paciente vuelve a reingresar por presentar un cuadro similar al anterior caracterizado por dificultad respiratoria y cianosis generalizada, por esta razón se hospitaliza. Se diagnostica un

cuadro de neumonía, nuevamente se recomienda el uso de Galsulfasa, ampollas por 5 mg, a dosis de 20mg diluidos en 100 cm³ de solución salina normal al 0.9%, 10 cm³/hora la primera hora, luego 30 cm³/hora lenta hasta terminar infusión, cada 8 días, una vez por semana.

Se inicia el tratamiento con Galsulfasa, además del tratamiento con el protocolo antibiótico, que ayuda al paciente observándose una gran mejoría clínica. Se da salida por neumonía resuelta con oxígeno domiciliario, recomendaciones, terapia ocupacional, terapia respiratoria, Galsulfasa 4 ampollas de 5 mg/5 ml, a dosis de 20 mg día cada 8 días durante los primeros meses, para continuar con infusión de medicamento cada mes. El paciente acude cumplidamente a la administración del medicamento no presenta hospitalizaciones por complicaciones de su patología de base como neumonías a repetición e infecciones de vías urinarias. Acude a control con neuropediatría cada tres meses presentando mejoría clínica posterior a la administración del medicamento Galsulfasa. El paciente comenta que puede comer, beber, vestirse, bañarse, arreglarse, moverse, caminar subir escaleras sin tanta dificultad.

DISCUSIÓN

La Mucopolisacaridosis tipo VI, también conocida como síndrome de Maroteaux-Lamy, es una enfermedad metabólica hereditaria, de baja prevalencia, causada por el déficit de enzimas específicas como lo es la Arilsulfatasa B, implicada en el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAG); como consecuencia son acumulados en los lisosomas de las células de diferentes órganos, produciendo un daño progresivo y permanente a largo plazo, como se presentó en el caso anteriormente nombrado, que presentó la sintomatología característica de la enfermedad y complicaciones secundarias a la misma. Es conveniente analizar la

conservación aparente de la agudeza visual puesto que en muchos casos reportados de MPS tipo VI se presenta opacidad corneal lo que implica el trasplante de corneas, igualmente es recomendable extraer quirúrgicamente amígdalas y adenoides para mejorar la respiración de los individuos afectados por trastornos de las vías respiratorias y apnea del sueño, describir los hábitos de dormir con el fin de determinar el estado de las vías respiratorias y la posible necesidad de oxígeno durante la noche algunos pacientes pueden requerir la inserción quirúrgica de un tubo endotraqueal para ayudarlos a respirar.

Es posible realizar un diagnóstico prenatal usando técnicas de amniocentesis o vellosidades coriónicas para verificar si el feto tiene una copia del gen defectuoso o en su defecto las dos copias que implican el padecimiento del trastorno. Una correcta asesoría genética ayuda a los padres con antecedentes familiares de MPS tipo VI a determinar si son portadores del gen mutado causante de la alteración.

Los tratamientos disponibles son dirigidos a mejorar la calidad de vida de los pacientes, la evidencia científica disponible ofrece una visión amplia acerca de las diferentes pruebas de laboratorio empleadas para el diagnóstico de este tipo de enfermedades, lo que permite hacer un diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico y minimizar el daño irreversible que causa la enfermedad. Cabe mencionar que en el caso del paciente no se ha presentado progresión de la enfermedad puesto que han disminuido las complicaciones propias de su enfermedad, desde el momento que se inicia manejo farmacológico con galsulfasa. Podemos asegurar que tras la administración de galsulfasa, a dosis de 20mg diluidos en 100cm³ de solución salina normal al 0.9%, 10cm³/hora la primera hora, luego 30cm³/hora lenta hasta terminar infusión

(12, 14-16), el paciente mejoró notablemente, su resistencia física y su condición pulmonar, comparable con los resultados similares en respuesta al tratamiento con Galsulfasa, a dosis de 1mg/kg (9).

Los autores aseguran que no hay **conflicto de interés** alguno con el laboratorio productor de la Galsulfasa y además, que el escrito se hizo bajo **consentimiento informado** del paciente y sus familiares.

AGRADECIMIENTOS

De manera especial, por sus aportes y apoyo en el desarrollo del estudio, a los profesionales de la salud del Hospital Infantil Los Ángeles, así como a la Dra. Edilma Bastidas, Gerente Científica.

REFERENCIAS

1. Mabe P. Las mucopolisacaridosis. Rev Chil Nutric. 2003; 31(1): 8-16.
2. Natl Instit Neurol Disord Stroke. USA. Mucopolysaccharidosis and Mucopolipidosis. 2007.
3. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. J Pediatr. 2004; 144(5): 3-14.
4. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orph J Rare Dis. 2010; 5(5):1186-1750.
5. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. Human Gen 1989; 82(1): 67-68.
6. Karageorgos L, Brooks D. A, Pollard A, Melville E. L., Hein L. K, Clements R, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. Genome.net. 2007. Acceso: 3 de Julio 2012. Disponible en: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?omim+611542
7. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics, 2007; 120 (2):405-18.
8. Hopwood JJ, Elliott H, Muller VJ, Saccone GT. Diagnosis of Maroteaux-Lamy syndrome by the use of radiolabelled oligosaccharides as substrates for the determination of arylsulphatase B activity. Biochem J. 1986; 234(3):507-514.

9. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet.* 2005; 134(2): 144-150.
10. Rmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(1):51-60.
11. Correa Luz N, Mucopolisacaridosis. *Precop SCP, Ascofame.* 2004. Vol 1 30-36.
12. Rosselli D, Rueda JD, Solano M. Ethical and economic considerations of rare diseases in ethnic minorities: the case of mucopolysaccharidosis VI in Colombia. *J Med Ethics* 2012. (May 1st, published ahead of print).
13. A González, Meneses A, Barcia Ramírez, JL Díaz Rodríguez. Protocolo de actuación en las Mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2010; 1: 24-36.
14. Selim T, Koseoglu, Harmatz P, Turbeville S, Bonito H. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme®) therapy. *Int Ophthalmol.* 2008; 29(4): 267-269.
15. Harmatz P. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis VI: clinical facts and figures. *Turk J. Pediatr* 2010; 52: 443-449.
16. Harmatz P. Entering a new treatment age for mucopolysaccharidosis VI disease: a search for better markers of disease progression and response to treatment. *J Pediatr (Rio J).* 2008. 84:130-135.

Fecha de recibido: Mayo 15 de 2012
Fecha de aprobado: Octubre 5 de 2012

Dirección para correspondencia:
ivan.hernandez@ucc.edu.co