



# UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

COORDINACIÓN GENERAL ACADÉMICA

Coordinación de Bibliotecas

Biblioteca Digital

La presente tesis es publicada a texto completo en virtud de que el autor ha dado su autorización por escrito para la incorporación del documento a la Biblioteca Digital y al Repositorio Institucional de la Universidad de Guadalajara, esto sin sufrir menoscabo sobre sus derechos como autor de la obra y los usos que posteriormente quiera darle a la misma.

**UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA**  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

---

**ESPECIALIDAD EN ODONTOPEDIATRÍA**



**TRABAJO DE TITULACIÓN PARA ESPECIALIDAD**

***DESCRIPCIÓN DE MANIFESTACIONES  
OROFACIALES EN PACIENTES CON  
MUCOPOLISACARIDOSIS I, II y IV.***

**C.D. CUTTY VIANETH ANDRADE ARRONIZ**

**GUADALAJARA, JALISCO. 2015**



**SEDE**

***UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA***  
**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**División de Disciplinas Clínicas**  
**Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales**  
***ESPECIALIDAD EN ODONTOPEDIATRÍA***

***Guadalajara, Jalisco. México.***

## **DIRECTORA DE TESIS**

*Dra. en C. Rocío Patricia Mariaud Schmidt*

Instituto de Investigación en Odontología

Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales

División de Disciplinas Clínicas

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Universidad de Guadalajara.

## **ASESORA**

*Dra. En C. Martha Graciela Fuentes Lerma*

División de Ciencias Biomédicas e Ingenierías.

Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos U. de G.

Instituto de Investigación en Odontología

Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales

División de Disciplinas Clínicas

Centro Universitario de Ciencias de la Salud

Universidad de Guadalajara.

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que me apoyaron en la realización de mis estudios de posgrado en Odontopediatría en el Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Benemérita Universidad de Guadalajara; y para ello lo hago a continuación:

**A Dios:** Por ser mi apoyo, mi guía, mi camino, mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

**A mis padres José Luis y Ana Cecilia:** Gracias por haberme dado la vida, enseñarme a escuchar, a comprender, a respetar, a valorar y por brindarme la oportunidad de seguirme preparando profesionalmente con su apoyo incondicional. Espero darles las satisfacciones que merecen y que disfruten de mis logros, ya que también son suyos.

**A mis hermanos:** Gracias **Luis, Claudia y Oscar** por su compañía, paciencia y brindarme alegrías en todos los momentos compartidos a lo largo de nuestras vidas.

**A mi Abuelo y mis tíos Luis y Aida:** Por su apoyo, confianza y cariño.

**A mi novio Javier:** Te agradezco por brindarme tu amor, ternura, apoyo incondicional, por escucharme, aconsejarme y ser un pilar importante en mi desarrollo personal.

**A mi directora de tesis Dra. en C. Rocío Patricia Mariaud Schmidt:** Un agradecimiento especial por su apoyo invaluable, dedicación constante en la elaboración de esta tesis, por su gran capacidad profesional y calidad humana, amistad, consejos y conocimientos impartidos. Al igual que su constante buena disposición para prestar su apoyo en todo momento.

**A la Dra. en C. Martha Graciela Fuentes Lerma:** Por su colaboración, apoyo y conocimientos brindados en el aspecto metodológico de este Trabajo de Investigación.

**A las Divis:** Gracias amigas por compartir sus conocimientos profesionales conmigo, por los viajes y las anécdotas que nos deja este posgrado; definitivamente sin ustedes el cursar la especialidad no habría sido lo mismo. **Maryan** un agradecimiento especial, por brindarme tu amistad y apoyo incondicional, por ser mi cómplice y confidente tanto en lo personal como en lo profesional, espero sigamos consolidando más logros.

**A mi Alma máter:** Gracias por ofertar estudios de calidad a nivel posgrado y abrirme las puertas para ingresar, brindándome todo lo necesario para continuar con mi formación, desarrollo profesional y humano. **A mis maestros:** Por su arduo trabajo de enseñanza, que al compartir sus conocimientos me enseñaron tanto de la profesión como de la vida, impulsándome a seguir adelante. **A mis compañeros:** Con los que compartí buenos momentos.

**A CONACYT** por su apoyo y patrocinio para este proyecto de investigación a lo largo de dos años de posgrado de Odontopediatría.

# ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Índice de cuadros	2
Índice de Figuras	3
Resumen	4
1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
Mucopolisacaridosis tipo I	8
Incidencia	8
Diagnóstico y genética molecular	9
Manifestaciones	
Generales	11
Orofaciales	13
Mucopolisacaridosis tipo II	16
Incidencia	16
Diagnóstico y genética molecular	17
Manifestaciones	
Generales	19
Orofaciales	21
Mucopolisacaridosis tipo IV	23
Incidencia	23
Diagnóstico y genética molecular	23
Manifestaciones	
Generales	25
Orofaciales	26
Tratamiento	
General	30
Orofacial	32
3. Justificación	33
4. Planteamiento del problema	35
5. Objetivo	36
6. Metodología	36
7. Discusión	37
8. Conclusiones	40
9. Aportaciones	41
10. Bibliografía	42
11. Anexos	
Constancia de participación en la XXIV Semana Nacional de la Investigación Científica	47
Tríptico	48

<b>Nº DE CUADRO</b>	<b>ÍNDICE DE CUADROS</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Cuadro 1.</b>	Clasificación de mucopolisacaridosis referida en el presente trabajo	7
<b>Cuadro 2.</b>	Manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I.	14
<b>Cuadro 3.</b>	Manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II.	21
<b>Cuadro 4.</b>	Manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo IV.	27

<b>Nº DE FIGURA</b>	<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1.</b>	Fotografía de mano en garra de paciente con MPS I.	11
<b>Figura 2.</b>	Fotografía paciente con MPS que presenta Hernia umbilical y giba.	11
<b>Figura 3.</b>	Fotografías de paciente con MPS I de 13 años de edad. a) Fotografía que muestra <i>facies</i> característica de MPS I. b) Vista intraoral donde se observan características clínicas de pacientes con MPS I.	13
<b>Figura 4.</b>	Radiografía panorámica de paciente con MPS I de 13 años de edad.	13
<b>Figura 5.</b>	Fotografía de <i>facies</i> paciente con MPS I, en quien se observan características clínicas.	15
<b>Figura 6.</b>	Fotografías paciente con MPS II de 14 años de edad. a) Fotografía facial en quien se observan características clínicas. b) Fotografía frontal de manifestaciones músculo-esqueletales. c) Fotografía lateral de manifestaciones músculo-esqueletales.	20
<b>Figura 7.</b>	Fotografía de <i>facies</i> paciente con MPS II, en quien se observan características clínicas.	22
<b>Figura 8.</b>	Fotografía que muestra apariencia física típica de pacientes con MPS IV-A.	26
<b>Figura 9.</b>	<i>Facies</i> paciente con MPS IV de 7 años 8 meses de edad. a) Fotografía frontal de <i>facies</i> características. b) Fotografía facial lateral que muestra características clínicas.	28
<b>Figura 10.</b>	Fotografías intraorales paciente con MPS IV de 7 años 8 meses de edad.	28
<b>Figura 11.</b>	Fotografías intraorales de pacientes con MPS IV-A en dentición mixta y permanente.	29



## RESUMEN

**Antecedentes:** Las Mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades genéticas raras dentro de una gran familia de enfermedades por atesoramiento lisosomal. Todas las mucopolisacaridosis tienen herencia autosómica recesiva con la excepción de la MPS tipo II (MPS II o Síndrome de Hunter; OMIM 309900) que tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las Mucopolisacaridosis incluyen nueve trastornos diferentes clasificadas en varios subtipos las cuales exhiben fenotipos específicos y se nombran por su numeración de MPS I a MPS IX y el nombre del médico que las describió por primera vez. Son causadas por la deficiencia genética de una enzima lisosomal la cual degrada los glicosaminoglicanos (GAG's). El acúmulo de estos dentro de los lisosomas produce daño celular progresivo que conduce a falla orgánica y reducción en el tiempo de vida.

Los síntomas no aparecen en el momento de nacer sino que empiezan a hacerse visibles durante los primeros años de vida a medida que la enfermedad progresa. Asimismo, las manifestaciones y el grado de afectación de la enfermedad varían de un individuo a otro.

Los pacientes con mucopolisacaridosis presentan diversas manifestaciones orales entre las que se encuentran: quistes dentígeros, destrucción ósea bilateral asociada a la retención del primer molar permanente, crestas alveolares planas, rama mandibular corta y angosta, estructura articular aplanada con hipoplasia condilar, proceso coronoides grande y con hipomotilidad, labios prominentes, mordida abierta anterior, hiperplasia e hipertrofia gingival, lengua engrosada y grande (macroglosia), hipoplasia del esmalte, dientes pequeños (microdoncia) y cónicos, espacios interdientales amplios, paladar con rugosidades prominentes. El conocimiento de estas características clínicas es importante para realizar diagnósticos certeros y tratamientos de intervención temprana, a fin de encaminar un tratamiento preventivo más que curativo e informar a los padres de familia y personal de salud involucrado en el tratamiento de estos pacientes.

**Objetivo:** Describir las alteraciones orofaciales en pacientes con mucopolisacaridosis mediante revisión bibliográfica.

**Metodología:** Trabajo monográfico de actualización. Se realizó la revisión de varios protocolos de atención implementados en Europa, Norteamérica, Latinoamérica y México en pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis, observándose controversias en cuanto a la descripción de problemas oro-faciales.

