

Revisión

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1

Zoilo Morel Ayala

Servicio de Reumatología. Hospital Central del IPS, Asunción, Paraguay
Cátedra de Pediatría. FCM-UNA. Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

16/03/17

Fecha de aprobación

10/04/17

Palabras claves

Mucopolisacaridosis
tipo 1, Reumatología,
músculo-esqueléticas,
osteo-articulares, pGALS

Las mucopolisacaridoses (MPS) comprenden un grupo de trastornos caracterizados por la acumulación lisosomal progresiva de glicosaminoglicanos (GAG). La MPS tipo I es una enfermedad compleja y progresiva que afecta a múltiples órganos, con elevado número de mutaciones. En los pacientes con MPS I el fenotipo varía desde el síndrome de Hurler, la manifestación más grave, el tipo intermedio menos grave de Hurler-Scheie y la enfermedad de Scheie atenuada. Las alteraciones musculo-esqueléticas más frecuentes comprenden contracturas articulares, disostosis multiplex, síndrome del túnel carpiano, afección de la columna, entre otros. pGALS (de las siglas en inglés: pediátrico, marcha, brazos, piernas y columna vertebral) es una herramienta de evaluación útil para detectar anomalías de las articulaciones en los niños, identificando así las sospechas de MPS, para el diagnóstico y tratamiento precoces.

MUSCULOSQUELETIC MANIFESTATIONS OF MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE 1

ABSTRACT

Keywords

Mucopolysaccharidosis
type 1, Rheumatology,
musculoskeletal, osteo-
articular, pGALS

Mucopolysaccharidoses (MPS) comprise a group of disorders characterized by progressive lysosomal accumulation of glycosaminoglycans (GAG). Type I MPS is a complex and progressive disease that affects multiple organs, with a high number of mutations. In patients with MPS I the phenotype varies from Hurler syndrome, the most severe disease, the intermediate type of Hurler-Scheie and attenuated Scheie's disease. The most frequent musculoskeletal disorders include articular contractures, multiplex dysostosis, carpal tunnel syndrome, spinal affection, and others. pGALS (pediatric, gait, arms, legs, and spine) is a useful assessment tool to detect joint anomalies in children, identifying MPS suspicions for early diagnosis and treatment.

Autor para
correspondencia

Correo electrónico:
zoiloma@hotmail.com
(Z. Morel)

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridoses (MPS) comprenden un grupo de trastornos caracterizados por una acumulación lisosomal progresiva de glicosaminoglicanos (GAG). Los siete tipos principales de MPS se clasifican en función de la deficiencia enzimática específica presente, las principales manifestaciones clínicas o ambos¹.

Las características clínicas y la gravedad de los síntomas varían ampliamente entre los siete tipos principales de MPS y dentro de ellos; Sin embargo, la afectación musculo-esquelética es una característica común en todos los tipos².

A principios del curso de la enfermedad y en aquellos con formas más leves de la enfermedad, los pacientes con MPS pueden buscar atención médica debido a molestias musculoesqueléticas. Sus síntomas y signos pueden confundirse con otras enfermedades. Los retrasos en el diagnóstico de MPS son comunes y muchos niños y adultos jóvenes sufren durante años sin el diagnóstico adecuado³⁻⁵.

Las anomalías musculoesqueléticas (incluyendo músculos, huesos y articulaciones) van desde contracturas articulares hasta deformidad de las extremidades y la columna vertebral⁶.

La MPS tipo I es una enfermedad compleja y progresiva que afecta a múltiples órganos. Por defecto genético heredado en forma recesiva, existe una actividad deficiente de α -L-iduronidasa, una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de residuos α -L-idurónicos terminales de sulfato de dermatán y sulfato de heparán. Como consecuencia, el metabolismo de estos GAG se altera y se acumulan en los compartimentos lisosómicos de las células en todo el cuerpo, comprometiendo así la función celular y de los órganos⁷.

