



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

FOLIO CVU: 1133031

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

ESTOMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

**“MANIFESTACIONES ESTOMATOLÓGICAS EN PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS, UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

PRESENTA

KAREN ESTELA ANDRADE AVILA

DIRECTOR DE TESIS:

EEL NOÉ HERNÁNDEZ TREJO

ASESORES

- 1. DRA. CLAUDIA YAZMÍN COSSÍO MANDUJANO**
- 2. MC. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO**

REVISOR

DRA. IRMA PÉREZ CONTRERAS



PUEBLA, PUE. ENERO 2021



AGRADECIMIENTOS

Agradezco el amor, la paciencia entrega y apoyo incondicional de Dios, mis padres y hermanos ya que sin ellos no hubiera sido posible llegar a esta nueva meta, esta meta que sé que hoy nos lleva lejos, nos lleva a ese lugar inimaginable que no culmina hoy, al contrario, es esa llave que me ayudará a abrir más puertas, puertas en las que no habrá límites porque sé que CON DIOS TODO ES POSIBLE.

Agradezco de igual manera a mis profesores, en especial al Dr Noé, la Dra Dimpna y a la Dra Socorro por impulsarme a su manera muy particular a ser mejor persona, a creer aún más fuerte en mí a pesar de las adversidades y desarrollarme como mejor profesionalista y especialista, en verdad MUCHAS GRACIAS.

Gracias a la Dra. Claudia Yazmín Cossío Mandujano y a la Dra Maricruz Gutiérrez Brito por ser mis guías y creer en mí para poder realizar esta tesis, por enseñarme y escucharme cuando necesitaba de su asesoría experta y metodológica para que cada uno de los puntos se llevaran a cabo de una manera excelente y con la exigencia académica requerida, GRACIAS DOCTORAS.

Y por último y no menos importante quiero agradecerle a mi Abuelita Lucy por apoyarme siempre, por sus mensajes de ánimo cada que los necesitaba, por recibirme siempre con abrazos que reinician el alma y sus muestras de amor... GRACIAS ABUE. Y a mi tío Chucho por estar pendiente de mi especialidad, por ser de igual manera motor e impulso, por orientarme siempre a seguir creyendo en lo que soy y a donde puedo llegar, GRACIAS PORTANTO.

CON AMOR Y AGRADECIMIENTO ETERNO...

KAREN ESTELA ANDRADE AVILA

ÍNDICE

- 1 ANTECEDENTES
 - 1.1 ANTECEDENTES GENERALES
 - 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN
4. OBJETIVOS
 - 4.1 GENERALES
 - 4.2 ESPECIFICOS
5. MATERIAL Y MÉTODOS
 - 5.1 TPO DEL ESTUDIO
 - 5.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN
 - 5.2.1 DE INCLUSIÓN
 - 5.2.2 DE EXCLUSIÓN
 - 5.2.3 DE ELIMINACIÓN
 - 5.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES. (Definición conceptual, operacional, dimensión, tipo de variable, escala de medición)
 - 5.4. RESULTADOS
6. DISCUSIÓN
7. CONCLUSIÓN
8. ASPECTOS ÉTICOS
9. BIBLIOGRAFÍA

ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Desde principios del siglo pasado se reconocieron algunas enfermedades metabólicas lisosomales hereditarias, con características clínicas, dentro de las que se encuentran células con alteraciones específicas, por ejemplo, las células plasmáticas anormales de pacientes descritos por Buhot, hoy consideradas características de la Enfermedad de Sanfilippo.¹

- Charles Hunter, en 1917, describió el caso de dos hermanos canadienses con características clínicas de la MPS II.¹
- Gertrud Hurler y Meinhard von Pfaundler, en 1919, caracterizaron la Enfermedad de Hurler, llamada entonces gargolismo.
- Luís Morquio en 1929 presentó cuatro pacientes nacidos de padres consanguíneos de origen sueco.¹
- Alder en 1939 describió granulaciones anormales en los neutrófilos y eosinófilos de pacientes que ahora sabemos tenían Enfermedad de Maroteaux-Lamy.¹
- Reilly en 1941 publicó su artículo "Los gránulos en los leucocitos del gargolismo", relacionando las alteraciones que encontró en los linfocitos de pacientes con Enfermedad de Hurler y posiblemente otras MPS.¹
- Fue en 1950 en donde se comenzaron a describir las características bioquímicas las cuales han permitido la clasificación de los diversos tipos de Mucopolisacaridosis (MPS). Entre 1950 y 1960 se encontró la excreción de exceso de Glucosaminoglicanos (GAG) por medio de la orina, los cuáles se presentaban acumulados en diversos tejidos utilizando éste descubrimiento como una prueba diagnóstica.¹
- En 1970 se conoce el defecto enzimático estableciendo así la clasificación de los diversos tipos de mucopolisacaridosis.¹
- En la década de los noventa se identificaron los genes que codifican las enzimas afectadas gracias a los avances en biología molecular.¹

Las mucopolisacaridosis (MPS) pertenecen a un grupo de trastornos genéticos hereditarios, causadas por una deficiencia en la actividad de una enzima específica lisosomal requerida para la degradación de Glicosaminoglicanos (GAG) o mucopolisacaridos.^{1,2,3,4}

Estas enfermedades conducen a la acumulación de glicosaminoglicanos en los lisosomas de la mayoría de las células, la inducción de daño celular progresiva y el fallo múltiple en los órganos, dando como consecuencia la reducción en la esperanza de vida.² Los GAG son polisacáridos sulfatados que comprenden disacáridos repetitivos como el ácido urónico (o galactosa) y hexosaminas que incluyen sulfato de condroitina (CS), dermatán sulfato (DS), heparán sulfato (HS)

y queratán sulfato (QS). Dentro de ésta clasificación el hialuronano es una excepción en la familia GAG porque es un polisacárido no sulfatado.^{2,3}

Las enzimas lisosomales son cruciales para la degradación gradual de los GAG ya que ayudan a proporcionar una función normal de los tejidos y la matriz extracelular.³

La deficiencia de una o más enzimas lisosómicas tiene como consecuencia la producción en la acumulación de GAG no degradados que causan disfunción de células, tejidos y órganos. Los GAG acumulados en diversos tejidos y su matriz extracelular se secretan en la circulación sanguínea para posteriormente excretarse por medio de la orina.³ Estas enzimas están implicadas en la degradación de uno o múltiples GAG. Específicamente el exceso de heparán- sulfato y el dermatán-sulfato se encuentra en las MPS del tipo I y II; mientras que el queratán sulfato está aumentado en la MPS de tipo IV, al encontrar el tipo de GAG acumulado a nivel de torrente sanguíneo y excretado por la orina se realiza el reconocimiento del tipo de MPS y de esta manera poder dar inicio al plan de tratamiento para cada una de sus clasificaciones y manifestaciones específicas.⁴

El diagnóstico de los diversos tipos de mucopolisacaridosis está acompañado de un estudio genético en dónde se ha resaltado que las MPS ocupan los primeros lugares entre las enfermedades lisosomales de acumulación las cuales se heredan de manera autosómica recesiva¹ a excepción de la MPS tipo II, ya que se caracteriza por una mutación en el gen iduronato-2-sulfatasa (IDS).⁵

A nivel genético al ser una herencia autosómica recesiva tienden a mostrarse las siguientes características: el producto de dos padres heterocigotos (se refiere a haber heredado dos formas diferentes de un gen en particular, una de cada progenitor), tiene un 25% de probabilidades de ser homocigoto (donde el individuo hereda formas idénticas de un gen en concreto del padre y de la madre); los hombres y mujeres se afectan con la misma frecuencia y los sujetos afectados prácticamente se encuentran sólo en una generación de la familia; los productos del sujeto afectado (homocigoto) son todos heterocigotos; y los productos de un sujeto homocigoto sólo pueden afectarse si la pareja es heterocigoto, un hecho poco frecuente debido a la baja incidencia de la mayoría de los genes recesivos

adversos en la población general. Los padres con consanguinidad tienen una probabilidad mayor de ser heterocigotos para los mismos genes recesivos nocivos. La herencia recesiva ligada al gen X se caracteriza porque sólo los hombres presentan afectación clínica a través de mujeres portadoras. Todas las hijas de los varones afectados son portadoras del gen afectado; los varones afectados no tienen hijos afectados, pero pueden tener nietos afectados nacidos de mujeres portadoras. De esta manera se debe comprender que la carga genética juega un papel importante en la investigación u manejo de las diferentes tipos de mucopolisacaridosis.¹

Entendiendo un poco sobre los sulfatos y sus funciones: Los sulfatos de condroitina son los GAG más comunes en el cuerpo humano, existen 2 tipos de sulfatos de condroitina: condroitin-4-sulfato que está contenido en los tejidos de los huesos y cartílagos y condroitin-6-sulfato que es parte de los GAG presentes en la piel, tendones, articulaciones, válvulas cardíacas. El heparán sulfato es un componente celular y de los proteoglicanos de las membranas basales. El queratán sulfato se encuentra en la córnea del ojo, en el cartílago, los huesos y los discos intervertebrales formando parte de igual manera como componente de la superficie celular.⁵

Dentro de las manifestaciones que se detectan en pacientes diagnosticados con MPS encontramos anomalías cardíacas, esqueléticas y del Sistema nervioso Central (SNC), de igual manera se incluyen los rasgos faciales gruesos, anomalías esqueléticas (disostosis múltiple), hepatoesplenomegalia, infecciones frecuentes como otitis media o sinusitis, piel gruesa y problemas respiratorios considerados como los síntomas más prominentes. Se cree que la enfermedad valvular cardíaca, la enfermedad obstructiva de las vías aéreas o la disostosis son el resultado directo de la acumulación de GAG como lesiones ocupantes, pero el mecanismo de los síntomas del SNC aún no está definido por completo a pesar de las manifestaciones propias del sistema nervioso central como es el retraso psicomotor, éste se puede manifestar por la autofagia deteriorada neuronal como iniciador del mismo daño, ya que el almacenamiento de lisosomas en los diferentes tipos de MPS puede suprimir la fusión de autofagosomas con el lisosoma. El resultado de la fusión entre los suprimidos es la muerte celular debido

a la acumulación de autofagosomas incluyendo proteínas tóxicas o mitocondrias disfuncionales, la supresión y la autofagia deteriorada en los mucopolisacaridos probablemente proporcionaría a nivel celular estrés, daño y muerte. Se considera a la autofagia normal como uno de los mecanismos más esenciales de muerte neuronal en las MPS debido a que las células en apoptosis no son reconocidas, mientras que las células dañadas, en estrés o necróticas son reconocidas agresivamente por el sistema inmune mediado por GAG de células microgliales a través de receptores de tipo Toll (TLR) los cuales participan en el reconocimiento de estructuras moleculares asociadas a los patógenos proporcionando una alternativa en la vía de activación inmune en las diferentes tipos MPS.⁶

Las anomalías óseas y cartilagosas en MPS también son críticas. Una de las manifestaciones es el almacenamiento de GAG lisosomales a nivel prenatal en condrocitos, donde se ha informado que la presencia de estos puede estar dada en pacientes con MPS; comprobado en los fetos de 18 a 30 semanas de gestación (en las MPS de tipo I, II, III y IVA) presentando vacuolas de almacenamiento en condrocitos.⁶