**Conclusión:** Podemos concluir que las manifestaciones orofaciales en los pacientes con mucopolisacaridosis han sido descritas de manera inconsistente. Debido a la baja incidencia que existe de dicha enfermedad, son pocos los estudios sobre el tema, y lo poco que se conoce es gracias a los reportes de caso que describen algunas manifestaciones orofaciales. Por lo que es imprescindible crear conciencia e incluir en las políticas de salud pública, las necesidades, tratamientos especializados y oportunos, que requieren los pacientes con MPS, a fin de reducir riesgos significativos y daños irreversibles.

# DESCRIPCIÓN DE MANIFESTACIONES OROFACIALES EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las Mucopolisacaridososis son un grupo de enfermedades genéticas raras dentro de una gran familia de enfermedades por atesoramiento lisosomal, de curso crónico y progresivo en todos los órganos y sistemas y que ponen en peligro la vida de quien la padece, por esa razón se requiere de un enfoque multidisciplinario para su manejo y tratamiento en el que se incluyan odontopediatras. Se clasifican en siete tipos y se heredan como enfermedades autosómicas recesivas con la excepción de MPS II que tiene patrón de herencia ligado al X. Tienen una presentación variable en edad y gravedad. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, exámenes radiológicos y de laboratorio. La frecuencia de MPS, como grupo, es de aproximadamente 1: 22 500 recién nacidos. (James A, *et al.*, 2012).

La palabra Mucopolisacaridososis significa literalmente "una enfermedad en la que los polisacáridos viscosos están siendo almacenados". (Oussoren, *et al.*, 2011).

Los pacientes con mucopolisacaridososis presentan anomalías dentales y de maxilares, como lo pueden ser cambios morfológicos y estructurales de los órganos dentarios y de tejidos blandos; por lo tanto, es importante conocerlos como profesionales de la salud para realizar diagnósticos y tratamientos de intervención temprana, a fin de encaminar un tratamiento preventivo más que curativo e informar a los padres de familia y personal de salud involucrado en el tratamiento de estos pacientes.

Diversas alteraciones físicas caracterizan a las mucopolisacaridososis, pero existen signos clínicos orales que están presentes de manera predominante en el tipo I, II y IV y su conocimiento es importante para una intervención clínica efectiva a fin de mejorar la condición de salud oral y general, y con ello un tratamiento multidisciplinario más efectivo.

## 2. ANTECEDENTES

En 1900 John Thompson hizo la descripción del primer caso de mucopolisacaridosis en un paciente de Edimburgo (Correa, 2005).

Las mucopolisacaridosis son un grupo de enfermedades congénitas del metabolismo del grupo de las tesaurismosis es decir, acúmulo progresivo de un producto, en este caso glicosaminoglicanos. Molecularmente constituyen enfermedades lisosomales en las que hay un fallo de algún tipo de hidrolasa ácida y cumplen las características generales de este grupo: enfermedades infrecuentes, multisistémicas y crónico progresivas (Sanjurjo, 2007).

Las mucopolisacaridosis son enfermedades autosómicas recesivas a excepción del tipo II o del síndrome de Hunter que tiene herencia recesiva ligada al cromosoma X (Wraith *et al.*, 2008).

En 1919, Gertrud Hurler publicó la historia clínica de pacientes con hallazgos similares a los descritos por Hunter, como: manos en forma de garra, hepatoesplenomegalia, estatura baja, entre otras, y adicionalmente opacidad corneal y retardo mental. (Citado por Hite *et al.*, 2000). En 1952 Brante aisló el mucopolisacárido dermatán sulfato del hígado de dos pacientes con síndrome de Hurler, recibiendo así estas enfermedades el nombre de mucopolisacaridosis (MPS) (Citado por Correa, 2005).

Por otro lado en 1960 Silvester Sanfilippo empezó a identificar diferentes tipos de mucopolisacaridosis en orina, describiendo con la colaboración de otros compañeros el retraso mental en las MPS y a su vez se realizó el primer reporte de alteraciones dentales en pacientes con mucopolisacaridosis (Citado por Antunes *et al.*, 2013).

Las mucopolisacaridosis se nombran según el nombre de quien las describe por primera vez, y se diferencia una de otra dependiendo de la enzima deficiente; la clasificación se describe en el *cuadro 1*.

**CUADRO 1. CLASIFICACIÓN DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I, II y IV REFERIDAS EN EL PRESENTE TRABAJO**

<b>TIPO DE MPS</b>	<b>EPÓNIMO</b>	<b>ENZIMA DEFICIENTE</b>	<b>GLUCOSAMINOGLICANO ACUMULADO</b>
MPS I grave	Enfermedad de Hurler	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán Sulfato, Heparán Sulfato
MPS I intermedia	Enfermedad de Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán Sulfato, Heparán Sulfato
MPS I leve	Enfermedad de Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán Sulfato, Heparán Sulfato
MPS II grave	Enfermedad de Hunter grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán Sulfato, Heparán Sulfato
MPS II atenuada	Enfermedad de Hunter menos grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán Sulfato, Heparán Sulfato
MPS IV-A	Síndrome de Morquio A	Galactosamina 6 sulfatasa	Queratán Sulfato, Condroitín Sulfato
MPS IV-B	Síndrome de Morquio B	Galactosidasa $\beta$	Queratán Sulfato

*Se describen los tipos de mucopolisacaridosis del presente trabajo, así como las enzimas deficientes y los glucosaminoglicanos acumulados en cada uno de ellos. Tabla tomada y modificada del artículo de James A, et al., 2012.*

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I O SÍNDROME DE HURLER**

Barton y Neufeld en 1971, reportaron que el síndrome de Hurler ó mucopolisacaridosis (MPS) tipo I es resultado de una deficiencia de la enzima alfa-liduronidasa. Debido a la falta de actividad catalítica lisosomal, las células en todos los tejidos del cuerpo acumulan sustrato de glicosaminoglicano. Sus alteraciones incluyen hepatoesplenomegalia, insuficiencia cardiaca, deterioro intelectual, y un amplio conjunto de deformidades esqueléticas. Este último se conoce como disostosis múltiple (Citado por Hite *et al.*, 2000).

McKusick *et al.* en 1972 sugirieron que el síndrome de Hurler podría llamarse MPS IH y el síndrome de Scheie MPS IS. De modo que se ha clasificado en tres diferentes subtipos dependiendo de su presentación clínica y su tasa de progresión, a) Síndrome de Hurler (MPS IH; OMIM 607014) se considera la forma severa o grave que representa la mayoría de los casos conocidos, los niños suelen morir durante la primera década de vida como resultado de la insuficiencia cardiorrespiratoria y presentan desgaste neurológico progresivo. b) Síndrome Hurler- Scheie o intermedio (MPS IH/S; OMIM 607015) y c) Síndrome Scheie o leve (MPS IS; OMIM 607016) se ha decidido nombrarlas formas atenuadas, ya que presentan discapacidades significativas atribuibles a la participación somática, los casos de la forma atenuada varían con respecto a la edad de presentación, síntomas, morbilidad y evolución de la enfermedad (Muenzer, 2009).

### ***INCIDENCIA***

La incidencia de la MPS I se calcula entre uno en 100 mil nacimientos; 0.76 en 100 000 para el Síndrome de Hurler, y 0.24 en 100 000 para Hurler-Scheie y 0.07 en 100 000 para el Síndrome de Scheie. (Fernández, 2013).

Para establecer el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo I, se requiere determinar la actividad de la enzima alfa-L-Iduronidasa, para ello los protocolos de atención recomiendan, por su accesibilidad y bajo costo, realizarla en gota de sangre seca en papel filtro; y establecen que en todo paciente que presente infecciones frecuentes de vías respiratorias superiores u óticas, giba dorsal baja, hernia umbilical o inguinal, considerar la posibilidad diagnóstica de MPS I. (Muenzer, 2009).

## **DIAGNÓSTICO Y GENÉTICA MOLECULAR**

Las primeras pruebas de diagnóstico para los desórdenes de MPS se basaron en la excreción urinaria de glicosaminoglicanos. Danes y Bearn en 1965, encontraron que la acumulación celular de mucopolisacáridos persiste en fibroblastos cultivados. Más tarde, Fratantoni *et al.* en 1968, demostraron que la acumulación de mucopolisacáridos es resultado de la ineficiente degradación intracelular en lugar de la síntesis excesiva o secreción reducida. (OMIM, 2015). Pennock en 1976, señaló varios métodos que se han desarrollado a partir de ensayos *in situ* semicuantitativos a ensayos cualitativos y cuantitativos más precisos y mencionó que pruebas spot son rápidas y baratas, pero están sometidas a resultados falsos positivos y falsos negativos. (Pennock, 1976).

El síndrome de Hurler o MPS I se puede diagnosticar bioquímicamente por la presencia de dermatán sulfato y heparán sulfato en vía urinaria y la reducción significativa o ausencia de actividad de IDUA (Alfa-L-iduronidasa) en los leucocitos de los pacientes o fibroblastos de la piel. (Prommajan *et al.*, 2011). Lo anterior seguido de la confirmación molecular de las mutaciones del gen IDUA en individuos con baja actividad enzimática (Johnson *et al.*, 2015). De modo que las enfermedades asociadas con IDUA incluyen mucopolisacaridosis IH y mucopolisacaridosis IS. Este gen codifica una enzima que hidroliza los residuos terminales de ácido alfa-L-idurónico de dos glicosaminoglicanos, dermatán sulfato y heparán sulfato, esta hidrólisis se requiere para la degradación lisosomal de estos glicosaminoglicanos. Es por ello que las mutaciones en este gen dan como resultado la deficiencia enzimática conduciendo a la enfermedad autosómica recesiva de mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). (Gene, 2015).

El gen contiene 14 exones IDUA que codifican una proteína de precursor de aminoácido 653. Al menos 110 mutaciones que causan enfermedades diferentes en IDUA se han descrito con las mutaciones sin sentido / sentido erróneo. Según la Base de Datos de mutación del Genoma Humano, consultado en septiembre de 2010, las alteraciones de empalme de unión e inserciones / deleciones de nucleótidos también han sido reportadas. (Citado por Prommajan *et al.*, 2011).