Existe un elevado número de mutaciones diferentes que se encuentran en los pacientes con MPS I. La Base de Datos de Mutaciones en Humanos (Human Gene Mutation Database [HGMD]) recoge 110 mutaciones en la α -L-iduronidasa asociadas a la MPS I⁸. Las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo no son directas. En los pacientes con MPS I el fenotipo varía desde el síndrome de Hurler, la manifestación más grave del defecto genético que se describió por primera vez en 1912⁹, al tipo intermediario menos grave de Hurler-Scheie y la enfermedad de Scheie atenuada comparativamente "leve".

MANIFESTACIONES CLÍNICAS OSTEO-ARTRO-MUSCULARES Y COMPLICACIONES

Los pacientes con el tipo de MPS I tipo Hurler se caracterizan por un dismorfismo facial "tipo gárgola", con un puente nasal plano, labios gruesos, lengua agrandada, retraso significativo en el desarrollo y retraso mental a una edad temprana. Padecen de hepatoesplenomegalia, insuficiencia respiratoria, cardiopatía valvular, otitis media recurrente, opacificación corneal, disostosis múltiple y rigidez articular y contracturas, y este fenotipo produce una muerte temprana en la primera década¹⁻³.

Con la forma atenuada de MPS I tipo Scheie, los pacientes no muestran las características faciales gruesas

características del síndrome de Hurler. Por lo general tienen una inteligencia normal y sobreviven hasta la edad adulta, aunque con una morbilidad considerable relacionada con la enfermedad. Los síntomas musculoesqueléticos (rigidez / contracturas, deformidades articulares, disostosis múltiple, síndrome del túnel carpiano, etc.), la opacificación corneal y la enfermedad valvular cardíaca son síntomas característicos pero menos prominentes de este fenotipo, que fue descrita por primera vez por el oftalmólogo estadounidense Scheie. Estos signos y síntomas generalmente ocurren más tarde y progresan más lentamente que en la enfermedad de tipo Hurler^{1-3,10}.

Se citan entre las manifestaciones osteo-artro-musculares de los pacientes con MPS I a: disostosis múltiple, síndrome del túnel carpiano, contracturas articulares, particularmente en manos y hombros, cifosis, genu valgo, displasia creneal y de caderas, deformidades vertebrales y de metacarpo¹¹⁻¹⁴. La disostosis múltiple es común a todas las MPS y se caracteriza por la presencia de múltiples alteraciones en el esqueleto axial y periférico. La presencia de un síndrome del túnel del carpo en la infancia es muy poco frecuente y, en ausencia de un traumatismo previo, debe hacernos pensar en una MPS. Generalmente es asintomático y da lugar a una disminución de la funcionalidad y a la deformidad de la mano^{13,15-16}.

En la columna los pacientes presentan alteración en el desarrollo de la porción anterosuperior de los cuerpos vertebrales con cifosis (típica gibba). Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto oval con disminución de la altura. Se observa también subluxación vertebral y cifoescoliosis. Es frecuente la coxa valga con dislocación de la cadera y displasia de la cabeza femoral. (Figura 1).

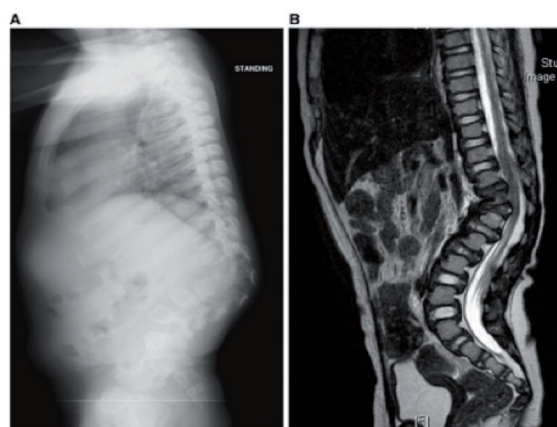


Figura 1 Cifosis toracolombar en una niña de 8 años con MPS I (Hurler). (A) La radiografía lateral muestra una cuña anterior con retrolistesis en las vértebras de vértice y (B) En MRI se observa hernia anterior de los discos intervertebrales en la unión toracolombar¹⁷.



Figura 2 Deformidades de ambas cabezas femorales, parecidas a la Enfermedad de Perthes, más prominente en el lado izquierdo²⁰.