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de estas enfermedades lisosomales se inicia realizando una historia clínica con anamnesis completa, en donde se debe especificar en el apartado de los antecedentes si existen otros miembros del núcleo familiar con las mismas características clínicas, y la presencia o no de la consanguinidad parental, por tener mecanismos de herencia autosómico recesivo, con excepción de MPS tipo II que es ligada al cromosoma X recesivo.^{2,4,8,18} La edad de inicio de las manifestaciones clínicas y el orden cronológico de la evolución de las mismas, así como de las complicaciones propias o no de la enfermedad son datos fundamentales para poder orientar el diagnóstico y plan de tratamiento de cada uno de los pacientes. Los signos clínicos son el punto de partida para la orientación diagnóstica y aproximación al tipo de MPS que presenta el paciente. Como complemento a la historia clínica se deben utilizar los métodos de diagnóstico por medio de los hallazgos imagenológicos siendo las principales manifestaciones encontradas en las mismas la disostosis ósea la cual es evaluada por radiología, la anormalidad en la sustancia blanca y espacios perivasculares en

los casos graves son evaluados por medio de una resonancia magnética cerebral. Teniendo en cuenta una sospecha inicial se debe continuar con estudios de tamizaje posteriormente confirmatorios; los estudios de tamizaje son los mismos para las diferentes clasificaciones de MPS ya que lo que se requiere determinar es la existencia de la excreción de GAG y el tipo que de acumulo presente en la orina teniendo en consideración que, a mayor edad disminuye la excreción sin esto significar que el paciente no presente cualquiera de las enfermedades lisosomales. Una vez determinado el tipo GAG en orina se dirigirá el estudio al tipo de ensayo enzimático que se realizará; la determinación enzimática puede ser realizada en plasma, fibroblastos y leucocitos, se debe tener la precaución de que si se realiza la determinación de primera instancia en plasma siempre debe ser confirmada con una determinación en leucocitos o fibroblastos para poder establecer el diagnóstico definitivo. Con este dato confirmatorio se iniciará la terapia específica para el tipo de MPS demostrado; por último se debe realizar un estudio molecular (siempre y cuando esté disponible) para poder establecer el tipo de mutación que presenta ya que existe correlación genotípica-fenotípica en varios casos y de esta manera poder realizar una asesoría genética adecuada buscando portadores en la familia ayudando a prevenir nuevos casos.^{4,8}

A continuación, se describen los métodos anteriormente mencionados:

- Glucosaminoglicanos urinarios

Los GAG urinarios se encuentran aumentados (excepto en algunas formas de MPS IV y MPS IX). El análisis cuantitativo precede a un análisis cualitativo que determina el tipo de GAG en exceso. Se resalta que la excreción de los GAG disminuye con la edad e incluso puede negativizarse cuantitativamente en la edad adulta.^{3,7} La orientación diagnóstica en función de los resultados de los GAG urinarios se da de la siguiente manera: en la MPS IV, no existe aumento de los GAG porque su determinación cuantitativa se basa en la determinación de los ácidos urónicos (idurónico, glucurónico) los cuales no se encuentran en el queratán-sulfato, en este caso el diagnóstico se hace mediante cromatografía (método físico de separación para la caracterización de mezclas complejas cuyo objetivo es separar los distintos componentes) de los GAG, que demuestra la presencia de queratán- sulfato. El diagnóstico de MPS IX se basa en la determinación específica del ácido

hialurónico plasmático el cual como anteriormente fue mencionado debe ser rectificado por la valoración en neutrófilos y leucocitos.^{4,7,8}

- Enzimología

El diagnóstico debe confirmarse por enzimología (se describe como el estudio y caracterización de las enzimas, que son biomoléculas que catalizan reacciones químicas en los sistemas biológicos en el cuerpo humano) y después por biología molecular.¹⁰ Las actividades enzimáticas se pueden medir en leucocitos. El grado de actividad residual no siempre correlaciona con el fenotipo; en particular, algunos pacientes tienen un grado de actividad nulo con un fenotipo moderado.^{4,8} Las deficiencias enzimáticas se caracterizan bioquímicamente por el aumento de fragmentos de GAG en orina, sangre y líquido cefalorraquídeo.²

- Biología molecular

Este análisis confirma el diagnóstico y debe ser realizado de manera sistemática. Se conocen un gran número de mutaciones genéticas para la mayoría de las MPS, algunas de las cuales permiten definir el fenotipo (manifestación clínica) del paciente, la detección de las mutaciones permite obtener una información completa del núcleo familiar, en particular para un diagnóstico prenatal en caso de una nueva gestación si a nivel familiar así se desea por medio de la biología molecular cuando la mutación o mutaciones son conocidas.^{4,8,10}

FISIOPATOLOGÍA

Las enzimas intralisosomales al igual que el resto de proteínas del organismo, son sintetizadas en el retículo endoplásmico y pasan por una serie de transformaciones en el aparato de Golgi hasta llegar a la configuración definitiva y a su incorporación al lisosoma. Las alteraciones en cualquiera de los pasos que involucren la síntesis, transformación o transporte darán lugar a un déficit enzimático. En el caso de las MPS existen 11 enzimas en la ruta de degradación de los GAG cuyo defecto dará lugar a los 6 tipos actualmente aceptados de las mismas.^{2,8,9}

El acúmulo de GAG no degradados en los lisosomas provoca una disfunción progresiva de diferentes vías celulares que activan mecanismos de apoptosis

llevando de esta manera a la muerte celular. A esto se añade la respuesta de fenómenos inflamatorios de las primeras líneas de defensa que participan de forma significativa en el daño tisular progresivo.^{6,9}

CONSIDERACIONES ECONÓMICAS:

Basados en la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con MPS se considera una de las principales enfermedades que al ser menos común cuenta con un apoyo económico bastante disminuido en cuanto al aporte de salud se refiere los resultados destacan que la carga socioeconómica de MPS es sustancial en diversas regiones, el estudio citado realizado en Europa aporta un conocimiento más amplio de los aspectos clínicos y económicos de las enfermedades raras lo cual puede proporcionar un apoyo significativo para la mejora de la atención al paciente.¹¹

Es de vital importancia la consideración del aspecto socioeconómico, a pesar de la poca cantidad de artículos reportados, uno de los motivos por los que se decide incluirlo es que las enfermedades de poca prevalencia presentan dificultades para la obtención de apoyo en cuanto a salud, y si esto es demostrado en Europa, al trasladarlo a nuestra realidad comprobamos que los pacientes diagnosticados con MPS deben de buscar los medios para el acceso a la salud tanto los pacientes como sus familiares.¹¹

TERAPEUTICA

Actualmente, el tratamiento más efectivo para las MPS parece ser la terapia de remplazo enzimático (ERT por sus siglas en inglés). Desde la aparición de la ERT, el estado clínico y la calidad de vida para muchos pacientes han mejorado notablemente, sin embargo, se presentan mayores limitaciones, entre ellas el costo elevado, la necesidad de administraciones frecuentes y programadas y la imposibilidad de prevenir los efectos adversos del aparato esquelético incluyendo las articulaciones y al SNC. ^{1,2,3,4,6,9,12} Aunque la eficacia a largo plazo de la terapia enzimática no ha sido completamente establecida, parece razonable continuar con ella hasta que aparición de síntomas neurológicos graves para ayudar de alguna manera a la mejora en la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con este tipo de enfermedades lisosomales.¹²

CLASIFICACIÓN

Son aproximadamente 50 procesos patológicos diferentes enfocados a las enfermedades lisosomales, específicamente de la mucopolisacaridosis con una prevalencia general que varía entre 1/1.500 a 1/7.000 nacidos vivos (sumando todas las enfermedades del grupo). Descritos desde el punto de vista epidemiológico afecta a todos los grupos étnicos y de género por igual, excepto en los casos en que la condición está ligada al cromosoma X. Principalmente se aprecian en la infancia, pero varias formas atenuadas se diagnostican en adultos debido a que las manifestaciones fenotípicas pueden ser las mismas que sus diagnósticos diferenciales (principalmente enanismo y retraso en el desarrollo musculoesquelético). Las manifestaciones clínicas dependerán del defecto enzimático y la expresión diferencial en órganos y sistemas (tabla 1).⁹

De igual manera en la tabla 2 podremos observar las características clínicas generalizadas de los diversos tipos de MPS.⁹

TIPO	NOMBRE	GEN	DEFECTO	ACÚMULO
MPS I MPS I atenuada	Hunter Sheie	IDUA IDUA	α L iduronidasa α L iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS II MPS II atenuada	Hunter Hunter tipo B	IDS (Cr. X) IDS (Cr. X)	Idurono sulfatasa Iduronato-2-sulfatasa	Heparán sulfato
MPS III	Sanfilipo A B C D	SGSH NAGLU HGSNA T GNS	Heparán N sulfatasa N acetil glicosaminidasa α Glucosaminidotransferasa N acetilglucosamina 6 sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IV	Morquio A B	GALNS GLNI	Galactosamina 6 sulfatase β - Galactosidasa	Queratán sulfato
MPS VI	Maroteaux- Lamy	ARSB	β -Arilsulfatasa	Dermatán sulfato
MPS VII	Sly	GUSB	β -Glucuronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato

TABLA 1. Clasificación de mucopolisacaridosis⁹

	MPS I	MPS II	MPS III	MPS IV	MPS VI	MPS VII
Talla baja	X	X		X	X	X
Fenotipo tosco	X	X		X	X	X
Disostosis ósea	X	X		X	X	X
Otitis de repetición	X	X			X	X
Hipertrofia adenoide y amigdalas	X	X			X	X
Sordera	X	X	X		X	X
Opacidades corneales	X			X	X	X
Valvulopatía cardíaca	X	X			X	X
Hepatosplenomegalia	X	X			X	X
Deterioro neurológico	X	X	X			
Síndrome túnel carpiano	X	X			X	X
Compromiso medular	X	X		X	X	X

TABLA 2. Manifestaciones generales⁹

CLASIFICACIÓN:

Mucopolisacaridosis I (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie)

En la MPS I hay acumulación de heparán sulfato (HS) y dermatán sulfato (DS), lo cual genera disfunción multiorgánica progresiva.

La enfermedad se ha clasificado en 3 fenotipos:⁹

- MPS IH o síndrome de Hurler, caracterizado por síntomas severos tempranos que generan el deceso en la primera década de vida.
- MPS IH/S o síndrome de Hurler-Scheie, presenta menores complicaciones y los pacientes presentan un mayor rango de vida que va entre la segunda o tercera década de vida.
- MPS IS o síndrome de Scheie (antes MPS tipo V, pero se descubrió que el defecto enzimático era el mismo que Hurler)⁹ se presenta con fenotipia y sintomatología atenuados con un mejor pronóstico de vida, teniendo una calidad de vida que va alrededor de los 30 a 40 años. ^{8,9,13,16}

Manifestaciones clínicas

Existe afectación multiorgánica, las principales características son: talla baja, facie no relacionadas con la edad, macrocefalia, macroglosia, proquelia, cejas pobladas, opacidad corneal, glaucoma, hidrocefalia, compresión medular, túnel carpiano, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia, apnea y/o disnea, cardiopatías, hernias umbilicales e inguinales, limitación articular y disostosis múltiple^{2,5,8,9,13,14} (Fig. 3). Respecto al neurodesarrollo, la MPS IH es la única capaz de producir un trastorno cognitivo, en las otras 2 variantes existe un desarrollo cognitivo cercano a lo normal. Los casos severos son diagnosticados con relativa facilidad debido al fenotipo evidente, sin embargo, las formas atenuadas que genera la clasificación Scheie son más difíciles de identificar ya que pueden presentarse solo como enfermedad articular que en ocasiones se confunde con enfermedades reumatológicas a nivel infantil.^{8,9,13,15}

Todas las formas de MPS I tienen actividad enzimática indetectable, por lo tanto, la actividad enzimática residual no puede usarse para predecir el fenotipo de la enfermedad. Por lo anterior se manifiesta que la extensión de la presentación clínica está relacionada con la tasa de renovación y la distribución de glucosaminoglicanos almacenados en el cuerpo; sin embargo, los niveles de glicosaminoglicanos en la orina, aunque a menudo son más altos en pacientes más gravemente afectados, no son un indicador confiable de gravedad.^{8,9,16}

Los pacientes con MPS I atenuada pueden permanecer sin diagnosticar durante años. Incluso aquellos con MPS I grave pueden no ser diagnosticados incluso de 12 a 18 meses después del inicio de los síntomas debido a las manifestaciones fenotípicas atenuadas. Se deben buscar tratamiento oportuno para todos aquellos pacientes con MPS I grave debido a los cambios en las características faciales, restricción en el movimiento articular, deformidad esquelética, circunferencia craneofacial evidente o infecciones de vías aéreas superiores recurrentes.^{8,9,16}

La forma en que la acumulación de glicosaminoglicanos se realiza en los lisosomas conduce a síntomas clínicos de manera incompleta. Ambos efectos primarios relacionados con la degradación alterada del heparán sulfato y el dermatán sulfato y los efectos secundarios relacionados con la alteración de la función celular

probablemente son correlacionados con las manifestaciones propias de la enfermedad.¹⁶