Por otra parte existen más de 200 mutaciones, y la correlación genotipo-fenotipo es pobre pero dos mutaciones sin sentido resultan en MPS I ( Wraith & Jones, 2014). Las mutaciones

p.W402X y p.Q70X que son descritas como alelos nulos y ambos están asociados con la producción indetectable de la proteína de IDUA. Además de éstos, otras dos mutaciones menos comunes (R89Q y R89W) se han encontrado en pacientes con el fenotipo atenuado o MPS IS. (Giugliani *et al.*, 2010). Las mutaciones p.W402X y p.Q70X se encuentran más comúnmente en los caucásicos y son responsables de hasta un 70% de los alelos de la enfermedad en algunos países europeos. (Citado por Prommajan *et al.*, 2011).

Young en 1992, mediante un estudio de veinticuatro embarazos de riesgo para la enfermedad de Hurler controlado mediante la medición de la alfa-iduronidasa en vellosidades coriónicas estableció que el diagnóstico prenatal es posible en biopsias tanto de células del líquido amniótico y de vellosidades coriónicas cultivadas e hizo hincapié en la importancia de obtener una muestra adecuada de tejido vellosidades coriónicas. (Young, 1992).

## **MANIFESTACIONES**

### **GENERALES**

En general presentan deformidades esqueléticas (entre las que se encuentran cuello corto con hipoplasia del odontoides, engrosamiento de las diáfisis de huesos largos; falanges pequeñas, manos en garra), hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, retraso del crecimiento físico y mental, y patología cardiovascular. Las *figuras 1 y 2* ilustran algunas manifestaciones generales de pacientes con MPS I. (Correa, 2005; Ceravolo *et al.*, 2013).



**Fig.1** Mano en garra de paciente con MPS I.  
Tomada de Correa; 2005.



**Fig.2** Fotografía paciente con MPS que presenta  
Hernia umbilical y giba. Tomada de Correa; 2005.

Por su parte, el síndrome Hurler en su forma severa presenta trastornos del desarrollo cognitivo con engrosamiento progresivo de los rasgos faciales, hepatoesplenomegalia, insuficiencia respiratoria, valvulopatía cardíaca, otitis media recurrente, también suelen manifestar opacidad corneal, manifestaciones musculoesqueléticas, como la rigidez y contracturas articulares y disostosis múltiple (Wraith *et al.*, 1987). Por una parte, Cleary y Wraith en 1995, describieron las características que presentaban 39 pacientes con



mucopolisacaridosis tipo IH, con edad media al diagnóstico de aproximadamente 9 meses en este estudio, concluyendo que el diagnóstico a edad más temprana es probable que conduzca a mejores resultados después del tratamiento, como el trasplante de médula ósea, a su vez mencionaron que las características clínicas que debe despertar la sospecha de MPS IH incluyen infecciones frecuentes de oído, nariz y garganta y hernias recurrentes (Cleary & Wraith, 1995). Pastores *et al.*, en 2007 refieren que los síntomas se presentan después del nacimiento y el progreso es rápido; así mismo Weisstein *et al.* en 2004 al igual que Boelens en 2006, agregan que la mayoría de los pacientes con el fenotipo grave que no son remitidos a un tratamiento específico su progreso es mortal, en promedio, antes de cumplir los 10 años de edad, debido a complicaciones relacionadas con daño cerebral o problemas cardiorrespiratorios (Citado por Giugliani *et al.*, 2009).

En cambio, el síndrome de Hurler-Scheie o forma atenuada se manifiesta en la infancia pero con severidad intermedia en comparación con el fenotipo Hurler. Pastores *et al.* mencionan que los síntomas somáticos reducen la esperanza de vida a la segunda o tercera década de la vida y que en general no existe un deterioro cognitivo, pero que algunos pacientes pueden presentar dificultades de aprendizaje leves (Giugliani *et al.*, 2009). Este fenotipo puede reconocerse por la presencia aislada o en conjunto de disostosis múltiple, rigidez articular, talla baja, opacidad corneal, hipoacusia, valvulopatía cardíaca y retraso psicomotor leve (Bay L., 2008).

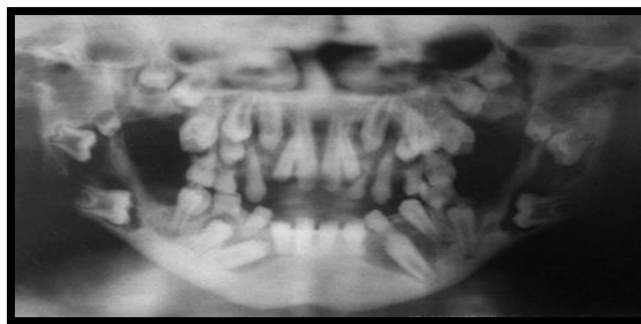
Por otro lado, las manifestaciones del síndrome de Scheie son tan leves que el diagnóstico es a menudo hasta la edad adulta, entre 10 y 20 años de edad con aparición de los síntomas comúnmente después de 5 años de edad (Neufeld & Münzer, 2001). De modo que la rigidez en las articulaciones, opacidad corneal más densa periféricamente, la supervivencia a una edad tardía, con poco o ningún deterioro de inteligencia, y la regurgitación aórtica son las características del síndrome de Scheie, lo que McKusick *et al.* en 1965 pensaban que era una entidad independiente designada MPS V (McKusick *et al.*, 1972).

## ORO-FACIALES

Una amplia gama de anomalías craneofaciales y dentales se han descrito en la literatura, y en el presente trabajo se sintetizan en el *cuadro 2*, como algo que ocurre en pacientes con un trastorno de MPS I; hay alteraciones en la estructura del esmalte y de la dentina y, en particular, la unión esmalte-dentina, dientes espaciados, hipodoncia, microdoncia, dientes temporales hipoplásicos, quistes de la erupción, taurodontismo en molares, canales pulpares obliterados, lengua grande, retraso en la erupción de dentición permanente y engrosamiento gingival. Las *figuras 3 y 4* ilustran la mayoría de dichas manifestaciones orofaciales. (Güven *et al.*, 2008).



**Fig.3** Fotografías de paciente con MPS I de 13 años de edad. a) Fotografía que muestra *facies* tosca característica de MPS I. b) Vista intraoral donde se observa mordida abierta, macroglosia, dientes espaciados y engrosamiento gingival. (Tomada de Güven *et al.*, 2008).



**Fig.4** Radiografía panorámica de paciente con MPS I de 13 años de edad, se observa lesión quística extensa que retarda erupción de molares permanentes, taurodontismo en primeras molares permanentes y cóndilo mandibular hipoplásico. (Tomada de Güven *et al.*, 2008).

La motricidad orofacial fue evaluada por Turra *et al.*, en 2009 en 14 pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, y observaron en el 92% de ellos hiperfunción de músculo

mentoniano, 25% con mal posición lingual, 60% con asimetría de mejillas, 66% dificultad en la rotación mandibular, 69% con paladar ojival, 90% presentaban mordida abierta anterior, 66% masticación de tipo vertical, 75% presentaron respiración bucal y 70% presentaban protusión lingual al habla.

**CUADRO 2. MANIFESTACIONES OROFACIALES DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.**

AUTOR	AÑO	MPS	MANIFESTACIÓN OROFACIAL
Antunes	2013	MPS I	Onicofagia, bruxismo, rama mandibular corta, defectos condilares y escotadura mandibular plana.
Richa <i>et al.</i>	2012	MPS I	Mordida abierta, agrandamiento gingival generalizado con mínima visibilidad de corona clínica, paladar ojival, macroglosia y erupción tardía de los dientes.
Sharma <i>et al.</i>	2012	MPS I	Dolicocefalia, labios anchos, lengua grande, arcos dentarios espaciados, mordida abierta anterior, ensanchamiento gingival y esmalte hipoplásico con fisuras.
Tatapudi	2011	MPS I H/S	Macroglosia, prognatismo, caries dental, paladar arqueado y mordida abierta anterior.
Turra <i>et al.</i>	2009	MPS I	Hiperfunción de músculo <i>mentalis</i> , malposición lingual, asimetría de mejillas, paladar ojival, mordida abierta anterior, masticación vertical y respiración bucal.
McGovern <i>et al.</i>	2010	MPS I	Retraso en desarrollo dental, dentición espaciada, hipodoncia, microdoncia. Mordida abierta, clase II esquelética, primera molar en infraoclusión, erupción ectópica.
Guven <i>et al.</i>	2008	MPS I	Hiperplasia gingival, dientes primarios hipoplásicos, quiste dentífero en diente no erupcionado, canales pulpares obliterados, taurodontismo molar, cóndilo mandibular hipoplásico.
Thomas and Tandon	2000	MPS I	Macroglosia, retraso en desarrollo dental, hiperplasia gingival, dentición espaciada.
Keith <i>et al.</i>	1990	MPS I; Hurler Scheie	Maxilar y frente ancha, hipertelorismo, mentón ancho, rama mandibular corta y cóndilos hipoplásicos, arcos dentales anchos, quistes dentíferos, hiperplasia gingival y macroglosia.
Schmidt <i>et al.</i>	1987	MPS I	Cuellos mandibulares cortos, cóndilos aplanados, hipertelorismo, dientes espaciados y quistes dentíferos.
Gardner	1971	MPS I Y II	Lesiones mandibulares radiolúcidas, dentición espaciada, hiperplasia gingival.
Worth	1966	MPS I	Anormalidades condilares, dientes pequeños con formas picudas, dientes espaciados, ramas mandibulares cortas, destrucción hueso mandibular, barbilla pequeña.