En 1982, Paterson et al¹⁸, Reportaron dos casos de adolescentes con "Perthes like" en la cabeza femoral, observando similitudes entre MPS VI y displasia espondiloepifisaria. En 1991, Tønnesen et al¹⁹, diagnosticaron un hombre de 33 años con MPS VI que se había presentado inicialmente con dolor bilateral de cadera, limitación a los movimientos de la cadera, con cojera y fragmentación de la cabeza femoral. (Figura 2)

En huesos largos, se aprecia expansión diafisaria y metafisaria con retardo en la osificación epifisaria. En las clavículas, se observa ensanchamiento de la parte anterior de la cortical y la porción medial de la clavícula. En las manos se aprecia osteopenia, hipoplasia del carpo y deformidad de la porción anterior del cúbito y del radio, las falanges proximales y medias son anchas y están acortadas, y las falanges terminales y los huesos del carpo son hipoplásicos. En tendones, en ligamentos y en la cápsula articular, el depósito de mucopolisacáridos ocasiona contracturas articulares simétricas en hombros, codos, manos, caderas y rodi-

-llas, con dolor articular y limitación funcional progresiva. Los pacientes desarrollan rigidez articular con contracturas articulares progresivas con dolor. Estas contracturas articulares y la disostosis múltiple, dan lugar a la típica mano en garra de estos pacientes. (Figura 3).

Es frecuente la atrofia muscular. Especialmente son muy frecuentes la atrofia de la eminencia tenar y la pérdida de fuerza^{15,22-24}.

En la serie de Vijay y Wraith¹¹, los síntomas de presentación más comunes en la MPS I (H-S) fueron los siguientes: rigidez articular (40 %), opacidad corneal (13 %), síntomas ORL recurrentes (27 %) y hernias umbilicales (27 %). En la serie de Cimaz et al.²⁵, de 13 pacientes con MPS I, todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década, si bien hubo un retraso en el diagnóstico de entre 4 y 54 años. El síntoma más habitual fue la rigidez y/o la contractura en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron el síndrome del túnel carpiano, los dedos en gatillo, la cifosis, el genu valgo y la disostosis múltiple. En la serie de Cleary et al²⁶, la cifosis toracolumbar fue el hallazgo de presentación en un 41 % de los pacientes con MPS I.

Se sugiere descartar una MPS I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros datos de la enfermedad, y ante la presencia de una gibba toracolumbar no filiada en un lactante, más aún si presenta vértebras ovoideas o con amputación anterosuperior en la radiografía lateral de columna.

En un informe actualizado del registro de MPS I, en 987 pacientes se encontraron los siguientes resultados: La mayoría de los pacientes eran de Europa (45,5 %), seguida de América del Norte (34,8 %), América Latina (17,3 %) y Asia-Pacífico (2,4 %). La distribución de



Figura 3 Contracciones en flexión de los dedos en Síndrome de Hurler-Scheie^{2,21}.

los fenotipos fue de 60,9 % para Hurler, 23,0 % para Hurler-Scheie, 12,9 % para Scheie y 3,2 % sin determinar. La edad mediana en el inicio de los síntomas de los síndromes de Hurler, Hurler-Scheie y Scheie fue de 6 meses, 1,5 años y 5,3 años, respectivamente; La mediana de edad al iniciar del tratamiento fue de 1,5 años, 8,0 años y 16,9 años, respectivamente. Rasgos faciales gruesos y opacidad de la córnea estaban entre los síntomas más comunes en los tres fenotipos.

En cuanto a anomalías músculo-esqueléticas, la cifosis / giba fue la única anomalía presente en la mayoría (70,0 %) de los pacientes con fenotipo Hurler, y se informó con mucha menos frecuencia en pacientes con Hurler-Scheie (33,5 %) y Scheie (21,3 %). Por el contrario, las contracturas articulares y el síndrome del túnel carpiano estaban presentes en la mayoría de los pacientes de Scheie (69,3 y 51,2 %, respectivamente), pero fueron menos frecuentes en los pacientes de Hurler-Scheie (57,3 y 27,8 %, respectivamente) y menos frecuentes en los pacientes de Hurler (37,9 % y 7,8 %, respectivamente)²⁷.