Complicaciones

El aumento en el depósito de los glicosaminoglicanos específicos de esta clasificación que son el DS y HS en los órganos del paciente afectado favorece la aparición paulatina de complicaciones generalizadas, entre ellas se encuentran la opacidad corneal con posterior disminución en la agudeza visual, enfermedad pulmonar obstructiva, rinitis crónica acompañada de secreción nasal persistente y otitis recurrente, hipoacusia conductiva y neurosensorial, hipertensión endocraneal, cardiopatías como el engrosamiento de la válvula cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias. De las manifestaciones anteriormente mencionadas se resalta que aquellas que llegan a causar la muerte son dadas por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.^{9,13,15,16}

Manejo

Evaluación basal integral de manera subsecuente, que incluye evaluaciones neurológicas, otorrinolaringológicas, cardíacas, gastrointestinales y musculoesqueléticas las cuales deben programarse cada 6 a 12 meses con evaluaciones especializadas individualizadas, para controlar la progresión de la enfermedad y los efectos de intervención, los pacientes requieren de un tratamiento integral para ayudar a la mejora en el pronóstico de vida.^{8,9,13,15,16}



Fig. 3 Dismorfia facial en paciente MPS I⁹

Mucopolisacaridosis II (Hunter)

Afecta con mayor proporción a hombres que a mujeres, debido a la presencia de un patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. La enzima encargada de la degradación de los GAG en esta clasificación es el iduronato-L-sulfatasa la cual se encontrará mutada y va a dar como resultado alteraciones en procesos de clivaje de las fracciones sulfatadas del DS y del heparán sulfato (HS).^{9,13,15,18}

Manifestaciones clínicas

La mucopolisacaridosis tipo II (MPSII), o síndrome de Hunter, es un trastorno multisistémico, ligado a X, es de igual manera progresivo el cual es causado por la deficiencia de la enzima lisosómica iduronato-2-sulfatasa, codificada por el gen IDS. La deficiencia de esta enzima provoca la acumulación de glicosaminoglicanos (es decir, sulfatos de dermatán y heparán) en casi todas las células, tejidos y órganos, con el consiguiente aumento celular y la alteración de la fisiología normal.^{2,8,9,18}

Presenta una patología genética con herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta, casi exclusivamente a varones. Las mujeres heterocigotas tienen muy bajas probabilidades de mostrar síntomas y presentan un riesgo de que el 50% de sus productos hombres se encuentren afectados y 50% de sus productos mujeres sean únicamente portadoras.¹⁸

La MPS II se subdivide en 2 grandes categorías, la MPS IIA (severa) y la MPS IIB (moderada).

Las manifestaciones clínicas en la MPS IIA es en los primeros meses de vida extra uterina, mientras que en MPS IIB comienzan a manifestarse a partir de los 3 a 4 años de edad. Las principales características son facies tosca, opacidades corneales, macroglosia, rinorrea, hipertrofia gingival, hirsutismo, cuello y tórax cortos, manos en garra, hipercifosis lumbar, hernias inguinales y umbilicales, hepatoesplenomegalia leve, engrosamiento de tejidos blandos y cartílagos, con la consecuente disostosis ósea, apnea, valvulopatías y miocardiopatías. La afección del sistema nervioso varía, en el tipo IIA se presenta hiperactividad, agresividad y

trastorno cognitivo progresivo, mientras que en el tipo IIB hay desarrollo neuronal considerado dentro de los valores normales comparado con un paciente sano.^{9,13,15,18}

El depósito de GAG en el corazón enfocados a esta clasificación conduce a miocardiopatía y valvulopatías. La afectación del sistema nervioso central (SNC) produce deterioro cognitivo y retraso mental progresivo. Los pacientes son hiperactivos, con diversos grados en la alteración conductual. Estos individuos pueden presentar un índice de mortalidad elevado en la segunda década de la vida o antes.¹⁸

En la MPS-II atenuada, los signos clínicos comienzan más tarde, entre los 3-4 años. Esta forma se caracteriza por preservación del desarrollo intelectual y supervivencia, por lo general, hasta la adultez, con obvio compromiso somático, pero de progresión más lenta. Todos los pacientes muestran pérdida auditiva. Se presentan con frecuencia la rigidez articular y el síndrome del túnel carpiano. El compromiso medular cervical se debe al estrechamiento del canal espinal por paquimeningitis hipertrófica. Las causas de muerte mayormente descritas en ambas subclasificaciones son la insuficiencia respiratoria o falla cardíaca.^{8,9,18}

Complicaciones

Los depósitos orofaríngeos obstruyen la cavidad supraglótica favoreciendo la apnea, y los traqueobronquiales facilitan infecciones en vías aéreas superiores; pudiendo presentar otitis media, hipoacusia, mielopatía cervical y compresión medular. Respecto a las anomalías esqueléticas encontramos artropatía de cadera, articulaciones rígidas, síndrome de túnel carpiano, mano en garra, en los cuales algunos requerirán correcciones quirúrgicas. La mortalidad en casos graves suele presentarse en la segunda década de vida aunada a fallas cardíacas y respiratorias¹⁸, mientras que en el tipo leve sus manifestaciones se van a ver atenuadas y presentaran un mayor rango de vida.^{9,13,15,18,19}

Mucopolisacaridosis III (Sanfilippo)

La mucopolisacaridosis tipo III (MPS III), o síndrome de Sanfilippo, es una enfermedad de almacenamiento lisosomal en la que el heparán sulfato se acumula

tanto en los lisosomas como en la zona extracelular, siendo estos un material de almacenamiento primario. Esta enfermedad es un complejo de cuatro afecciones causadas por disfunciones de uno de los genes que codifican enzimas lisosómicas involucradas en la degradación del heparán sulfato: SGSH (codificación de heparan N-sulfatasa) - causante de MPS IIIA.^{6,9,20}

Existen 4 subtipos de MPS III, descritos en la tabla 1 con sus respectivas enzimas lisosomales. Los signos no varían mucho, y a pesar de los intentos de separar los rasgos fenotípicos de cada subtipo, no ha sido posible debido a la inmensa heterogeneidad alélica y polimorfismos. Las MPS III más comunes son los subtipos A y B, siendo el C y D subtipos pocos frecuentes en la clínica.^{8,9,15,20}

Manifestaciones clínicas: Las manifestaciones clínicas, aunque son muy semejantes, pueden variar entre fenotipos. El retraso neurológico y la degeneración del sistema nervioso central son evidentes a partir de los 6 a 10 años de edad, con retardo del lenguaje, hiperactividad, agresividad y trastornos del sueño²². Los rasgos dismorfológicos no son tan evidentes, presentando así facies toscas pero de manera sutil, macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente, hirsutismo, hipoacusia, otitis y faringitis o laringitis⁹. Otros síntomas menos frecuentes son hepatomegalia, macrocefalia o incluso hernias inguinales. El crecimiento puede presentarse de acuerdo a su edad pero las anomalías cardíacas o esqueléticas son realmente raras.²⁰

Complicaciones

Las complicaciones se producen en 3 fases:

1. Comienza antes de los 3 años de edad, la cual se caracteriza por hipoacusia, retraso en el lenguaje, falta de control de esfínteres, otitis, faringitis y diarrea¹.
2. Inicia entre los 3 a 4 años de edad y se hacen evidentes los trastornos en el sueño, con hiperactividad y agresividad; en pocos casos aparecen signos como escoliosis, cifosis, lordosis lumbar y síndrome del túnel carpiano¹.
3. La tercera fase aparece hacia la primera década de vida, donde la hiperactividad cesa, aumenta la espasticidad, pérdida de equilibrio, convulsiones, hasta la pérdida importante de movilidad que genera incapacidad permanente; surgen problemas en la deglución y problemas alimenticios, por lo

que su ingesta es líquida y en algunos casos con sonda nasogástrica. Los pacientes fallecen entre la segunda y la tercera década de vida, usualmente por infecciones en vías aéreas superiores severas.^{8,9,15,20}

Mucopolisacaridosis tipo IV (Morquio)

Existen 2 subtipos de MPS IV, la MPS IVA con una frecuencia variable a nivel mundial de 1/75.000 a 1/200.000⁹. Existe afección del sistema osteoarticular y del tejido de sostén por alteración del metabolismo del queratán sulfato y condroitín sulfato, generando daños permanentes y progresivos subsecuentes en fibroblastos y leucocitos. El gen afectado *GALNS* codifica para la enzima GALNS encargada de hidrolizar el condroitín sulfato de la N-acetil-D-galactosamina 6- sulfato y las unidades de queratán sulfato de la D-galactosa 6-sulfato.^{8,9}

Por su parte, la MPS IVB, cuyo resultado es la acumulación de queratán sulfato, presenta manifestaciones clínicas similares a la MPS IV A. Su prevalencia estimada varía de 1/75.000 a 1/640.000 nacidos vivos.^{8,9}

La mucopolisacaridosis IVA es una enfermedad de almacenamiento lisosomal con un rasgo autosómico recesivo causado por gen acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa. La eficacia de esta enzima conduce a la acumulación de los glicosaminoglicanos: condroitin-6-sulfato y queratán sulfato. Los cuales se producen principalmente en el cartílago provocando su acumulación en los mismos al igual que en su matriz extracelular, lo que lleva a un impacto directo en el desarrollo de cartílago y hueso, y la displasia esquelética sistémica sucesiva.²¹

La condrogénesis es la fase más temprana de la formación esquelética iniciando por un cartílago gía, la cual se mantiene mediante interacciones celulares con la matriz extra celular, en donde interactúan los factores de crecimiento y diferenciación, vías de señalización y factores de transcripción de manera temporal-espacial. En pacientes con MPS IVA, el cartílago se rompe al nacimiento como consecuencia de condrogénesis anormal y/o osificación endocondral.^{8,9,14,21}

No existe infiltración cutaneomucosa, el desarrollo mental es adecuado a la edad y la dismorfia facial y la disostosis son de un tipo diferente. Existen dos tipos enzimáticos:

- En la enfermedad de Morquio tipo A, el déficit afecta a la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa; ésta libera el grupo sulfato en los extremos no reductores del condroitín-6-sulfato y el queratán-sulfato. El gen se ha localizado en el cromosoma 16 (q24).⁴
- En la enfermedad de Morquio de tipo B, el déficit afecta a la -galactosidasa, cuyo gen de estructura está situado en el brazo corto del cromosoma 3 (p21-3pter).⁴

En la MPS IVB, el déficit sólo afecta a la zona catalítica relacionada con el queratán-sulfato y no altera el catabolismo del gangliósido. Sin embargo, se ha descrito una mutación que puede producir a la vez una MPS IVB y una gangliosidosis. Comúnmente se encuentra una mutación en la MPS IVB, pero no es constante.⁴

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones aparecen entre el primer a tercer año de vida¹, con talla baja, tronco corto, pectus carinatum, cifoescoliosis, hiperlaxitud, inestabilidad de la columna cervical y vértebras en cuña u ovoides a nivel craneofacial se presentan facies toscas atenuadas, prognatismo, proquelia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, malformaciones dentales y caries generalizada, hipoacusia, cuello corto e hipoplasia odontoidea.⁸ Se presenta hiperlaxitud articular a nivel de cadera y en extremidades inferiores genu valgo y pie plano. A nivel radiográfico se muestran metacarpos cortos y anchos, coxa valga, cabezas femorales y condilares pequeñas o aplanadas (Fig. 4).⁴ El desarrollo psicomotor y cociente intelectual se conserva; sin embargo, las alteraciones vertebrales pueden comprimir la médula generando debilidad progresiva y parálisis.^{6,8,21}

Complicaciones

Presentan variaciones dependiendo de la severidad de la clasificación al igual que de la edad del paciente; sin embargo, en general se pueden citar: plejías secundarias a lesiones cervicales por hipoplasia odontoidea, restricciones respiratorias por las malformaciones de tórax, escoliosis, hepato y/o esplenomegalia.⁸