En el presente cuadro se describen las manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I. Tomado y modificado del artículo de James A., *et al.*, *JIMD Rep.* 2012; 2: 51-8.

Posteriormente McGovern *et al.*, en 2010 reportaron el análisis orofacial de 25 pacientes que padecían Síndrome de Hurler y que eran tratados con trasplante de células hematopoyéticas. Reportaron numerosas anomalías oclusales entre las que describieron mordida abierta anterior, clase III esquelética, dientes espaciados, primera molar en infraoclusión y erupción dental ectópica. Las anomalías dentarias incluían hipodoncia,

microdoncia, defectos de esmalte, cúspide canina delgada, cúspides molares puntiagudas y molares con taurodontismo. Los conductos radiculares se presentaban cortos, romos y delgados como en las molares permanentes y prevalencia de caries dental baja en dientes permanentes pero alta en dientes deciduos (McGovern, 2010).

Por otro lado, en 2012 Richa *et al.*, describieron el caso de un paciente de 3 años de edad con agrandamiento gingival y con poca visibilidad clínica de coronas dentarias, mordida abierta anterior, paladar ojival y macroglosia.

Por su parte, Sharma *et al.*, en 2012 describieron un paciente varón de 7 años de edad, con dolicocefalia y una marcada macrocefalia, lateralmente se observó hipertelorismo, puente nasal deprimido, reborde supraorbital prominente, labios anchos y prominentes y marcada asimetría facial del lado derecho (como se observan en la *figura 5*) así como trismus parcial. Intraoralmente se observó lengua grande, ambos arcos dentarios con espacios interdentes, una moderada mordida abierta anterior con ensanchamiento gingival. El esmalte de los dientes primarios ligeramente hipoplásico con fisuras e higiene oral deficiente.



**Fig.5** Fotografía de *facies* paciente con MPS I, en quien se observa macrocefalia, hipertelorismo, puente nasal deprimido, reborde supraorbital prominente, labios anchos. (Tomada de Correa; 2005)

De igual modo Antunes *et al.*, en 2013 realizaron un estudio observacional en el que incluyeron la evaluación de 12 pacientes con mucopolisacaridosis con rango de edad entre 3-31 años, 2 de los pacientes con MPS I, presentaban dentición decidua, hábitos de onicofagia, morder objetos, bruxismo y uno de ellos era respirador oral y roncaba. Presentaron ramas mandibulares cortas, defectos condilares y escotadura mandibular plana.

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II o SÍNDROME DE HUNTER**

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II o Síndrome de Hunter; OMIM 309900) fue descrita por primera vez en 1915 por Charles Hunter en Manitoba, Canadá, quien observó un padecimiento raro en unos hermanos de 8 y 10 años de edad, en quienes encontró un proceso de aprendizaje lento, problemas de garganta, operaciones de amígdalas y adenoides, audición comprometida, hernias inguinales, estatura baja, respiración ruidosa, *facies* tosca, ojos hinchados y lengua grande. Estos niños cursaban con frecuentes y severas infecciones respiratorias, y en 1917 Hunter publica su trabajo. (Citado por Downs *et al.*, 1995).

Es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ocasionada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa que participa en la degradación de dermatán sulfato y heparán sulfato. (Martin, 2008). En 1974 Dorfman determinó que la enzima defectuosa en los pacientes con síndrome de Hunter era iduronato-2-sulfatasa (IDS), encontrando un acumulo de heparán sulfato e iduronato en tejidos. (Citado por Downs *et al.*, 1995).

La MPS tipo II o síndrome de Hunter tiene un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X, lo que quiere decir que la madre portadora transmitirá el gen con la mutación codificadora IDS, con una probabilidad de 50% en cada gestación. El padre con síndrome de Hunter transmitirá el gen con la mutación a todas sus hijas, pero no lo transmitirá a ninguno de sus hijos varones. (Wraith, 2008).

### ***INCIDENCIA***

La mucopolisacaridosis tipo II se observa en menos de 20 casos por millón de nacimientos, convirtiéndola en la forma de mucopolisacaridosis más rara de encontrar según lo descrito por Dorfman, 1976. La incidencia de la enfermedad se calcula en aproximadamente uno por 132 000 recién nacidos vivos varones, de acuerdo al reporte de algunos estudios europeos o uno por 68 000 - 320 000 recién nacidos vivos varones. (Citado por del Toro-Riera, 2007).

Por otro lado, Neufeld en 1977, describió que la presencia de este síndrome en mujeres es realmente raro, se han descrito casos que muestran un decreciente nivel de iduronato-2-sulfatasa en suero.

Sin embargo, Clarke delineó un caso en una niña con cariotipo normal, al igual que Neufeld quien informó de dos niñas con manifestaciones de dicho síndrome y con deficiencia enzimática así como cariotipo normal. (Citados por Downs *et al.*, 1995).

Generalmente no existe historia familiar de mucopolisacaridosis cuando un niño es diagnosticado con dicho padecimiento. Los nacimientos sucesivos o embarazos múltiples pueden dar como resultado que en una familia haya más de un hijo con este padecimiento antes de que el primero presente signos físicos o sea diagnosticado. (Downs *et al.*, 1995).

### **DIAGNÓSTICO Y GENÉTICA MOLECULAR**

El diagnóstico preliminar de MPS II se puede llevar a cabo mediante análisis cuantitativo y cualitativo de GAG's urinarios y es útil para establecer que un individuo tiene una forma de MPS; sin embargo, esto no confirma un diagnóstico específico de MPS II, por ello el estándar de oro para el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II en un varón es probar la deficiencia de la actividad enzimática de la enzima iduronato sulfatasa en leucocitos, fibroblastos o plasma en la presencia de actividad normal de al menos alguna otra sulfatasa. (Scarpa, 2011).

Por último, la prueba genética molecular de IDS (Iduronato-2-sulfatasa) para confirmar el diagnóstico puede ser útil en pacientes de sexo masculino con un fenotipo anormal o en los que los resultados de las pruebas IDS no son concluyentes. El estudio genético molecular de IDS también es importante para el consejo genético, sobre todo si no hay antecedentes familiares conocidos de MPS II. Una vez que la mutación causante de la enfermedad ha sido identificada, un análisis detallado pedigrí debe llevarse a cabo para identificar a los miembros de la familia que pueden ser portadores de una mutación causante de la enfermedad o en situación de riesgo de la enfermedad, y el consejo genético debe ofrecerse a todos los miembros de la familia. (Martin *et al.*, 2008; Scarpa, 2011).

La proteína codificada para este gen pertenece a la familia sulfatasa, es IDS (Iduronato-2-sulfatasa), se localiza en el lisosoma, y está implicada en la degradación lisosomal de heparán sulfato y dermatán sulfato. Las mutaciones en este gen están asociadas con la enfermedad de depósito lisosomal ligada al cromosoma X, mucopolisacaridosis tipo II, también conocido como síndrome de Hunter. Alternativamente empalmados variantes de

transcripción se han descrito para este gen. (Gene, 2015). Berg *et al.* en 1968 concluyeron que el locus Hunter y el locus Xm están a poca distancia medible uno del otro en Xq28, la mejor estimación de la fracción de recombinación es 0,09. De igual modo Li *et al.*, en 1999, mencionan que el gen IDS se encuentra en Xp28.1 y más de 300 mutaciones, incluyendo deleciones, inserciones, y sustituciones, se han identificado hasta el momento. Sin embargo, una correlación significativa entre el tipo de mutación y el fenotipo todavía no se ha establecido, aunque los pacientes con deleción total o parcial del gen o con reordenamientos entre el gen y el pseudogen pueden presentar un fenotipo más grave. Wilson *et al.* en 1991, encontraron una deleción o reordenamiento del gen en 7 de 23 pacientes con MPS II de origen australiano y británico. (OMIM, 2015).

La correlación genotipo: fenotipo es aún limitada, sin embargo invariablemente las deleciones grandes y los rearrreglos complejos se correlacionan con fenotipo severo y se presentan en 20% de los casos, en cambio las mutaciones puntuales constituyen un 80% de los casos y las mutaciones R468W, R468Q y S333L se han asociado con fenotipo severo aunque han sido reportadas con fenotipo intermedio o atenuado. Por el contrario la mutación 1122CT que genera un sitio alternativo de corte/empalme con pérdida de 20 aminoácidos, se correlaciona con un fenotipo atenuado. (Muenzer, 2009).

El diagnóstico prenatal y diagnóstico genético de preimplantación puede ser útil para identificar los embriones afectados en los embarazos de riesgo, aunque es beneficioso haber identificado la mutación causante de la enfermedad en la familia, no siempre es necesario para el diagnóstico prenatal. Si la madre ha sido diagnosticada como portadora obligada por su historia familiar, los ensayos para los niveles de enzimas y GAG´s IDS pueden llevarse a cabo en las células del líquido amniótico, biopsias de tejido en vellosidades coriónicas o sangre de cordón, permitiendo pruebas y diagnóstico temprano y rápido de los fetos afectados. (Keulemans *et al.*, 2002).

## **MANIFESTACIONES**

### **GENERALES**

En 1917 Hunter enumera las manifestaciones sistémicas primarias incluyendo macrocefalia, con estructura craneana engrosada y deforme, base de cráneo y arcos superciliares prominentes y densos, suturas sagital y lamboidal con cierre prematuro, frontal prominente y temporales sobresalientes. (Citado por Downs *et al.*, 1995).

Por su parte LeRoy en 1966 encontró que los pacientes con MPSII pueden presentar hepatoesplenomegalia por el acumulo de heparán y dermatán, lo que puede desencadenar problemas en las válvulas cardiacas y afectar arterias coronarias. Así mismo, puede presentar hirsutismo que se incrementa conforme pasan los años al igual que otitis media.