Bruni et al, realizaron una encuesta a 168 pacientes y 582 médicos para explorar los patrones de búsqueda de atención médica y la familiaridad de los médicos con síntomas de MPS I. Los pacientes con MPS I atenuado típicamente se presentan con articulaciones rígidas o hernia / abdomen abultado; y pacientes con enfermedad grave con respiración ruidosa / difícil, o hernia / abdomen abultado. Hubo un retraso medio desde el momento de la presentación de los síntomas hasta el diagnóstico, de 2,7 años para los pacientes con enfermedad atenuada, con una media de 5 médicos consultados antes de recibir un diagnóstico correcto. Entre los diagnósticos erróneos más comunes de esta encuesta se encuentran: artritis idiopática juvenil (AIJ), lupus, desórdenes metabólicos, entre otros²⁸.

Evaluación clínica

El pGALS (de las siglas en inglés: pediátrico, marcha, brazos, piernas y columna vertebral) es una herramienta de evaluación simple y rápida, validada en niños escolares para detectar anomalías de las articulaciones²⁹. pGALS se desarrolló originalmente como un enfoque básico para los no especialistas y adaptado a partir del examen original para pacientes adultos: de la marcha, brazos, piernas y columna vertebral (GALS)³⁰. pGALS se compone de tres preguntas sobre el dolor y la función, seguido de una serie de maniobras simples para evaluar todas las articulaciones principales para discernir normal de anormal (<http://www.arthritis-researchuk.org/health-professionals-and-students/video-resources/Pgals.aspx>). Se demuestra que pGALS

funciona bien para identificar las articulaciones anormales, como restricciones en las articulaciones de los miembros, Articulación Temporo-Mandibular (ATM), el cuello y la columna vertebral. Chan et al³¹, demostraron que pGALS funciona bien en niños con MPS tipo I atenuado. Esto es importante, ya que estos niños a menudo se presentan con rasgos osteo-artro-musculares sutiles y aislados, lo que resulta en un retraso significativo en el diagnóstico^{25,31}.

Con la progresión de la enfermedad, los pacientes afectados por MPS sufren de una amplia gama de complicaciones que suelen dar lugar a una morbilidad

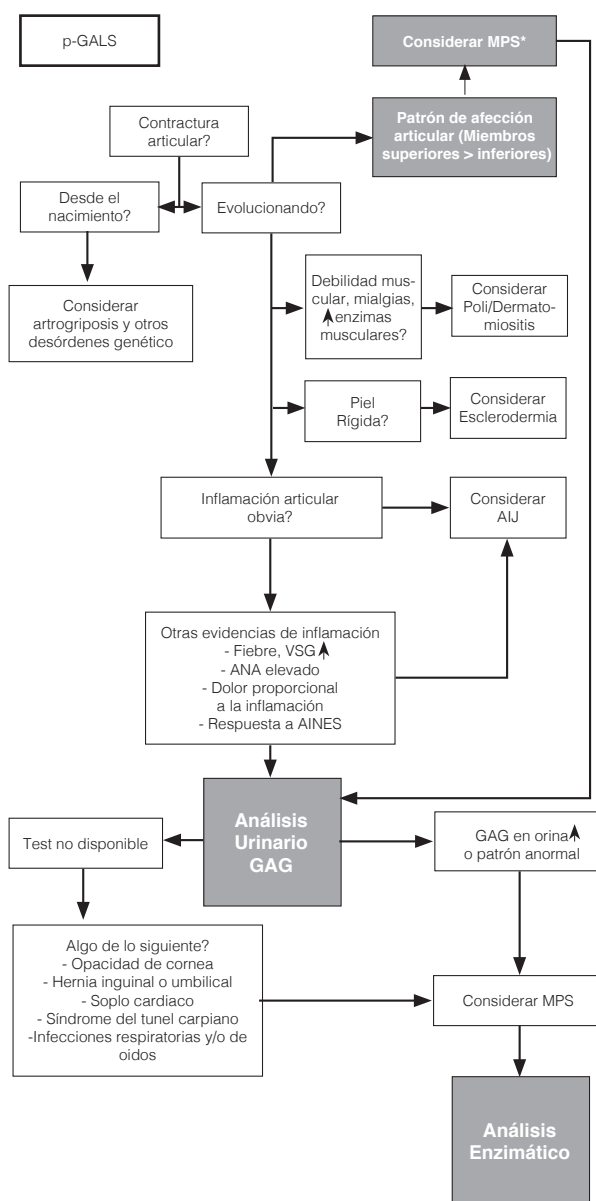


Figura 4 Algoritmo existente para la evaluación de contracturas articulares en niños. Adaptado de Cimaz et al^{4,31}.