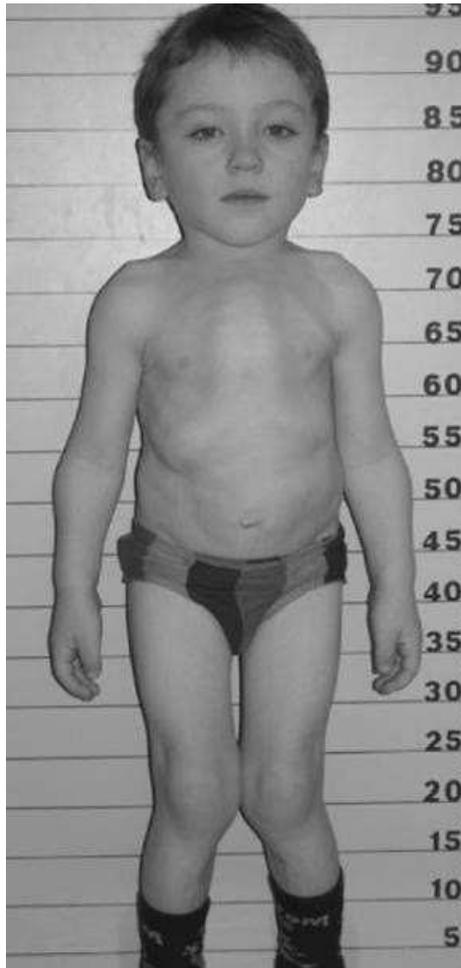


Fig. 4 Enfermedad de Morquio de tipo A: baja estatura, genu valgo.²²

Mucopolisacaridosis tipo VI (Maroteaux-Lamy)

Se debe a una falla en el catabolismo de dermatán-sulfato por déficit de la enzima N-acetil-galactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B. El diagnóstico se hace habitualmente entre los 6 a 24 meses de edad, cuando el paciente pediátrico presenta una variación disminuida del crecimiento basados en su edad, deformaciones esqueléticas, facies tosca y una obstrucción de las vías aéreas superiores (Fig.5).^{6,22}

El gen de la arilsulfatasa B se localiza en el cromosoma 5 (q11-q13) en donde se han identificado varias mutaciones. La diversidad de las mutaciones es importante, y no existe una mutación principal en esta enfermedad. Algunas mutaciones permitirían determinar el fenotipo apoyados de los métodos de diagnóstico clínico y radiográfico aún a pesar de los estudios genéticos.^{6,22}

Características clínicas

Dependiendo de la acumulación de Dermátán Sulfato se van a presentar 2 espectros de la enfermedad, la leve o lenta y la severa o rápida, cada una con diversas complicaciones. La severa comienza generalmente antes de los 2 años de edad, presentando complicaciones cardíacas que llevan al deceso entre la segunda o tercera décadas de la vida. La forma leve comienza tardíamente, siendo las alteraciones músculo-esqueléticas leves las primeras en aparecer clínicamente y falleciendo entre la cuarta o quinta década de vida. Entre las principales características clínicas para ambos espectros se encuentran: talla baja para la edad, disostosis múltiple (como principal característica de la enfermedad en su forma severa), rigidez articular, opacidad corneal, facies tosca y a nivel cardiovascular valvulopatías y miocardiopatías como principal causa de muerte.

6,8,21

Padecimientos tales como opacidades corneales, ceguera, hidrocefalia comunicante o afectación cardíaca están dentro de las manifestaciones graves. Como en el tipo IV, no existe deterioro neuropsíquico en los pacientes con una MPS VI sin embargo, los problemas sensoriales y la limitación motora a veces pueden repercutir sobre el aprendizaje dando de esta manera un retraso psicomotor en retroceso por hiperestimulación sensorial. Existe una gran variabilidad clínica en la MPS VI en función del grado de actividad enzimática residual. En los pacientes que padecen una forma grave, la actividad enzimática residual sería más baja (0-1,4%) que en las formas moderadas (2-3%), mientras que una actividad enzimática del 5% bastaría para evitar el desarrollo de manifestaciones patológicas. El fallecimiento se produce habitualmente en la segunda década de la vida debido a complicaciones cardiorrespiratorias. La forma moderada es muy similar a la enfermedad de Scheie. Las manifestaciones mucho menos graves explican que estos pacientes puedan llegar a la séptima o la octava década de la vida, siendo de esta manera la clasificación con mayor esperanza de vida si esta se diagnostica y se trata a tiempo.^{6,22}

De forma poco frecuente se pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, compromiso pulmonar y hernias inguinales o umbilicales.^{6,8,22}

Complicaciones

La acumulación del DS lleva a varias complicaciones ya sea a nivel pulmonar de manera extrínseca e intrínseca, hepatomegalia, opacidad corneal, glaucoma y el edema de papila con atrofia óptica se aprecia en MPS VI avanzada. Alteraciones cardiacas como las estenosis y/o las insuficiencias en las válvulas mitral, tricúspide y aórtica son muy características de esta MPS; además, otras como la endocarditis y la hipertrofia ventricular pueden estar presentes en estas personas y es así como esta clasificación con mayor prevalencia se puede ver disminuida si se manifiesta en su forma grave.^{6,15,22}



Fig. 5 Aspecto de dismorfia facial en la enfermedad de Maroteaux y Lamy (mucopolisacaridosis VI).²²

Mucopolisacaridosis tipo VII (Sly)

La mucopolisacaridosis tipo VII está caracterizada por la acumulación de ácido glucorónico, debido a la deficiencia de la beta-glucoronidasa, con prevalencia de 1 en 250.000 nacidos vivos.⁶

Características clínicas

Las características principales son la baja talla, macrocefalia, facies tosca, cuello corto, opacidades corneales, pectus carinatum, cifosis, escoliosis, hepatomegalia, esplenomegalia, hernia umbilical, hernia inguinal, disostosis múltiple, hipoplasia

odontoidea, hipertrichosis, displasia acetabular, articulaciones contraídas, retardo del neurodesarrollo, hidrocefalia y como manifestación prenatal se encuentra el hidrops fetal.⁶

Complicaciones

Dentro de su clasificación el fenotipo más severo presenta hidropesía fetal (manifestación que se presenta con en acumulo de líquido en 2 o más zonas del cuerpo del feto que va a nivel de torrente sanguíneo), y su expectativa de vida es de meses, mientras que su forma leve puede llegar a la quinta década de la vida. Esta MPS comparte complicaciones como las hernias inguinales y umbilicales, la hepatomegalia, la esplenomegalia y la opacidad corneal. Además, existen frecuentes infecciones en vías aéreas superiores y retraso del neurodesarrollo marcado en su forma grave.⁶

Mucopolisacaridosis tipo IX (Natowicz)

En la mucopolisacaridosis tipo IX existe depósito lisosomal de ácido hialurónico.⁶

Características clínicas

Las personas afectadas pueden presentar talla baja, úvula bífida, paladar hendido, puente nasal deprimido, acumulación de masas en tejido blando periarticular, cambios medio faciales, otitis media, facies tosca, frente amplia, aplanamiento facial, pérdida de la audición, disostosis múltiple, hipotonía neonatal, ictiosis severa, hepatomegalia, esplenomegalia, con importante retardo del desarrollo psicomotor y mental, ataxia e hiperreflexia de miembros inferiores y un signo casi patognomónico, que son las erosiones acetabulares.⁶

Según la edad de aparición y severidad de la enfermedad se ha clasificado en las variantes neonatal-infancia tardía (0-2 años) y juvenil (2-4 años).⁶

Complicaciones

Por la baja frecuencia de esta enfermedad lisosomal no se reportan complicaciones diferentes a las manifestaciones clínicas. Se pueden prever complicaciones relacionadas con las altas concentraciones de ácido hialurónico en el líquido

sinovial y en los tejidos sólidos, como en el cartílago y la piel. Estas altas concentraciones en los tejidos generarán directamente las manifestaciones clínicas.⁶

Deficiencia de múltiples sulfatasas

La deficiencia de múltiples sulfatasas o mucosulfatidosis se caracteriza por el depósito de esfingolípidos, esteroides y glucosaminoglucanos sulfatados.⁶

Complicaciones

Las personas con la variante neonatal-infancia tardía (0-2 años) suelen presentar mayores complicaciones y fallecimiento en la infancia debido a la misma acumulación del ácido hialurónico.⁶

TRATAMIENTO:

En cuestión del tratamiento es importante destacar que las MPS por presentar subdivisiones se basarán en las afecciones y la actividad enzimática lisosomal para el manejo y tratamiento de las mismas ayudando de la misma manera a disminuir la cantidad de sustrato acumulado; a continuación, se describirá el tratamiento general y las fases del mismo:

El tratamiento multidisciplinario sigue siendo de lo más importante para asegurar que al paciente se le ofrecerá una mejor calidad de vida posible. Estas medidas deben integrar tanto los diferentes aspectos de la afectación como sus necesidades generales para la integración a la vida diaria.^{2,4,5}

El soporte nutricional adecuado es innegociable e imprescindible en cualquier estadio de la enfermedad y para todos los pacientes. Esto abarcará la planificación de una dieta adecuada para cubrir las necesidades calóricas, vitamínicas y minerales, como la instauración de vías de alimentación artificiales si la patología de base así lo requiere, dentro de ellas se incluirán: la sonda nasogástrica o la gastrostomía en el caso de trastornos de la deglución. Debe tenerse en cuenta la tendencia al estreñimiento que puede alternarse con episodios de diarrea de causa inaparente, probablemente por disfunción intestinal secundaria al depósito de GAG.

La psicología juega un papel esencial en el tratamiento y manejo integral tanto para el paciente como para su entorno familiar. Debido a que ambas partes deben adaptarse a las diferentes fases del proceso propio de la enfermedad, así como correlacionado a las implicaciones que traerá como resultado su aparición y estar preparados para afrontar la fuerte carga sanitaria, familiar y social que generará en sí el diagnóstico de base. En las primeras etapas de desarrollo de cualquiera de las MPS son relevantes las medidas de atención temprana enfocada al desarrollo psicomotor para obtener la máxima capacidad de desarrollo del paciente enfocado a su edad. Los problemas óseos requieren de la participación de ortopediatras, traumatólogos y rehabilitadores para la prevención y corrección de las lesiones óseas y de las deformidades secundarias.⁶ La fisioterapia ayudará a mejorar tanto la resistencia como la flexibilidad de algunas articulaciones y debe realizarse una o dos veces por semana como mínimo. Las intervenciones quirúrgicas pueden ser necesarias para la fijación de la columna, liberación de tendones en las manos y en ocasiones cirugía de la cadera. Estas medidas deben completarse con las encaminadas a conseguir una correcta mineralización ósea: ejercicio físico, actividades al sol y vitamina D o bifosfonatos cuando sean necesarios, todo esto con la finalidad de mejorar y alargar siempre la calidad de vida de manera individualizada de cada uno de los pacientes.^{4,6}

Enfocados a las alteraciones cardíacas se requiere el seguimiento periódico por el servicio de cardiología e incluso en ocasiones pueden ser necesarias las intervenciones quirúrgicas para ayudar a mejorar la cardiopatía que se presente en los pacientes siempre y cuando su diagnóstico de base lo permita. Asimismo, debe realizarse profilaxis antimicrobiana para la prevención a endocarditis bacteriana ante situaciones de riesgo. Los problemas de la vía aérea superior, requieren de la práctica de amigdalectomía y adenoidectomía en la mayoría de pacientes, así como la colocación de drenajes transtimpánicos para la mejora en la ventilación de las vías aéreas superiores; en ocasiones además de los tratamientos con antibióticos y la utilización de broncodilatador, en fases avanzadas de la enfermedad los pacientes requieren oxigenoterapia y soporte ventilatorio, generalmente empleados con sistemas no invasivos como el BPAP o CPAP. La intervención del neurocirujano son de vital importancia para la detección

y el tratamiento temprano de las complicaciones neurológicas las cuales incluyen: síndrome del túnel carpiano, crisis comiciales, hidrocefalia y compromiso medular. Dentro de los pacientes con deterioro neurológico se encuentran las intervenciones habituales como son la colocación de drenaje ventrículo-peritoneal, descompresión de la médula o fijación de la columna cervical y el tratamiento médico con anticomiciales y antipsicóticos.^{5,6}

Los problemas como el glaucoma, alteraciones retinianas y alteraciones del nervio óptico requieren un seguimiento periódico y de lapsos cortos entre cada valoración. Desde el punto de vista de la audición, además de las intervenciones para facilitar el drenaje de la vía aérea y oído medio, es necesaria en muchos casos la colocación de aparatología auditiva. El diagnóstico debe ser realizado de forma precoz para no comprometer el desarrollo del lenguaje en estos pacientes recordando que el retraso en el lenguaje puede ser dado por un desarrollo en retroceso por hipoestimulación. Es importante resaltar que al ser pacientes con necesidad de continuas intervenciones quirúrgicas son pacientes con un riesgo anestésico importante. Entre los riesgos importantes encontramos: problemas para mantener la vía aérea permeable en la inducción anestésica y dificultades en la intubación, riesgo de edema y problemas ventilatorios en la extubación y finalmente, en pacientes con afectación ósea cervical, debe tenerse en cuenta la posibilidad de lesión medular con las movilizaciones forzadas.