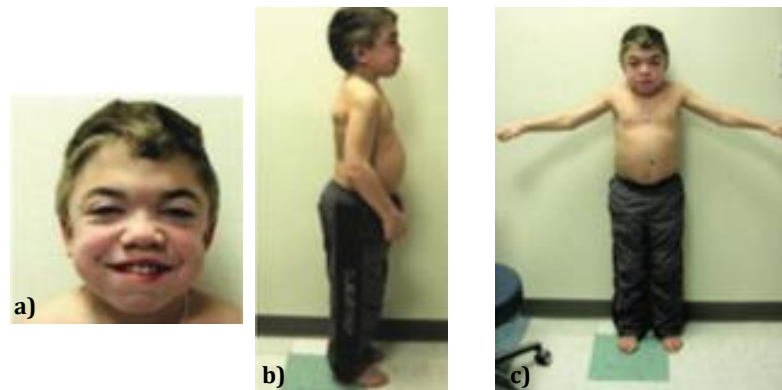
Dorfman en 1976 estableció que existen dos formas del síndrome Hunter, el tipo A que es la forma más severa con una expectativa de vida de 14-15 años, y el tipo B que es una forma menos severa con expectativa de vida de entre 30 a 50 años con manifestaciones físicas similares pero no tan severas al del tipo A, y mencionó que suelen presentar cuello corto, *facies* tosca, erupciones en piel, pecho alargado, dedos cortos y en forma de garra. (Dorfman, 1976).

Por otro lado, Yatziv *et al.*, en 1977 describieron que la determinación de la forma de mucopolisacaridosis que padece el paciente, dependerá de la presencia o ausencia de retardo mental y de la longevidad del individuo que la padece (Citado por Downs *et al.*, 1995). Los efectos clínicos son muy variados y dependen de la forma del síndrome de Hunter que padezca el individuo. (Wraith, 1995). Severos problemas físicos y neurológicos pueden surgir, aunque los pacientes típicamente nacen con apariencia normal en ambas formas de mucopolisacaridosis tipo II, y las características clínicas de la forma severa aparecen entre los 2 y 4 años de edad, y en el caso de la forma intermedia o tipo B aparecen en la segunda década de vida. (Gajula P. *et al.*, 2012).

En la forma severa o tipo A el paciente presenta retardo mental y pérdida de las habilidades, y la muerte puede darse en la primera o segunda década de vida debido a la obstrucción de



vías aéreas, o a una falla cardíaca. En la forma intermedia o tipo B se observa un leve retraso mental, estatura similar a la normal y presentan manifestaciones clínicas menos evidentes y de progreso lento. Manifestaciones musculo esqueléticas como cuello corto, baja estatura e incapacidad de levantar brazos por encima de la cabeza al igual que distensión abdominal debido a hepatomegalia y esplenomegalia ilustradas son observadas en *figura 6*. (Gajula P. *et al.*, 2012).



**Fig.6** Paciente con MPS II de 14 años de edad. (Tomada de Scarpa *et al.*, 2011) a) Fotografía facial en quien se observa frente amplia, puente nasal deprimido, nariz ancha y labios engrosados. b) Fotografía frontal de manifestaciones músculo-esqueléticas que muestra cuello corto, baja estatura e incapacidad de levantar brazos por encima de la cabeza. c) Fotografía lateral en la que se observa distensión abdominal debido a hepatomegalia y esplenomegalia.

Yatziv *et al.*, describieron que conforme el niño va creciendo muestra retraso en el desarrollo que va de lo moderado, a lo severo y va acompañado de hiperquinesia, conducta agresiva y sin coordinación. Su habilidad para caminar y hablar empieza a disminuir conforme avanza la edad y comienzan a bajar de peso por la progresiva dificultad para comer alimentos sólidos. (Citado por Downs *et al.*, 1995).

Así mismo se han descrito problemas de adenoides y amígdalas principalmente que desencadenan problemas respiratorios e infecciones severas, al igual que colapso de vías aéreas superiores. (Downs *et al.*, 1995).

Respecto a lo anterior, Martin *et al.* en 2008 agregan que los pacientes con MPS II experimentan con mayor frecuencia infecciones respiratorias recurrentes, apnea del sueño, la mayoría de los pacientes desarrollan otitis recurrentes y prácticamente todos tienen algún grado de pérdida auditiva.

Por otra parte, los pacientes con MPS II también presentan trastornos en la piel, tales como hirsutismo, mancha mongólica, y lesiones papulares, causada por depósitos de GAG's y considerados típicos de este tipo de MPS. (Wraith *et al.*, 2008; Martin *et al.*, 2008).

## ORO-FACIALES

Las manifestaciones oro-faciales de pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II han sido descritas por diversos autores, y son delineadas en el *cuadro 3*. Los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II muestran anomalías dentales entre las cuales encontramos dientes pequeños, con forma cónica, defectos del esmalte como: hipoplasia del esmalte, dientes con caries y espaciados (Gardner *et al.*, 1971; Liu *et al.*, 1980).

**CUADRO 3. MANIFESTACIONES OROFACIALES DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II.**

AUTOR	AÑO	MPS	MANIFESTACIÓN OROFACIAL
Gardner	1971	MPS I y II	Lesiones mandibulares radiolúcidas, dentición espaciada, hiperplasia gingival.
Anekar	2015	MPS II	Labios incompetentes, mordida abierta anterior y macroglosia.
Savitha	2015	MPS II	Mandíbula corta y ancha, macroglosia y lengua protuberante, dientes laterales en forma de clavija, mordida abierta anterior, paladar arqueado, hiperplasia gingival y espacios interdentes generalizados.
Antunes <i>et al.</i>	2013	MPS II	Mordida cruzada posterior, mordida abierta anterior, diastema, paladar ancho y plano, proceso alveolar ensanchado, macroglosia, labios gruesos, apertura bucal limitada, bruxismo.
Gajula <i>et al.</i>	2012	MPS II	Hipoplasia del esmalte, caries dental y quiste radicular.
Burton	2012	MPS II	Frente prominente, cejas pobladas, ojos hinchados, nariz ancha, carrillos amplios, labios gruesos y lengua agrandada.
Hopkins <i>et al.</i>	1973	MPS II	Mordida abierta anterior, lengua grande y protuberante, labios engrosados, hiperplasia coronoides, cóndilos anormales, densidad ósea aumentada, incidencia de caries baja, dentición espaciada.

En el presente cuadro se describen las manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II. Tomado y modificado del artículo de James A., *et al.*, *JIMD Rep.* 2012; 2: 51-8.

Mediante radiografías se puede encontrar en la mandíbula presencia de quistes dentígeros y usualmente áreas bilaterales de destrucción ósea que provoca la falta de erupción del primer molar permanente. Se observan ramas cortas y angostas con distancia intergonial amplia, lo que provoca dientes muy separados, así como incremento de la densidad ósea. (Gardner, 1971; Liu, 1980 ; Downs *et al.*, 1995 ).

Gardner (1971) y Stewart (1976) describieron que los quistes dentígeros son lesiones en la región oral que contienen tejido conectivo fibroso denso y grandes concentraciones de ácido mucopolisacárido. (Citados por Downs *et al.*, 1995).

De igual modo Gardner, (1971) y Hopkins *et al.*, (1973) observaron lengua protuberante o macroglosia, que obstruye vías aéreas y provoca mordida abierta anterior, así como labios engrosados al igual que hiperplasia gingival, como se observa en la *figura 7* que ilustra *facies tosca* característica de paciente con MPS II (Citados por James A. *et al.*, 2011).



**Fig. 7** Paciente con MPS II. En quien se observa *facies tosca* característica de la enfermedad. (Tomada de Burton *et al.*, 2012)

Por otro lado, Hopkins *et al.* en 1973, describieron que la articulación temporomandibular presenta superficie articular aplanada, así como cóndilo aplanado y con reducción de su tamaño, acompañado de hiperplasia del proceso coronoides lo que provoca hipomotilidad. (Citados por James A. *et al.*, 2011).

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV o SÍNDROME DE MORQUIO**

Fue reportada por primera vez por Morquio y Brailsford en 1929 y es un trastorno genético que se caracteriza por la falta de actividad de la enzima N-acetil-galactosamina-6-sulfatasa. (Citado por Kuratani T. *et al.*, 2005). Sin embargo Matalon *et al.* en 1974, agregaron que la deficiencia de la enzima en la enfermedad de Morquio implica a 6-sulfatasa, que cataliza tanto queratán sulfato y condroitín sulfato. ( Matalon *et al.*, 1974).

En 1929, Morquio en Uruguay describió cuatro miembros de una familia Sueca con características notables como disostosis múltiple, opacidad corneal, enfermedad de la válvula aórtica, y excreción urinaria de queratán sulfato tipo1. (OMIM, 2015).

Se clasifica en Síndrome Morquio A (MPS IV-A; OMIM 253000) y B (MPS IV-B; OMIM 253010) son causados por mutaciones en el N-acetilglucosamina-6-sulfatasa y beta-galactosidasa, respectivamente; Y se caracterizan bioquímicamente por el aumento de la excreción urinaria de queratán sulfato. (Algahim *et al.*, 2013).

### ***INCIDENCIA***

Langer LO., en 1966 y McKusick VA., en 1972 expusieron que este síndrome muestra una herencia autosómica recesiva y afecta a uno de cada 40 000 nacidos vivos. (OMIM, 2015).

La incidencia de MPS IV-A en los Estados Unidos no se ha establecido aún, pero en Columbia Británica, Canadá, las estimaciones son de uno por cada 200 000 nacidos vivos, y en Europa, la incidencia varía de uno en 76 000 en Irlanda del Norte, uno de cada 450 000 nacidos vivos en la proyección Países Bajos y Portugal. (Algahim *et al.*, 2013).