significativa y reducción de la esperanza de vida. Por tanto, es cada vez más importante desarrollar estrategias para facilitar el diagnóstico precoz, por lo que Cimaz y cols presentan un enfoque algorítmico para la evaluación del niño con contracturas articulares utilizando p-GALS (Figura 4)⁴.

CONCLUSIÓN

Es importante hacer uso de guías para el manejo de pacientes en general, y en el caso de la MPS, siempre realizar un trabajo en equipo interdisciplinario, a fin de lograr un diagnóstico precoz y evitar así secuelas, además de disminuir gastos innecesarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Drelichman G, et al. Grupo de Trabajo Enfermedades poco frecuentes. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(4):361-68.
2. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(5):4-12.
3. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123: 19-29.
4. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009 Oct 23;7:18. doi: 10.1186/1546-0096-7-18.
5. Jadhav TM, Kornberg AJ, Peters H, Lee J, Ryan MM. Carpal Tunnel Syndrome in Pediatric Mucopolysaccharidoses. *JICNA* 2015;15:101. DOI: <http://dx.doi.org/10.17724/jicna.2015.101>
6. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37-47.
7. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child* 1995;72:263-7.
8. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Howells K, Philips AD, Thomas NS, et al. Human Gene Mutation Data base: 2003 update. *Hum Mutat* 2003;21(6):577-581.
9. Hurler G. Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelett system. *Z Kinderheilk* 1919;24:220.
10. Scheie H, Hambrick G, Barness L. A newly recognized forme fruste of Hurler's disease (gargoylism). *Am J Ophthalmol* 1962;53:753-69.
11. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow up of patients with attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005;94:872-877
12. Fisher RC, Horner RL, Wood WE. The hand in mucopolysaccharide disorders. *Clin Orthop Relat Res* 1974;104:191-199.
13. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:576-82.
14. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Jt Surg Br* 1996;78:938-945.
15. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* 2007;16:335-341.
16. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg*. 2003;69:387-395.
17. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011 Dec;50 Suppl 5:v26-33.
18. Paterson DE, Harper G, Weston HJ, Mattingley J. Maroteaux Lamy syndrome, mild form-MPS vi B. *Br J Radiol* 1982;55:805-812.
19. Tønnesen T, Gregersen HN, Guttler F. Normal MPS excretion, but dermatan sulphaturia, combined with a mild Maroteaux Lamy phenotype. *J Med Genet* 1991;28:499-501.
20. Melikoglu MA, Kocabas H, Sezer I, Cay HF, Cassidy AG, Balci N. Legg-Perthes disease-like joint involvement and diagnosis delay in Scheie syndrome: a case report. *Clin Rheumatol* 2007;26(11):1937-1939.
21. Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Dec;50 Suppl 5:v19-25.
22. Clarke L, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123:229-240.
23. Dumas HM, Fragala MA, Haley SM, Skrinar AM, Wraith JE, Cox GF. Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study. *Pediatr Rehabil* 2004;7:125-131.
24. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijk M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inher Metab Dis* 2001;34(5):1029-37.
25. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, Guffon N. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:196-202.
26. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr*. 1995;84:337-9.
27. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry [published online March 27, 2014]. *Genet Med*. doi:10.1038/gim.2014.25.
28. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016 Sep;8:67-73.
29. Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, Myers A. Musculoskeletal screening examination (pGALS) for school-age children based on the adult GALS screen. *Arthritis Rheum* 2006;55:709-16.
30. Doherty M, Dacre J, Dieppe P, Snaith M. The 'GALS' locomotor screen. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1165-69.
31. Chan MO, Sen ES, Hardy E, Hensman P, Wraith E, Jones S, et al. Assessment of musculoskeletal abnormalities in children with mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatric Rheumatology* 2014;12:32.