La asistencia médica integral debe involucrar a todos los especialistas necesarios para abarcar las posibles facetas de la afectación en una atención coordinada ya que el gran número de visitas puede interferir de forma relevante en la organización de la vida cotidiana.⁶

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

INTRODUCCIÓN

Los programas de investigación de las manifestaciones bucodentales de pacientes con Mucopolisacaridosis son escasas, tomando en consideración que la investigación bibliográfica fue realizada de tal manera que se pudieran extraer aquellas relaciones actualizadas (2016 a la actualidad) en donde en un futuro se puedan comparar y de ésta manera el estudio sea un punto de referencia para el abordaje de los pacientes pediátricos diagnosticados con los diversos tipos de

Mucopolisacaridosis. No se trata por tanto de un diagnóstico, sino que está orientado a identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de otra investigación diagnóstica y del abordaje de los mismos para así brindar un tratamiento ideal enfocado a la individualidad de sus manifestaciones.

Para la identificación de las manifestaciones bucodentales se realiza la exploración clínica y la utilización de métodos de diagnóstico como ortopantomografías y tomografías, ya que de ésta manera son más fáciles de comprender en función al diagnóstico de base. En el caso de los niños, el diagnóstico precoz está orientado a detectar anomalías dentarias, anatómicas, fisiológicas, de funcionamiento, y de atención, poniendo especial énfasis en la limitación de la apertura por un diagnóstico tardío, ya que la falta de las enzimas encargadas de los agregados de los glucopolisacaridos juegan un papel importante en el aplanamiento condilar, lo que nos dará como consecuencia las limitaciones en la apertura mandibular, anomalías dentarias desde la formación del germen dental hasta consecuencias como caries bucodental, lo que nos impedirá la atención dental si el diagnóstico de base no se realiza de manera oportuna. En la mayoría de los casos, el diagnóstico dental suele darse dentro de las revisiones de salud rutinarias en niños propuestas en los diferentes países, a excepción de la república mexicana en donde no se tiene un registro puntual de las manifestaciones bucodentales en donde se destaca que lo anterior puede afectar a su calidad de vida, incluso provocar un aumento en las patologías bucodentales por un diagnóstico y atención tardíos.

Las manifestaciones estomatológicas en pacientes pediátricos han resultado un tema poco estudiado en donde se resalta que al no encontrar artículos a nivel nacional se decide realizar la investigación a nivel internacional, por tanto, la aplicación de la siguiente revisión bibliográfica resalta el hecho de la utilización de métodos de diagnóstico, así como la anamnesis previa y la medición inicial en la apertura bucodental.

En el caso de la población infantil los estudios concluyen que los pacientes diagnosticados con mucopolisacaridosis son más propensos a presentar patologías a nivel dental como caries, anomalías dentales y maloclusiones, a nivel periodontal gingivitis. Todas estas conclusiones ponen de manifiesto la discusión existente en el ámbito médico y dental de la importancia de la evaluación odontológica simultánea al diagnóstico presuntivo y definitivo de las diferentes

tipos de mucopolisacaridosis específicamente en una población infantil.

Este estudio se plantea con el objetivo de analizar las recomendaciones realizadas por las diversas especialidades médicas sobre el análisis clínico radiográfico dental, en donde se busca la coincidencia en las manifestaciones bucodentales para así poder realizar un abordaje multidisciplinario.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia individual de las enfermedades de acumulo lisosomal es baja pero consideradas globalmente se estiman en unos cinco casos por 10.000 nacimientos, lo cual permitiría incluirlas dentro de la categoría de «enfermedades poco comunes o raras», es decir, dentro del grupo de unas 4.000 enfermedades debidas a anomalías de origen genético y consideradas de baja incidencia, raras, según señala la Organización Mundial de la Salud.

La frecuencia combinada para todas las mucopolisacaridosis fue de 1,98 casos por 100.000 nacidos vivos. La mayor frecuencia fue para la de tipo IV, con 0,68 casos por 100.000 nacidos vivos, mientras que la III fue la menor, con 0,17 casos. Se encontraron tres posibles áreas de agregación espacial para las mucopolisacaridosis I, III y IV.

¿Cuáles son las manifestaciones bucodentales en pacientes pediátricos diagnosticados con los diferentes tipos de Mucopolisacaridosis?

3 JUSTIFICACIÓN

La Mucopolisacaridosis es una enfermedad de rara prevalencia, y en México es aún menor, por consiguiente, no existen evidencias científicas y mucho menos de las manifestaciones bucodentales.

Es de interés general para el gremio estomatológico y médico el conocimiento de ésta relación, por el alcance que tendría definir las manifestaciones bucodentales, ya que se ha demostrado que incluso sin el diagnóstico genético de MPS podremos ayudar a llegar a él por medio de estas.

A nivel nacional se cuenta con un grupo reducido diagnosticado con los diversos tipos de MPS, debido a esto se tiene la capacidad de diferenciar y describir las características estomatológicas teniendo así el primer estudio en México que ayudará al área dental y médica a encaminar el manejo y tratamiento de estos pacientes.

4 OBJETIVOS:

4.1 GENERAL

- Conocer las manifestaciones bucodentales en pacientes diagnosticados con los diversos tipos de Mucopolisacaridosis

4.2 ESPECÍFICOS

- Dar a conocer las afecciones a nivel condilar en los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, II, III, IV y VI
- Dar a conocer las afecciones a nivel dental en los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, II, III, IV y VI

5. MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas a la atención de pacientes diagnosticados con mucopolisacaridosis, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos enfocados a las manifestaciones bucodentales de pacientes con diagnóstico de MPS.

Estrategia de búsqueda. En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de documentos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales tanto en Brasil como en el contexto internacional sobre la recopilación de los datos obtenidos del análisis clínico en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I, II, III, IV y VI. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Obteniendo resultados nulos tanto el idioma español como en revisiones clínicas a nivel nacional. Posteriormente, para la búsqueda de estudios originales se consultaron las bases de datos PubMed y Springer mediante la ecuación de búsqueda "Dental manifestations in patients with mucopolysaccharidosis", desde 2016, incluyendo artículos en inglés. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de

rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed, Springer y de Biblioteca virtual BUAP.

5.1 TIPO DE ESTUDIO

De investigación bibliográfica

5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

5.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

En la búsqueda de literatura inicial se incluyó todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales que hacían referencia sobre las manifestaciones estomatológicas de pacientes diagnosticados con Mucopolisacaridosis. Respecto a las revisiones sistemáticas y los estudios científicos se aplicó como criterio de inclusión que los estudios realizados en niños que dentro de sus conclusiones describan la cantidad de pacientes que presentaban anomalías dentarias, patologías bucales y manifestaciones óseas en región de cabeza y cuello.

5.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran información sobre manifestaciones en pacientes pediátricos, que los pacientes estuvieran en proceso de trasplante de medula ósea o ya trasplantados.

Extracción de datos. Tras la búsqueda inicial se localizaron 14 estudios, aunque se excluyeron 2 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 14 artículos, en los cuales aparecía el objetivo de nuestra revisión que es la obtención de revisiones clínicas en donde se muestre la existencia de manifestaciones estomatológicas en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I, II, IV y VI.

Para proceder a la selección se revisaron los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

5.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

La información analizada se estructuró en un solo apartado en donde se especificaban las características estomatológicas en pacientes pediátricos diagnosticados con mucopolisacaridosis de tipo I, II, III, IV y VI. Del conjunto de estudios analizados se extrajo información de diferentes variables. De los artículos originales se extrajo información sobre autoría, revista en la que estaba publicado y año de publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado, y conclusiones.

5.4 RESULTADOS

En Ankara Turquía, el departamento de Odontología pediátrica de la Universidad de Hacettepe indica que se realiza una evaluación de pacientes entre los 3 y 27 años de edad con un total de 30 pacientes (17 varones y 13 mujeres) ya diagnosticados con los diferentes tipos de Mucopolisacaridosis (II, IV, VI y VII) bajo un estudio retrospectivo descriptivo en el cual se realizó exploración clínica en donde se obtuvieron los siguientes resultados: 90% de los pacientes presentaban caries dental siendo factores: la respiración oral y la discapacidad intelectual; de los 30 pacientes para el índice de placa dentobacteriana solo fue posible evaluar a 21 de ellos debido a la falta de cooperación, de los cuales el 90.5% presentaba placa dentobacteriana y gingivitis generalizada, se observan de la misma forma manifestaciones clínicas sin contabilizar como los diastemas, mordida abierta anterior y retraso en la erupción como parte de la exploración. De igual manera se realizó un análisis radiodental por medio de una ortopantomografía a 12 pacientes del presente estudio; en donde se encontró que los pacientes presentaban en un 100% hipoplasia de las ramas mandibulares y defectos condilares, folículos dentales agrandados en un 83.3%, taurodontismo en un 75%, aplanamiento del ángulo mandibular en un 66.7%, 91.7% presentaban un trabeculado óseo similar al de los pacientes con osteoporosis de igual manera se resaltó que en 1 paciente con MPS tipo I, uno con tipo II y cinco pacientes con tipo VI presentaban corteza mandibular adelgazada; la malformación de la apófisis coronoides se reportó en 7 pacientes sin especificar el tipo de mucopolisacaridosis que presentaban. Se resalta que en el estudio realizado los pacientes con mayores manifestaciones bucodentales eran aquellos diagnosticados con Mucopolisacaridosis de tipo VI y

que no existen estudios realizados actualmente en donde se describa que existen factores como el nivel socio económico el cual puede influenciar en la aparición de problemas periodontales (Fig.6).²³



Fig.6 Los hallazgos radiológicos en un paciente con MPS-VI: (a) ligamento estiloides inadecuado (síndrome de Eagle), (b) defecto condilar, (c) ampliación de los folículos dentales (OD: 26, 36, 46), (d) cámara pulpar con tres cuernos (OD: 75, 85), (e) variación trabecular como se presenta en pacientes diagnosticados con osteoporosis.²⁴

En Brasil, la Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG) y el departamento de Odontología pediátrica, manifiesta la evaluación de 29 pacientes con MPS y 29 pacientes sin MPS, entre los 3 y 21 años de edad en donde los resultados del presente estudio respaldaron la hipótesis de que los niños y adolescentes con MPS tienen una mayor probabilidad de sufrir caries dental, gingivitis, maloclusión y anomalías dentales comparados con los individuos sin MPS debido a algunas condiciones específicas, como la limitación del movimiento, alteraciones en la estructura del esmalte dental, limitación a la apertura bucal, deficiencia cognitiva que contribuye a una mayor prevalencia de caries dental. Cuando el índice de CPOD se verificó por separado, se descubrió que el grupo de MPS tenía menos órganos dentarios tratados que el grupo sin MPS en donde se identifica que el probable responsable de la falta de atención bucodental en pacientes con mucopolisacaridosis es la limitación al acceso de salud dental.²⁴