### ***DIAGNÓSTICO Y GENÉTICA MOLECULAR***

Los métodos utilizados para realizar el diagnóstico de la MPS IV son los mismos que para otras enfermedades de depósito lisosomal. El más utilizado es el análisis de orina para determinar los niveles de glicosaminoglicanos (GAG's). El hallazgo de queratán sulfato en orina confirma la enfermedad. La confirmación exacta del síndrome se realiza midiendo la actividad enzimática de los leucocitos en la sangre o bien de los fibroblastos del cultivo de la piel del paciente. (Algahim *et al.*, 2013).

Sin embargo Danes y Bearn en 1967, no encontraron en fibroblastos aislados de los miembros afectados de 6 familias con síndrome de Morquio, ninguna evidencia de metacromasia en contraste, los fibroblastos aislados de pacientes con otras formas de mucopolisacaridosis sí mostraron metacromasia. Observaron de igual modo que el síndrome de Morquio implica únicamente el sistema esquelético y postulan que al examinar tejido de la córnea, cartílago, o hueso en crecimiento, metacromasia puede haber estado presente. Con base en los hallazgos, los autores sugieren que el síndrome de Morquio no debe clasificarse como mucopolisacaridosis generalizada. (Danes & Bearn, 1967). Así mismo, Gloszl *et al.* en 1984, encontraron que los fibroblastos de algunos casos de MPS IV-A también mostraron una deficiencia de la neuraminidasa (Neu1), además de la deficiencia esperada de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, ya que la actividad de la neuraminidasa residual fue de aproximadamente 5% de lo normal, mientras que la actividad sulfatasa GALNAC-6-S fue de menos de 1%, sin embargo neuraminidasa fue normal en leucocitos periféricos. (Gloszl *et al.*, 1984).

Por otra parte Nelson *et al.* en 1988, encontraron que el examen de los glicosaminoglicanos urinarios mediante una técnica de electroforesis en 2 dimensiones era un ensayo de diagnóstico fiable y eficiente sin resultados falsos negativos. (Nelson *et al.*, 1988).

En los pacientes con MPS IV-A, Tomatsu *et al.* en 1992, identificaron 4 mutaciones diferentes en el gen GALNS, este gen codifica N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, que es una exohidrolasa lisosomal requerida para la degradación de los glicosaminoglicanos, queratán sulfato y condroitín-6-sulfato. Alteraciones de la secuencia incluyendo mutaciones puntuales, deleciones y mutaciones sin sentido, así como los que afectan empalme, dan como resultado una deficiencia de esta enzima. (Tomatsu *et al.*, 1992).

Oshima *et al.* en 1991, estudiando 3 pacientes con síndrome de Morquio B, identificaron 3 mutaciones heterocigotos compuestos diferentes en el gen Glb1 (beta-galactosidasa) (Oshima *et al.*, 1991). Este gen codifica beta-galactosidasa-1, una enzima lisosomal que hidroliza el terminal beta-galactosa a partir de sustratos de gangliósidos y otros glico conjugados. Los defectos en este gen son la causa de GM1-gangliosidosis y el síndrome de Morquio B. (Gene, 2015).

## **MANIFESTACIONES**

### **GENERALES**

En pacientes que padecen síndrome de Morquio, el sistema músculo esquelético es a menudo el primero en ser afectado e implica los esqueletos apendicular y axial. Se hace evidente entre los 2 y 3 años de edad, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados a los 5 años de edad. (Algahim *et al.*, 2013). Por un lado, los pacientes con fenotipo MPS IV-A parecen sanos al nacer y sus principales signos y síntomas en la mayoría de los pacientes se observan generalmente antes de cumplir su primer año de vida, incluyendo cifosis, *pectus carinatum* (protrusión del pecho) y frontal prominente y posteriormente problemas de marcha. En dichos pacientes, suelen evaluarse durante el segundo año de vida, características esqueléticas únicas que incluyen rodillas valgus, retraso del crecimiento, laxitud de las articulaciones y trastornos de marcha. (Tomatsu, 2013).

Por su parte Nelson *et al.* en 1988 propusieron la división de MPS IV-A en 3 subgrupos: clásica severa, intermedia y atenuada, lo que reflejó la variabilidad clínica observada en 12 casos enzimáticamente estudiados. Concluyendo que los que fueron ligeramente afectados mostraron una relativa alta actividad enzimática residual. (Nelson *et al.*, 1988).

Greenberg en 1968, observó que la complicación más peligrosa es la dislocación atlantoaxial debido a la hipoplasia odontoides. Es por ello que la manifestación musculoesquelética más grave en MPS IV-A es la displasia odontoides y la inestabilidad cervical C1-2, que se encuentra en todos los pacientes con MPS IV-A. La displasia odontoides, en combinación con la laxitud ligamentosa y la deposición de GAG's extradural, pueden dar lugar a la subluxación atlantoaxial y/o estenosis cervical con o sin compresión de la médula espinal, mielopatía cervical o incluso la muerte debido a déficits neurológicos graduales o abruptos. (Algahim *et al.*, 2013).

El acumulo excesivo de Keratán-sulfato provoca displasia esquelética, como se muestra en la *figura 8*, que a su vez desencadena talla baja, la compresión de la médula espinal cervical, *pectus carinatum*, cifoescoliosis, articulaciones hipermóviles y marcha anormal con una mayor tendencia a caer (Tomatsu, 2013). Así mismo, opacidades corneales, deformidad de la columna, rodillas valgus, sordera, debilidad muscular, y aumento en la excreción urinaria de keratán-sulfato (Citado por Kuratani *et al.*, 2005) .



**Fig.8** Apariencia física típica de pacientes con MPS IV-A, talla baja, *pectus carinatum*, cifoesciosis entre otras. Tomada de Hendriksz *et al.* 2015.

Las complicaciones cardiovasculares son comunes en MPS y pueden afectar las válvulas cardíacas, las arterias coronarias, y la aorta. La acumulación excesiva de GAG's en la válvula coronaria y tejido aórtico conducen al adelgazamiento del tejido y disfunción valvular, esclerosis de la íntima de las arterias coronarias, y debilitamiento de la pared aórtica. (Algahim *et al.*, 2013).

Otras complicaciones potenciales incluyen las vías respiratorias y compromiso pulmonar, así como pérdida de audición. Los pacientes con fenotipo grave a menudo no sobreviven más allá de la segunda o tercera década de vida, esto es principalmente ocasionado por la inestabilidad cervical y el compromiso pulmonar. A diferencia de la mayoría de otras condiciones de MPS, MPS IV-A no afecta la función neurológica, y los pacientes tienden a mantener el intelecto normal. (Tomatsu, 2013).

## ORO-FACIALES

Diversos autores han descrito las manifestaciones oro-faciales de pacientes con Mucopolisacaridosis tipo IV y son delineadas en el *cuadro 4*, que inicia con Garn y Hurme en 1952, quienes fueron los primeros en describir anomalías dentales de nueve hermanos, entre ellos 3 afectados por síndrome de Morquio presentaban esmalte delgado, con fisuras y tendencia a fracturarse y/o desprendimiento de la superficie dental con dentina aparentemente normal, mientras que los seis hermanos no afectados por MPS presentaban dentición normal. (Citado por Rekka *et al.*, 2012).

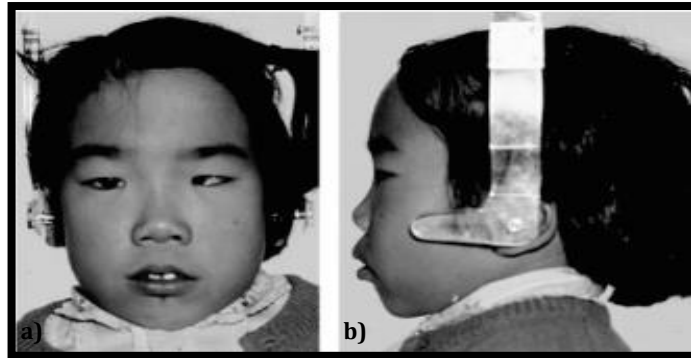
**CUADRO 4. MANIFESTACIONES OROFACIALES DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV.**

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>MPS</b>	<b>MANIFESTACIÓN OROFACIAL</b>
Hendrikz <i>et al.</i>	2015	MPS IV	Dientes pequeños y espaciados, cúspides puntiagudas y delgadas, esmalte débil y vulnerabilidad a caries.
James <i>et al.</i>	2012	MPS IV	Vulnerabilidad de formación de caries y anomalías del desarrollo de dentición temporal y permanente..
Tomatsu <i>et al.</i>	2011	MPS IV	Caries y atrición dental.
Oncag <i>et al.</i>	2006	MPS IV	Puente nasal aplanado, alas nasales amplias, tercio inferior facial prominente, mordida abierta anterior, boca ancha.
Kuratani <i>et al.</i>	2005	MPS IV	Dentición espaciada, esmalte dental débil (Hipoplasia del esmalte).
Rolling <i>et al.</i>	1999	MPS IV	Cúspides puntiagudas, incisivos con forma punteada, esmalte dental débil, reabsorción condilar, superficies bucales picadas y porosas. Incisivos en forma de pala.
Smith <i>et al.</i>	1995	MPS IV	Retraso de la erupción, folículos dentales hiperplásicos.
Kinirons and Nelson	1990	MPS IV	Esmalte dental débil, microdoncia, cúspides de molares puntiaguda, cara oclusal cóncava, incisivos con forma punteada. Incisivos en forma de pala.
Lustmann	1978	MPS IV	Calcificación parcial de esmalte y dentina.
Levin <i>et al.</i>	1975	MPS IV	Tercio facial inferior prominente, puente nasal plano, paladar ancho y aplanado, dientes anteriores espaciados y amarillentos, dientes cónicos y cúspides puntiagudas, esmalte defectuoso.
Sela <i>et al.</i>	1975	MPS IV	Esmalte débil, cúspides morales pequeñas y puntiagudas, hipoplasia generalizada del esmalte, lengua geográfica, quistes dentígeros asociados a dientes no erupcionados.
Garn y Hurme	1952	MPS IV	Esmalte delgado, con fisuras y tendencia a fracturarse y/o desprendimiento de la superficie dental con dentina aparentemente normal.
Ribeiro <i>et al.</i>	2014	MPS IV-A	Esmalte fisurado.
Antunes <i>et al.</i>	2013	MPS IV-A	Mordida cruzada posterior, diastemas, esmalte hipoplásico, labios gruesos, cúspides puntiagudas, concavidad bucal/ palatal, overjet, ronquidos, respirador bucal.
Ribeiro <i>et al.</i>	2014	MPS I,II Y IV	Deficiencia tercio medio facial, incremento tercio inferior facial, perfil convexo, macroglosia, agrandamiento gingival y arcos dentales amplios.