En Brasil, la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales de la Universidad de São Paulo mediante un examen clínico y radiográfico por medio de una ortopantomografía realizaron un estudio a una población total de 20 pacientes con MPS que iban de los 3 a los 31 años de edad, entre los cuales 10 estaban bajo tratamiento de remplazo enzimático y 10 no, con respecto al tipo de MPS, 1 paciente tenía MPS I y II, y 9 pacientes tenían MPS IV y VI. Fueron evaluados por medio de un estudio transversal, observacional y exploratorio apoyados de un especialista en ortodoncia y un asistente realizando mediciones y resaltando las alteraciones oclusales, así como las manifestaciones clínico dentales en un periodo de 8 meses obteniendo los siguientes resultados: El examen físico extraoral mostró la presencia de respiración bucal en 19 pacientes (95%) e incompetencia labial en 14 (70%), el 75% presentaba dientes impactados y el 65% mostró retención prolongada de los dientes deciduos. Los pacientes con MPS exhibieron los siguientes cambios: 15% tenían clase III; 85% tuvieron cambios de overjet (10% con mordida cruzada anterior); El 80% tenía alteraciones en la sobremordida (70% con mordida abierta anterior); y se observó mordida cruzada posterior en el 55% de los pacientes. Solo 3 pacientes (15%) exhibieron chasquidos y/o crepitaciones a la auscultación y palpación de la Articulación Temporomandibular (ATM) durante la evaluación en el análisis de los movimientos de rotación y traslación de la mandíbula dieron como resultado una apertura media voluntaria general de la boca de 27.67 mm, una apertura media forzada de la boca de 33.72 mm, una lateralidad media derecha de 5.14 mm, una lateralidad media izquierda de 5,61 mm y una protuberancia media de 4.71 mm Los pacientes con mucopolisacaridosis exhibieron alteraciones oclusales notables, especialmente overjet marcado y mordida abierta anterior. La terapia de reemplazo de enzimas parece influir en la protrusión máxima de los pacientes, debido a que la Terapia de remplazo enzimática está disponible para solo 3 tipos de MPS (I, II y VI), solo el 50% de los pacientes (10 de 20) recibió un tratamiento específico. Por lo tanto, se analizó la asociación entre las características oclusales de MPS y el tratamiento para estos pacientes, los pacientes sometidos a terapia de remplazo tuvieron una protrusión máxima promedio más baja, un resultado que fue estadísticamente relevante. No se observaron otras asociaciones.²⁵

En Estados Unidos se realizó un estudio que ponía en evidencia los tratamientos en

pacientes con MPS tipo II en donde se resalta la utilización de la terapia de remplazo enzimática y nos dice de manera general que los pacientes con éste tipo de diagnóstico presentan anomalías dentales como son órganos dentarios fenotípicamente anormales en número, forma incluyendo maloclusiones y defectos del esmalte (tanto de la dentición temporal como permanente), mordida abierta anterior y otros problemas de ortodoncia. Se resalta que los pacientes con éste tipo de MPS deben llevar una atención dental con un especialista debido a que presentan una tasa alta a la probabilidad de presentar infecciones bucodentales como abscesos y quistes. Cabe resaltar que el artículo no nos proporciona información específica, pero se ha decidido incluirlo debido a que confirma que la aparición de manifestaciones estomatológicas es evidente.²⁶

Se realiza un estudio en Brasil el cual inició en el año 2007 y concluyó en el 2011 en donde se tuvo como objetivo describir las características orofaciales de 26 pacientes que no habían sido diagnosticados con mucopolisacaridosis y verificar cualquier posible asociación entre estos hallazgos y tipos específicos de mucopolisacaridosis. Como métodos realizaron la detección y el diagnóstico de los diferentes tipos de mucopolisacaridosis que cada uno de los pacientes presentaba en donde se determinó que ya obtenidos los resultados genéticos se realizaría la exploración clínica e intraoral de los mismos, previo a éste estudio realizaron las historias clínicas y consentimientos informados de los mismos. Los pacientes presentaban los siguientes tipos de Mucopolisacaridosis (nueve niñas y 17 niños) dieron su consentimiento para participar en este estudio. En esta muestra final, la distribución de los tipos de MPS fue como sigue: MPS I (n = 4), MPS II (n = 8), MPS III (n = 3), MPS IVA (n = 5), MPS VI (n = 6).²⁷

Siendo un estudio observacional, multicéntrico transversal, dentro de la valoración intraoral se tomaron como datos el patrón facial, maloclusiones, caries dental y la identificación de los órganos dentarios en donde se concluyó que, el análisis estadístico no mostró asociación significativa entre los tipos de MPS pero si las siguientes características orofaciales: protrusión labial (P = .618), competencia labial (P = .817), macroglosia (P = .750), aumento del tercio inferior facial (P = .486), protrusión mandibular (P = .988), mordida cruzada (P = .963), presencia de incisivos conoides (P = .464), apiñamiento dental (P = .802), arcos espaciados (P = .242) y hiperplasia gingival (P = .796). La presencia de esmalte descalcificado fue

significativamente asociada con MPS IV ($P < .001$), y el valor de P se mantuvo significativo; solo los pacientes con este tipo de MPS manifestó esta característica intraoral. Además, la presencia de mordida abierta se asoció con los tipos de MPS I, II, III y VI ($P = 0,043$); mientras que solo un paciente con MPS IV expresó esta característica. Hubo una tendencia en la asociación de protrusión maxilar y MPS ($P=0.152$). Aunque la protrusión maxilar estaba presente en la mayoría de pacientes con MPS tipos II y III, la mayoría de los pacientes eran aquellos diagnosticados con MPS IV (cuatro de cinco pacientes) y VI (cinco de seis pacientes). En el presente estudio se resalta que a pesar de tener un grupo reducido las manifestaciones estomatológicas resultan evidentes²⁷

En Campiña Grande, Estado de Paraíba, Brasil se realizó un estudio observacional y transversal descriptivo y analítico. Un total de 17 pacientes con MPS IVA y VI tratados en la clínica ambulatoria Medical Genetics de HUAC. Nueve de ellos, de 16 - 44 años, presentado con MPS IVA, y ocho, de 6 años - 19 años, presentado con MPS VI. Seis pacientes (35,3%) eran hombres y 11 (64,7%) eran mujeres los cuales fueron sometidos a una evaluación clínica y radiográfica por medio de una ortopantomografía en donde se pudo evaluar la ATM y el complejo maxilo mandibular (presencia de dientes no erupcionados, desplazamiento de dientes no erupcionados, cambios en los folículos dentales compatibles con quiste dentígero, retención prolongada de dientes deciduos, dientes supernumerarios e hipoplasia del esmalte). A la exploración clínica los resultados fueron signos y síntomas de la ATM: dolor de cabeza (76.5%), dolor de cabeza más de una vez a la semana (29,4%), dolor a la palpación muscular (23,5%), dolor a la apertura bucal o durante masticación, una vez por semana o más (23.5%), radiológicamente se detectaron: dentro de las más frecuentes fueron los dientes sin erupción, seguidos de hipoplasia del esmalte e hipo movilidad y aplanamiento condilar (Fig.7), en donde no se realiza la especificación en porcentajes de acuerdo al tipo de MPS, se resalta que solo los pacientes con MPS VI fueron diagnosticados con mordida abierta anterior (Fig.8). En estos pacientes, hubo una apertura bucal restringida y una mayor tasa de órganos dentarios no erupcionados, folículos hiperplásicos y defectos condilares.²⁸

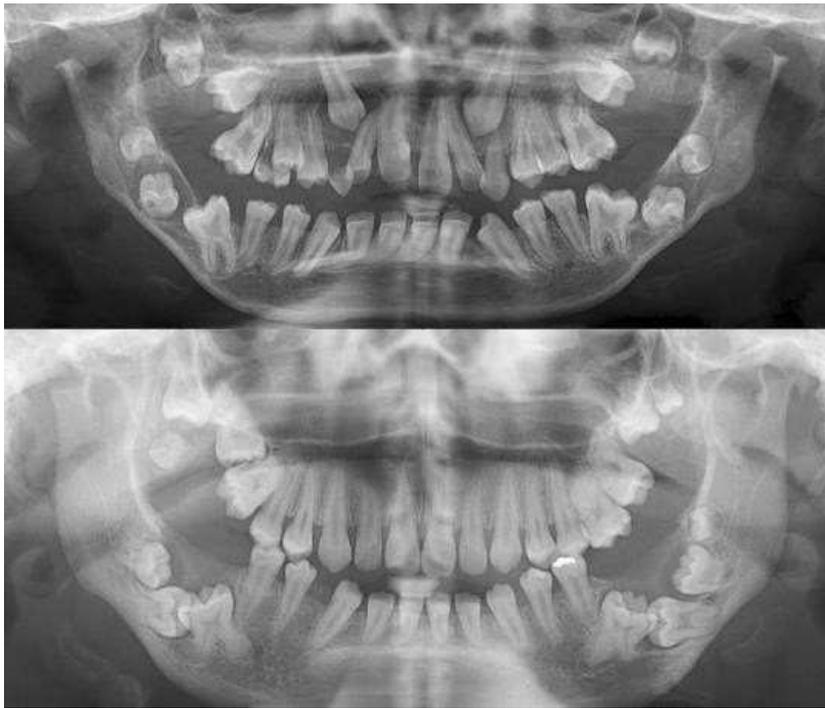


Fig.7 Radiografías panorámicas de pacientes con MPS tipo VI de 10 y 14 años.²⁸



Fig.8 Fotografía intraoral de pacientes con MPS VI, de 6 y 14 años de edad, con mordida abierta anterior.²⁸

Un estudio realizado por estudiantes de Odontopediatría en la Universidad Federal de Río de Janeiro mediante diagnóstico clínico y de imagenología en tercera dimensión (3D) por medio de una tomografía computarizada (TC); investigaron a 2 pacientes varones con diagnóstico de MPS II, evaluando clínicamente los tejidos periodontales y periorales así como la oclusión. Mediante la tomografía computarizada para realizar el análisis comparativo se realizó una superposición mandibular entre las TC de los pacientes diagnosticados con MPS y una TC de un paciente sano, en donde se obtuvieron los siguientes resultados: en cuanto a manifestaciones orales: macroglosia, mordida abierta anterior y posterior,

diastemas generalizados y ausencia de caries. Paciente 1 mostró cálculo dental y sangrado en el margen gingival. El paciente 2 mostró sangrado en el margen gingival, ausencia clínica del incisivo central izquierdo superior permanente debido a un traumatismo, y los segundos molares mandibulares permanentes izquierdo y derecho impactados. Los pacientes presentaron las siguientes manifestaciones orales: macroglosia, mordida abierta total y diastemas generalizados, y ausencia de caries. Paciente 1 mostró cálculo dental y sangrado en el margen gingival. El paciente 2 mostró sangrado en el margen gingival, falta un incisivo central izquierdo superior permanente debido a un traumatismo, y los segundos molares mandibulares permanentes izquierdo y derecho impactados (Fig.9). El presente estudio justifica la aplicación de una TC ya que no se habían reportado casos en donde se muestren imágenes en 3D para pacientes con MPS, lo que ha permitido identificación de cambios esqueléticos y dentales que no se pudieron identificar con el estándar Radiografías bidimensionales.²⁹