En el presente cuadro se describen las manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis tipo IV. Tomado y modificado del artículo de James A., *et. al.*, *JIMD Rep.* 2012; 2: 51-8.



Posteriormente Levin LS. en 1975 reportó que en cuanto a sus manifestaciones orofaciales, el síndrome se caracteriza por un puente nasal plano, narinas amplias, boca amplia, incisivos hiperinclinados hacia labial, dientes espaciados, arco dental amplio, esmalte delgado, agrietado y con fisuras. En las *figuras 9 y 10* se muestran *facies* y algunas manifestaciones orofaciales antes mencionadas.



**Fig.9** *Facies* paciente con MPS IV de 7 años 8 meses de edad. (Tomadas de Kuratani *et al.*; 2005). **a)** Fotografía frontal de *facies* que muestra frente amplia, cara alargada, estrabismo, nariz ancha y labios engrosados. **b)** Fotografía lateral que muestra tercio medio facial deprimido, labios prominentes e incompetencia labial.



**Fig.10** Fotografías intraorales de paciente con MPS IV de 7 años 8 meses de edad, muestran clase III molar de Angle, mordida abierta anterior, dientes espaciados con engrosamiento gingival. (Tomadas de Kuratani *et al.*; 2005).

Por su parte Kinirons en 1990, examinó nueve pacientes con fenotipo de MPS IV-A, y encontró en todos anomalías dentales, entre ellos esmalte dental débil, microdoncia, cúspides de molares puntiaguda, cara oclusal cóncava, incisivos con forma punteada y de pala, y destacó que estos cambios dentales se ven sólo en pacientes con MPS IV-A (deficiencia de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa) y que no se encuentran en MPS IV-B (deficiencia de beta-galactosidasa). Concluyó que los cambios dentales pueden ayudar en el diagnóstico de pacientes afectados por MPS IV-A y son especialmente útiles en casos atípicos leves. (Kinirons, 1990). Así mismo Trojak *et al.* coinciden en que el espesor del esmalte puede ser utilizado para distinguir MPS IV-B de MPS IV-A. (Citado por Rekka *et al.*, 2012).

Por otro lado, Rolling *et al.* en 1999, describieron, en tres hermanos con síndrome de Morquio, características dentales particulares como cúspides puntiagudas, incisivos en forma de pala, con presencia de esmalte fino y superficies vestibulares fisuradas. Además, en los tres hermanos la ATM se vio afectada con reabsorción severa del cóndilo. Así mismo, en examen histológico de los molares primarios exfoliados, se encontró una banda con aumento de porosidad después de las estrías de Retzius en la parte exterior del esmalte. Por lo que concluyeron la importancia de una estrecha supervisión y cuidado del desarrollo dental con el fin de evitar el desgaste de los dientes, pérdida de altura vertical de la cara y el riesgo de disfunción de la ATM. (Rolling *et al.*, 1999).

En resumen los pacientes con síndrome de Morquio presentan dientes pequeños y ampliamente espaciados, a menudo lo hacen con cúspides puntiagudas y delgadas, estructuralmente presentan esmalte débil, entre otras anomalías en el desarrollo de la dentición temporal y permanente; vulnerable a la formación de caries. En la *figura 11* se muestran diversas manifestaciones dentales. (Hendriksz CJ. *et al.*, 2015).



**Fig.11** Fotografías intraorales de pacientes con MPS IV-A en dentición mixta y permanente que muestran dientes espaciados, mordida abierta anterior, engrosamiento gingival y cúspides puntiagudas. (Tomada de Hendriksz *et al.* 2015).

# TRATAMIENTO

## GENERAL

Las Mucopolisacaridososis se asocian con una deficiencia de una enzima lisosomal específica implicada en la degradación de glicosaminoglicanos y actualmente no existe una cura definitiva; el estándar actual de atención es el manejo médico y quirúrgico de los órganos y sistemas involucrados con el objetivo de ser paliativos y brindar prevención y disminución del progreso de las complicaciones. Una vez diagnosticada, el tratamiento de mucopolisacaridososis requiere un enfoque específico y multidisciplinario, a menudo involucrando médicos de atención primaria, ortopedistas, neumólogos, cardiólogos y anestesiólogos. Las MPS y otras enfermedades de almacenamiento lisosomal, como lo son síndrome de Hurler (MPS I), el síndrome de Hunter (MPS II), el síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI), la enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, y la enfermedad de Pompe, actualmente están siendo tratadas con la terapia de reemplazo enzimático (ERT). La terapia de células madre hematopoyéticas (TCMH) ó también conocida como Trasplante Hematopoyético de Progenitores (TPH), que ha jugado un papel importante en el tratamiento del síndrome de Hurler y está actualmente bajo estudio intensivo para el tratamiento de otras MPS. Por otra parte el papel de la ERT y TPH para el tratamiento de MPS IV-A también están bajo investigación. (Algahim *et al.*, 2013).

Cabe agregar que en la década de 1980 se propuso el tratamiento de MPS con TPH, y en 1990 la Terapia de Reemplazo Enzimático (ERT); ambas se han desarrollado como herramientas terapéuticas para restaurar, al menos parcialmente, la actividad de la enzima deficiente. ERT se convirtió en una realidad aprobada para uso clínico en 2003 para MPS I y en 2006 para MPS II. (Giugliani *et al.*, 2010).

De modo que el primer Trasplante Hematopoyético de Progenitores (TPH) para el tratamiento de MPS que se realizó fue en 1980 en un niño con síndrome de Hurler (MPS IH) (Wolf *et al.*, 2015). Hasta la fecha el efecto de la terapia de reemplazo de la enzima en la salud oral de los pacientes con Mucopolisacaridososis es en gran parte desconocido (James *et al.* 2011). Sin embargo McGovern *et al.*, en 2010 realizaron un estudio en pacientes con MPS I post Trasplante Hematopoyético de Progenitores (TPH), que se llevó a cabo en la primera infancia, a fin de ayudar a prevenir la acumulación de glicosaminoglicanos y mejorar la función del organismo; y concluyeron que los pacientes con el síndrome de Hurler post-TPH

son propensos a retraso en el desarrollo dental, padecer maloclusión, y anomalías dentales, particularmente hipodoncia y microdoncia. (McGovern *et al.*, 2010).

Por una parte las opciones de tratamiento para MPS I incluyen terapia de células madre hematopoyéticas (TCMH) recomendada antes de los 2,5 años de edad para los pacientes con el fenotipo más grave o MPS I IH, y la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con laronidasa ( $\alpha$ -L-iduronidasa humana recombinante) que se indica como tratamiento primario para los pacientes con MPS I atenuada O MPS IS. La administración de laronidasa es segura y efectiva, y las mejoras en las manifestaciones clínicas y la estabilización del progreso de la enfermedad depende de los diversos grados de la enfermedad y en gran medida de un diagnóstico y tratamiento precoz. Las características clínicas, como enfermedad de la válvula cardíaca, opacidad corneal, y cambios esqueléticos no responden tan bien a la TRE. (Al-Sanna *et al.*, 2015).

Por otro lado, hasta la fecha los resultados de los trasplantes de médula ósea en pacientes con MPS II no se han considerado satisfactorios (Martin *et al.*, 2008). Sin embargo, ahora se han reportado avances alentadores con TCMH realizada a temprana edad en un número limitado de pacientes con MPS II por lo que en general, esta terapia no ha sido recomendada para dichos pacientes, debido a la falta de beneficios neurológicos claramente demostrados y la alta tasa de morbilidad y mortalidad. Así mismo la TRE para el tratamiento de MPS II se lleva a cabo mediante la administración intravenosa de idursulfasa, una proteína glicosilada análoga nativa de iduronato-2-sulfatasa humana y producida por ingeniería genética en una línea celular humana continua. Esto fue aprobado para el tratamiento de pacientes en los Estados Unidos en julio de 2006 (FDA), y en Europa en enero de 2007 (EMEA). (Giugliani *et al.*, 2010).

## ORO-FACIAL

El tratamiento temprano de cualquier enfermedad dental y el mantenimiento dental preventivo es importante para evitar las intervenciones orales que requieran anestesia general y así conservar la salud oral en óptimo estado mejorando la calidad de vida del paciente. (Hendriksz *et al.*, 2013)

Por su parte Franco *et al.* en 1996 consideran de particular importancia la atención a la salud oral en la población de pacientes con Mucopolisacaridosis, especialmente la caries dental, ya que pueden contribuir al riesgo de endocarditis bacteriana y la profilaxis con antibióticos puede estar indicada en algunos casos antes de cualquier tratamiento o cirugía invasiva oral. (Citado por Hendriksz *et al.*, 2013)

Es importante tener en cuenta que debido a la obstrucción de las vías respiratorias, afectación pulmonar, y la compresión de la médula espinal asociada con MPS II, cualquier procedimiento quirúrgico o de detección, que requiera anestesia general o sedación, como lo es el caso de la rehabilitación dental, debe realizarse sólo en institución hospitalaria. La dificultad en el control de la vía aérea perioperatoria se complica aún más por la fusión cervical anterior, tórax amplio, cuello corto, y la deposición de GAG's en los tejidos de vías aéreas. Estos factores también pueden retrasar la ex-intubación y predisponer a los pacientes a la traqueotomía. (Algahim *et al.*, 2013).