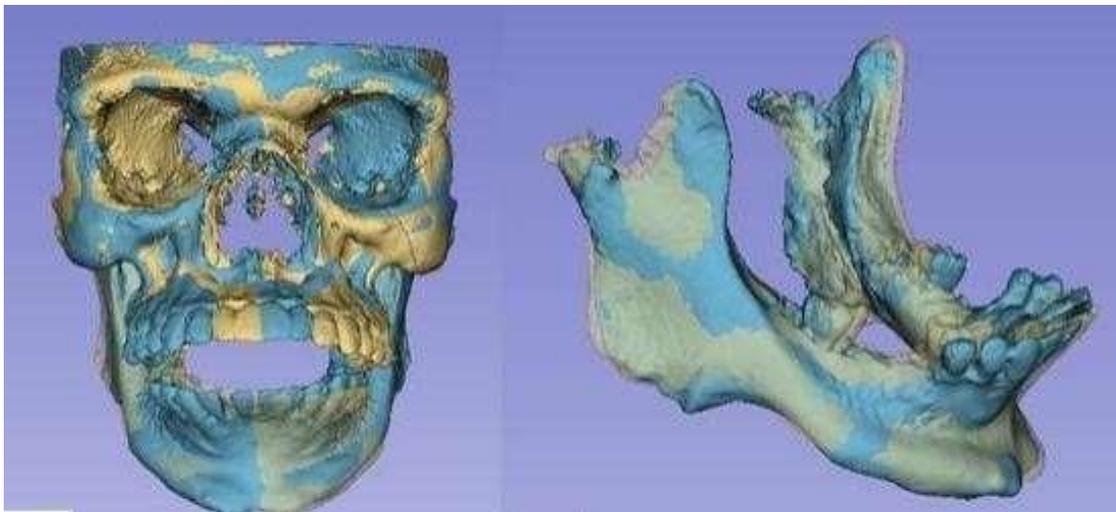


Fig.9 Tomografía computarizada de paciente con MPS II.²⁹

Mediante un estudio transversal realizado en doce participantes con mucopolisacaridosis seguidos en la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Centro Hospitalario S. João y doce participantes sanos seguidos en la Facultad de Medicina Dental de la Universidad de Oporto. La evaluación clínica oral se realizó mediante un examen completo extraoral e intraoral para evaluar la presencia de patologías orales, índice gingival y estado de oclusión. Se registró el número total de dientes cariados, perdidos y restaurados primarios y permanentes (CPOD). Los pacientes con MPS y los controles presentaron una edad similar (16.5 ± 7.5 vs. 14.4

± 6.3 años de edad, $p = 0,506$) y distribución por sexo (50% hombres para MPS y 67% hombres para controles, $p = 0,637$). El grupo MPS incluyó un paciente con MPS I, un paciente con MPS II, uno con MPS IIIC, uno con MPS IV y ocho pacientes con MPS VI. Se obtuvieron los siguientes resultados: En comparación con el grupo control, los pacientes con MPS presentaron una mayor prevalencia de hipoplasia, una mayor prevalencia de erupción dental tardía y macroglosia, entre otras anomalías, concluyendo que la acumulación de mucopolisacáridos afecta el sistema estomatognático, provocando cambios en la salud oral y en la dentición de pacientes con esta enfermedad. El alcance de las afecciones orales depende de la gravedad de la enfermedad y del estado general de salud del paciente, y esto, a su vez, tendrá un impacto en el cuidado bucal.³⁰

En Tailandia se realiza la evaluación de 17 pacientes con MPS VI de los cuales a todos se les realiza exploración clínica y solo a 14 se les solicita la toma de radiografía panorámica. Obteniendo los siguientes resultados:³¹

- Códilos hipoplásticos: Se ha informado en el 71% de pacientes con varios tipos de MPS, principalmente en MPS I y VI. Estas observaciones, sugieren que el almacenamiento masivo de sulfato de dermatán no degradado o parcialmente degradado podría desempeñar un papel importante en el desarrollo del cóndilo mandibular.³¹

- Malposición de dientes no erupcionados y grandes folículos dentales: Noventa y tres por ciento (13/14) y 92% (12/13) de nuestros pacientes con MPS VI tenían dientes no erupcionados y folículos dentales grandes, respectivamente.³¹

- Mordida abierta anterior Ochenta y siete por ciento (13/15) de nuestros pacientes tenían mordida abierta anterior. La incidencia muy alta de mordida abierta anterior observada en el presente estudio de pacientes con MPS VI nos lleva a reafirmar la hipótesis de que el almacenamiento masivo de sulfato de dermatán y 4-sulfato de condroitina es la causa predisponente de esta característica. Llegando a ésta conclusión debido a que dos de los pacientes del estudio que comenzaron el tratamiento enzimático a una edad temprana (antes de los 3 años) no desarrollaron mordida abierta anterior (Fig.10).³¹

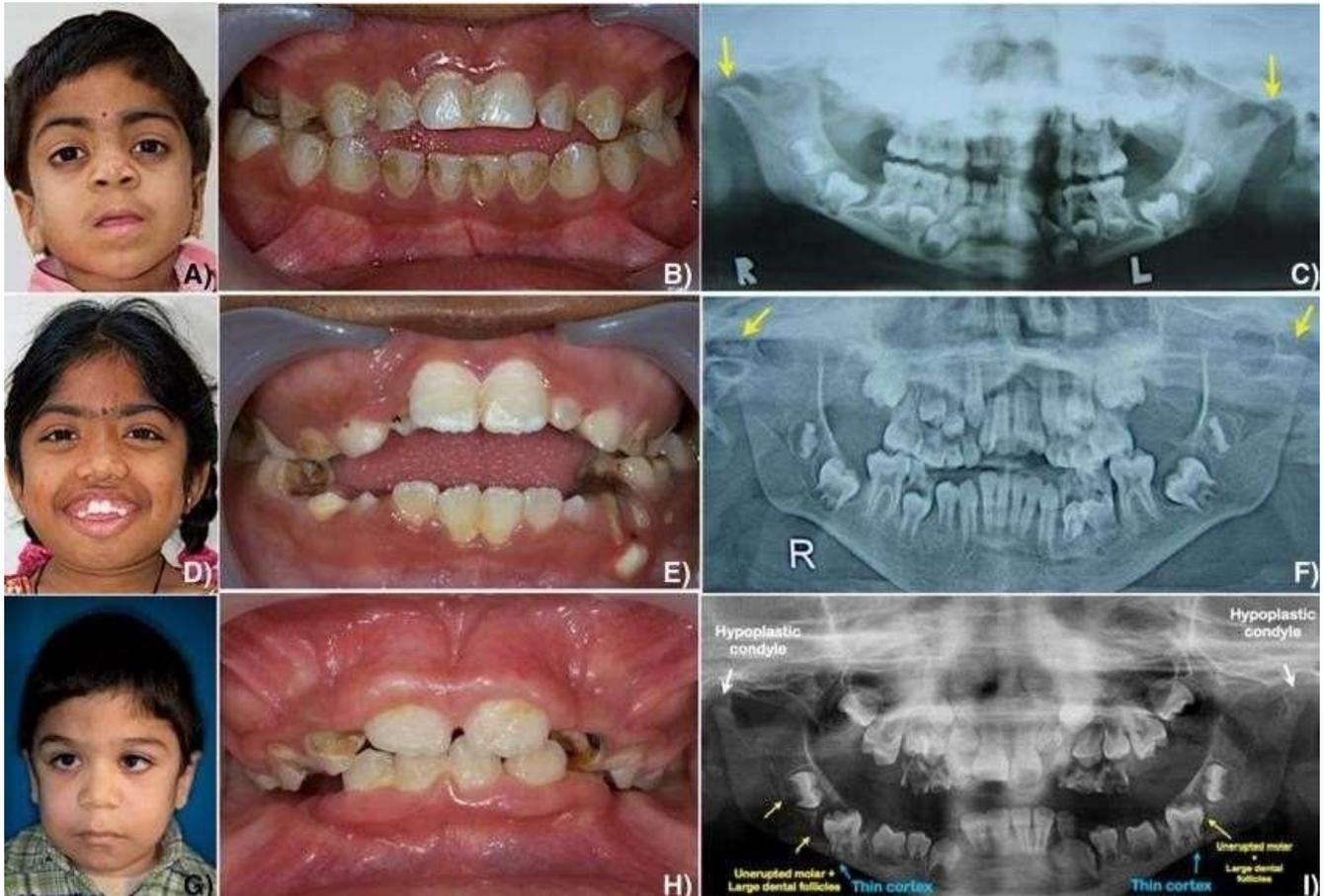


Fig.10. Rasgos faciales, mordida abierta anterior y radiografías panorámicas de los pacientes en estudio, en donde se observa la hipoplasia condilar.³¹

En un estudio realizado por Alba Milena Gómez Ruíz en el hospital Universitario San José de Popayan se encontró que las personas con MPS VI se caracterizan extraoralmente por presentar asimetría facial de tercios y quintos de la cara. El índice facial de mayor prevalencia fue europrosopo (50%), y el índice cefálico tipo braquicéfalo (100%). Adicionalmente, se identificó un perfil convexo (100%), hipertelorismo, exoftalmia solo en el 25 % de los pacientes, puente nasal deprimido (100%), base nasal ancha (62,5%), boca grande (50%), proquelia de labios superior en un 75% e inferior en un 100%, hipertonía de bola de mentón en un 87,5%, desarrollo de hemicara con predominio de lado derecho en un 62,5%. Intraoralmente, se evidencia que el 100% de los pacientes presentan agrandamiento gingival asociado al acúmulo de mucopolisacáridos en maxilar superior. En el 100% de los trazos cefalométricos la presencia de exostosis de la sínfisis del mentón, cabeza de cóndilo con alteraciones morfológicas y /o ausente y

silla turca en forma de J.³²

Intraoralmente se presenta macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte. Los dientes suelen ser cortos y anchos, deformes, mal formados, en forma de clavija, anormal, mal calcificada e hipoplásicos. En los tejidos blandos se presenta paladar alto o hundido, ampliación del proceso alveolar, hiperplasia gingival y dientes supernumerarios, los cuales oscilan entre 0,2 y 0,8% en dentición primaria y entre 0,5 y 5,3% en dentición permanente. Los ligamentos periodontales tienen como mordaza principal el dermatán sulfato con respecto a su desarrollo y tienen como papel importante la adhesión periodontal para el cemento óseo y la raíz alveolar. Esto podría considerarse responsable de la adhesión de la posición de los molares permanentes ubicados en el borde inferior de la mandíbula. Se presenta descompresión de maxilar y mandibular con espacios gingivales agrandados, adelgazamiento del hueso cortical en la región molar bimaxilar, folículos como quistes dentígeros. También hay desplazamiento de estructuras anatómicas, lo cual podría generar desplazamientos de molares hacia el seno maxilar mientras que los molares inferiores se desplazarían hacia la base de la mandíbula, Malposiciones dentales y retardo en la erupción dental, especialmente en molares: esto puede ser causado por acumulación de dermatán sulfato (DS) en los ligamentos periodontales.³²

Dilataciones óseas generalizadas, espacios medulares amplios, adelgazamiento cortical y borramiento de estructuras anatómicas tales como el seno maxilar, aplanamiento del cóndilo (es un hallazgo común entre las personas de mayor edad, pero su observación en individuos jóvenes con MPS VI sugiere que la enfermedad puede promover esta condición como consecuencia de la afectación ósea y la acumulación de mucopolisacáridos durante el desarrollo de la ATM).³²

Todo esto apoyado en el examen clínico, fotografías intraorales, extraorales, radiografías panorámicas y laterales, las cuales encaminaron a los hallazgos clínicos y radiográficos.³²

El inicio clínico y la tasa de progresión de la enfermedad son variables, la producción de un espectro de manifestaciones clínicas craneofaciales consisten en facies gruesas, alta frente prominente, crestas marcadas supra-orbital, y la córnea nublado. Raramente se han reportado manifestaciones orales de los pacientes

afectados con MPS VI. Estos incluyen labios gruesos, mordida abierta posterior, paladar ojival, mordida abierta anterior, macroglosia, la ampliación del proceso alveolar, hiperplasia gingival, grandes folículos dentales, taurodontismo, raíces largas, frenillo anormal, anodoncia, dientes supernumerarios y microdoncia; en un porcentaje de:

- Cóndilos hipoplásicos (93,3%)
- Malposición dental en órganos dentarios no erupcionados (92,9%)
- Grandes folículos dentales (92,3%)
- Mordida abierta anterior (86,7%) son los hallazgos más comunes orales³²

El Departamento de Genética, Instituto Fernandes Figueira, Brasil en 2018. Describió las características orales y craneofaciales de un niño de 7 años, diagnosticado en el útero con MPS II, que fue tratado con trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) a los 70 días de vida extra uterina al cual se le dio seguimiento durante 7 años, en el paciente se evaluaron las manifestaciones orales y cráneo faciales en donde se encontraron los siguientes hallazgos clínicos orales: macroglosia, mordida cruzada posterior, apiñamiento, caninos puntiagudos, erupción dental tardía, dientes primarios retenidos e hipoplasia del esmalte. El examen imagenológico mostró: erupción de retención, dientes primarios posteriores con raíces cortas, ausencia de algunos órganos dentarios permanentes (Fig.11 y 12 y 13). Este paciente mostró la importancia del diagnóstico precoz y la terapia HSCT para atenuar las manifestaciones clínicas y radiográficas orales y craneofaciales del paciente con MPS II. Se decide ingresar el presente artículo, ya que a pesar de ser el reporte de un caso único se demuestra que el diagnóstico oportuno y el manejo integral de los pacientes con MPS puede ayudar a disminuir y atenuar las manifestaciones clínicas y estomatológicas de estos pacientes.³³



Fig. 11 y 12. Fotografías extraorales e intraorales en donde se observan las manifestaciones orales.³³

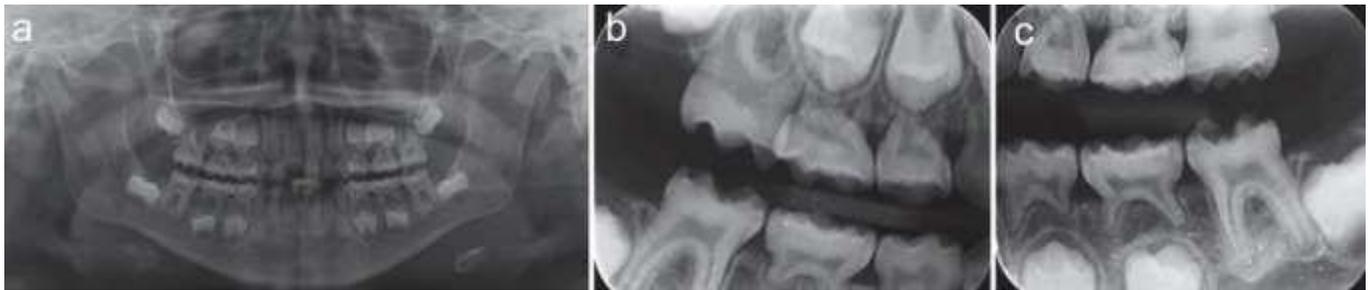


Fig. 13. a) Ortopantomografía, b) y c) Radiografías de aleta de mordida.³³

En la universidad de San Luis Potosí se realiza la rehabilitación bucodental de una paciente con MPS IV cuyo objetivo es describir las características sistémicas y orofaciales más representativas, los procedimientos de diagnóstico y el tratamiento dental proporcionados a una paciente pediátrica de 6 años y 6 meses. Enfocados a la presente investigación nos basaremos en las manifestaciones estomatológicas, los hallazgos incluyeron una dentición mixta parcialmente completa con varias caries o cavidades profundas en todos los molares primarios, arcadas ovoides, mordida cruzada anterior, mordida abierta leve, macroglosia y deglución atípica; los tejidos blandos eran normales, con presencia de gingivitis moderada generalizada, frenillo labial alto. A pesar de tratarse de la rehabilitación bucodental de la paciente,

se decide incluir el artículo al estudio debido a la especificación en las manifestaciones estomatológicas en MPS IV.³⁴

Por medio de un estudio retrospectivo, en Alemania se realiza la investigación en donde se resaltan las diferencias en la morfología maxilomandibular entre pacientes con mucopolisacaridosis I, II, III, IV y VI por medio de una resonancia magnética. Las dimensiones maxilares no fueron estadísticamente diferentes entre los tipos de MPS, se observó que la mandíbula de los pacientes con MPS I son más pequeñas en altura y longitud en comparación con las de MPS II, MPS III y pacientes de control. Esto se asoció con una reabsorción severa de los cóndilos mandibulares en MPS I. Es importante destacar que el artículo menciona que estas anomalías no mejoran con Terapia de remplazo enzimático y, por lo tanto, pueden causar problemas estéticos y funcionales también en individuos con MPS I trasplantados con éxito. Los individuos con MPS I tienen una mandíbula más pequeña en comparación con los individuos con control, MPS II y MPS III debido a la degeneración condilar progresiva. El presente artículo nos resalta que el conocer las manifestaciones óseas en los diversos tipos de MPS nos puede ayudar a realizar un diagnóstico oportuno y por lo tanto un tratamiento eficaz.³⁵

6. DISCUSIÓN

Con la información recopilada se comprueba que las manifestaciones estomatológicas en pacientes con Mucopolisacaridosis son evidentes a la exploración clínica y el apoyo principalmente de una radiografía panorámica, por lo cual son importantes las valoraciones multidisciplinarias para de ésta manera contribuir a que cada uno de los pacientes con el diagnóstico de los diferentes tipos de mucopolisacaridosis sean abordados de manera oportuna lo cual ayudará a la mejora en la calidad de vida.

7. CONCLUSIÓN

Existen limitaciones en cuanto a evidencias a nivel nacional sobre las manifestaciones estomatológicas de los pacientes diagnosticados con los diferentes tipos de MPS; en la anterior revisión bibliográfica realizada se resaltan aquellos habitantes de las diferentes regiones de Brasil, cabe destacar que aún con ésta limitante el objetivo de recopilar todas aquellas manifestaciones bucodentales en pacientes con los diversos tipos de

MPS se logró, resaltando que en todos y cada uno de los estudios se realizó una revisión clínica minuciosa apoyados cada uno de una radiografía panorámica. Por lo anterior podemos concluir que las manifestaciones estomatológicas y su desarrollo encaminado a la evolución del diagnóstico de base son de vital importancia para el abordaje oportuno a nivel nacional tomando como base el registro clínico y radiográfico.

8. ASPECTOS ÉTICOS

Para cumplir con los principios éticos en materia de investigación, el estudio se llevará a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial donde se estipulan recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédicas en personas, y otros documentos como Buenas Prácticas Clínicas de la Comisión Nacional de Bioética, se salvaguardaron los principios básicos de ética y se mantuvo el anonimato de los sujetos de investigación.

Ley general de Salud, Buenas prácticas clínicas, Norma oficial mexicana

9. BIBLIOGRAFÍA:

1. Muench A. Mucopolisacaridosis: Experiencia en el instituto nacional de pediatría [Posgrado]. Universidad Autónoma de México. 2005
2. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(1):389.
3. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227-240.
4. Feillet F., Wiedemann A., Jeannesson E., Jaussaud R., Journeau P. Mucopolisacaridosis. *EMC – Pediatría*. 2016; 51(3):1-13.
5. Zharmakhanova G, Syrlybayeva L, Nurbaulina E, Batyrova T, Baikadamova L. [Molecular Genetic Aspects of the Development of the Mucopolysaccharidoses (Review)]. *Georgian medical news* [Internet]. 2019 Oct [cited 2020 Jul 28];(295):152–9. Available from: <https://www.proxydgb.buap.mx:2057/login.aspx?direct=true&db=mdc&AN=31804219&lang=es&site=eds-live>
6. Kobayashi H. Recent trends in mucopolysaccharidosis research. *J Hum Genet*. 2019;64(2):127-137.
7. C. Colón, J.V. Álvarez, M.L. Couce. Proyecto FIND. Resultados del primer año de trabajo en la detección precoz de las mucopolisacaridosis. *Acta Pediatr Esp*. 2015; 73(10): 265-267.
8. J.L.Suarez-Guerrero et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016; 87(4): 295-304.
9. M. del Toro Riera, Guía para el manejo de las MPS. 2da Ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2015.
10. A. Zanetti, F. D'Avanzo, L. Rigon, A. Rampazzo, D. Concolino, R. Barone, N. Volpi, L. Santoro, S. Lualdi, F. Bertola, M. Scarpa, R. Tomanin. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *European Journal of Pediatrics* (2019) 178:739–753.
11. M. Peńtek et al. Social/economic costs and health-related quality of life of mucopolysaccharidosis patients. *Eur J Health Econ* (2016) 17 (Supl. 1).
12. H. Noh and J. I. Lee. Treatment of mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2014, 39, 215–224.

13. Huma C. et al. Clinical spectrum of mucopolysaccharidosis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2017, Vol. 27 (2):80-83.
14. Simonaro et al. Implications for the Mucopolysaccharidoses and Other Connective Tissue Diseases. *Glycosaminoglycan Pathobiology. The American Journal of Pathology* 2008, Vol. 172 (1).
15. Del Longo et al. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Italian Journal of Pediatrics* 2018, Vol. 44(2):125
16. Muenzer et al. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009(123):19.
17. Bradley et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genetics in Medicine* 2017, Vol. 19 (11).
18. Amartino H. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):175-181
19. Muenzer et al. Phase I/II study of intrathecal idursulfase in MPS II. *Genetics in Medicine* 2016, Vol. 18(1).
20. Jakobkiewicz J., Gabig-Ciminska M., Kloska A., Malinowska M., Piotrowska E., Banecka-Majkutewicz Z., Banecki B., Wegrzyn A., Wegrzyn G. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III.
21. S. Khan, et al., Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans, *Mol. Genet. Metab.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.007>
22. Brunelli MJ, Atallah ÁN, da Silva EMK. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.
23. E Ballıkaya, et al. Mucopolysaccharidoses and Oral Health. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2018; 60: 400-406.
24. Deps, TD, França, EC, Valadares, ER et al. Salud oral de individuos brasileños con mucopolisaccaridosis. *Eur Arch Paediatr Dent* (2020). <https://doi.org/10.1007/s40368-020-00508-y>
25. Sarmiento DJS, Araújo TK, Mesquita GQTB, Diniz DN, Alvesreis FR, Medeiros PFV, Santos MTBRD, Godoy GP. Relación entre las características

- oclusales y la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con mucopolisacaridosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 76: 785–92.
26. Molly Stapleton, Francyne Kubaski, Robert W. Mason, Hiromasa Yabe, Yasuyuki Suzuki, Kenji E. Orii, Tadao Orii & Shunji Tomatsu. Presentation and treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome), Vol. 5 (4), 295-307.
27. Ribeiro EM, Fonteles CS, Freitas AB, da Silva Alves KS, Monteiro AJ, da Silva CA. A clinical multicenter study of orofacial features in 26 brazilian patients with different types of mucopolysaccharidosis. *Cleft Palate Craniofac J.* 2015;52(3):352-358.
28. de Almeida-Barros RQ, de Medeiros PFV, de Almeida Azevedo MQ, et al. Evaluation of oral manifestations of patients with mucopolysaccharidosis IV and VI: clinical and imaging study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(1):201-208.
29. Rafaela de Oliveira Torres, Andréa Vaz Braga Pintor, Fábio Ribeiro Guedes, Lucia Helena Soares Cevidanes, Liana Bastos Freitas-Fernandes, Antônio Carlos de Oliveira Ruellas, Ivete Pomarico Ribeiro de Souza, 3D dental and craniofacial manifestations in patients with late diagnosis of mucopolysaccharidosis type II: report of 2 cases, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.03.016>.
30. Ponciano S, Sampaio-Maia B, Areias C. Oral manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *MedicalExpress* (São Paulo, online). 2017Oct;4(5)
31. Kantaputra PN, Kayserili H, Güven Y, Kantaputra W, Balci MC, Tanpaiboon P, et al. Oral manifestations of 17 patients affected with mucopolysaccharidosis type VI. *Journal Of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Nov 19];37(2):263–268.
32. A. Gómez, Características clínicas y cefalométricas en personas con Mucopolisacaridosis tipo VI. *Hospital Universitario San José de Popayán.* 2017. pp 22-96.
33. Torres RO, Pintor AVB, Guedes FR, et al. Oral and craniofacial manifestations in a Hunter syndrome patient with hematopoietic stem cell transplantation: A case report. *Spec Care Dentist.* 2018;38(1):51-54.

34. Gómez-González A, Rosales-Berber MÁ, De Ávila-Rojas P, Pozos-Guillén A, Garrocho-Rangel A. Pediatric Dental Management of an Uncommon Case of Mucopolysaccharidosis Type IV A (Morquio A Syndrome): A Case Report of a Three-Year Follow-Up. *Case Rep Dent.* 2020;2020:2565486. Published 2020 Jan 22.
35. Koehne T, Köhn A, Friedrich RE, et al. Differences in maxillomandibular morphology among patients with mucopolysaccharidoses I, II, III, IV and VI: a retrospective MRI study. *Clin Oral Investig.* 2018;22(3):1541-1549.
36. Gómez A.: *Experiencia en el instituto nacional de pediatría [Posgrado].* Universidad Autónoma de México. 2005