Así mismo Sheiham en 2005, describió el papel fundamental de los dientes en el sistema digestivo y la importancia de la salud oral en el mantenimiento de la calidad de vida de los pacientes con MPS IV-A. De igual modo mencionó que la mayoría de los pacientes con MPS IV-A tienen inconvenientes con la anestesia debido a las vías respiratorias estrechas e hipoplasia pulmonar, y dicha dificultad con las vías respiratorias superiores e inferiores aumenta, a medida que avanza la enfermedad por lo que es recomendable el mantenimiento dental preventivo (Citado por Tomatsu, 2013).

### 3. JUSTIFICACIÓN

Existen enfermedades de baja prevalencia o raras, también llamadas huérfanas como lo son las de almacenamiento lisosomal o Mucopolisacaridosis (MPS), en el caso de México de acuerdo con la Ley General de Salud, éstas se definen como aquellas que tienen prevalencia de no más de 5 personas por cada 10 mil habitantes. Actualmente existen datos de la asociación MPS JAJAX AC, donde se estima que al menos 6 millones de mexicanos padecen alguna enfermedad rara, incluidas las MPS, de las cuales 75% afectan a infantes. Incluso se considera que 30% de los pacientes que las sufren mueren antes de los cinco años de edad.

El cuidado de la salud oral es de vital importancia, sobre todo en niños con algún tipo de limitación ya sea física, mental o conductual como lo es el caso de los pacientes con mucopolisacaridosis. El óptimo estado de salud dental propicia un estado nutricional adecuado, favorece la fonación correcta y mejora el aspecto físico y psicológico del paciente, por ello la importancia de las medidas preventivas.

Debido a la rareza de la enfermedad, la mayoría de los médicos no están familiarizados con las necesidades especiales de estos pacientes, es por ello que el conocimiento de las manifestaciones orofaciales guiará tratamientos multidisciplinarios preventivos para reconocer y manejar las complicaciones, como lo son la caries dental, la que debido al sin número de bacterias que participan en su desarrollo, pueden promover afecciones cardiacas, como endocarditis bacteriana, además de enfermedad periodontal y erosión del esmalte.

Asimismo, es necesario brindar mayor información a otros profesionales de la salud (dentistas y fisioterapeutas) sobre la enfermedad, riesgo-beneficio de las intervenciones y las precauciones necesarias con los tratamientos, así como sus periódicas evaluaciones, lo que evitará tropiezos a las familias para encontrar el tratamiento adecuado y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Cabe mencionar que existen protocolos que constituyen un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para la atención, diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad metabólica pero no existe ningún enfoque dental debido a la controversia que

actualmente existe en las descripción de las manifestaciones orofaciales en pacientes con Mucopolisacaridosis, por lo que resulta relevante realizar una revisión que muestre la amplia gama de alteraciones con que cursan estos pacientes a lo largo de su vida, lo que beneficiará a los profesionales de la salud que atienden directamente a estos niños para realizar detección precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, con el fin de mejorar la calidad de la atención médica y de vida de estos pacientes, optimizando tiempo y recursos.

## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mucopolisacaridosis es una enfermedad crónica, progresiva con afección multisistémica que origina deterioro sistémico e incapacidad, por lo que la gran mayoría de los especialistas atienden pocos casos en su consulta diaria, lo que conlleva a una escasa experiencia y conocimiento de la enfermedad. Esto provoca que los pacientes tarden meses e incluso años en ser diagnosticados y en recibir el tratamiento más adecuado. La intervención temprana y el manejo multidisciplinario, permiten optimizar la atención médica, incluyendo el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Los pacientes con Mucopolisacaridosis representan un desafío para los odontopediatras debido a las múltiples discapacidades físicas que presentan estos pacientes, entre las que resalta la dificultad de vías aéreas permeables, retardo mental y problemas cardíacos entre otras. Muchos de los pacientes, presentan también problemas de conducta que son progresivos durante el proceso de la enfermedad.

Actualmente, existe controversia en la descripción de manifestaciones orofaciales presentes en los pacientes con mucopolisacaridosis, por lo que la descripción de éstas es de suma importancia ya que ello permitirá ofrecer un manejo multidisciplinario adecuado.

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: *¿Cuáles son las manifestaciones oro-faciales que presentan los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y IV?*



## **5. OBJETIVO GENERAL**

Describir las manifestaciones orofaciales en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y IV, mediante revisión bibliográfica.

## **6. METODOLOGÍA**

Trabajo monográfico de actualización.

Fuente directa: libros, revistas y páginas web.

Se realizó revisión bibliográfica en la que se incluyeron libros, revistas y páginas web de base de datos como PubMed, Gene, OMIM y EBSCO, al igual que resúmenes de artículos de investigación biomédica certificados y actualizados referentes al tema.

## 7. DISCUSIÓN

Tras la revisión bibliográfica realizada en este estudio se describe a la Mucopolisacaridosis como una afección genética multisistémica, de curso crónico y severo, de incidencia rara, que aumenta la morbilidad y mortalidad en niños a nivel mundial. Es un trastorno difícil de identificar, debido a su rareza en su estadio temprano lo cual dificulta y requiere mayor conocimiento por parte de médicos especialistas y odontopediatras.

Antunes *et al.*, en 2013 refirieron que en 1960 Silvester Sanfilippo identificó diferentes tipos de mucopolisacáridos en muestra de orina y a su vez realizó el primer reporte de alteraciones dentales en pacientes con mucopolisacaridosis. Esto seguido por Worth quien describió en 1966 las manifestaciones orofaciales de paciente con mucopolisacaridosis tipo I entre las que destacan anomalías condilares, microdoncia, ramas mandibulares cortas entre otras. (Citado por James *et al.*, 2012).

En cuanto a las primeras manifestaciones orofaciales de MPS I descritas por Worth en 1966 y Gardner en 1971 coinciden en la presencia de dientes espaciados y en lesiones mandibulares, a ellos se les suman las aportaciones realizadas por Schmidt *et al.*, en 1987 y Keith *et al.*, en 1990 concordando en anomalías condilares (cóndilos aplanados e hipoplásicos), quistes dentígeros y ramas mandibulares cortas, así como hipertelorismo; a esto Keith *et al.*, suman la presencia de maxilar y frente ancha, mentón y arcos dentales anchos, e hiperplasia gingival y macroglosia, estas dos últimas también mencionadas en los trabajos de Thomas y Tandon en el 2000, Guven *et al.*, en 2008, Tatapudi *et al.*, en 2011 y Richa *et al.*, en 2012.

Por otro lado, Guven *et al.*, en 2008 describieron las características químicas y radiográficas del esmalte y dentina en un paciente con MPS IH de 13 años de edad, entre ellas presencia de dientes primarios hipoplásicos, canales pulpares obliterados, taurodontismo en molares, limitación de apertura bucal debido a la hipoplasia condilar y mordida abierta anterior. Así mismo, Tatapudi *et al.*, en 2011 y Richa *et al.*, en 2012 coinciden con lo descrito por Guven *et al.*, respecto a la mordida abierta anterior y agregan a su descripción la presencia de paladar ojival en sus hallazgos.

Por su parte Antunes *et al.*, en 2013 describieron en su trabajo las características y salud oral de 12 pacientes con mucopolisacaridosis tipos I, II y IV-A. Dos de los pacientes con MPS I presentaron hábitos parafuncionales como bruxismo, onicofagia y morder objetos. Por otro lado, en cuanto a los cuatro pacientes con MPS II, se observaron clase I molar, mordida abierta anterior, respiración bucal y ronquidos, con proceso alveolar angosto, retención dental, labios anchos y limitación de apertura bucal, dos de ellos presentaron mordida cruzada posterior, ramas mandibulares cortas, defectos condilares y dientes impactados.

Con las descripciones de Antunes *et al.*, coinciden las de Anekar *et al.*, y Savitha *et al.*, en 2015 quienes describen de manera independiente un caso de MPS II. Así mismo Savitha *et al.*, describen un paciente con mandíbula corta y ancha, dientes laterales en forma de clavija y paladar parabólico, en su mayoría la descripción previa ya se había plasmado en el trabajo de Hopkins *et al.*, en 1973, quien también describió la alta incidencia de caries dental al igual que Gajula *et al.*, en 2012. Por otro lado Burton en 2012 definió los rasgos de su paciente refiriendo frontal prominente, cejas pobladas, ojos hinchados, nariz ancha, carrillos amplios, labios gruesos y macroglosia.

Respecto a los pacientes con MPS IV, Garn y Hurme en 1952, fueron los primeros en reportar anomalías dentales de estos pacientes, destacando en ellos la presencia de esmalte débil y con fosetas. A ellos se suma la aportación de Levin en 1975 quien describió las características orofaciales de pacientes con MPS IV, entre ellas tercio facial inferior prominente, puente nasal plano, paladar ancho y aplanado, dientes anteriores espaciados y amarillentos, cónicos y con cúspides puntiagudas y con esmalte defectuoso. Con dicha descripción coincidieron Sela *et al.*, en el mismo año, Kinirons *et al.*, en 1990, Smith *et al.*, en 1995, Rolling *et al.*, en 1999 y Kuratani en 2005. Por otra parte, Oncag *et al.*, realizaron nuevas aportaciones mencionando en su trabajo en 2006 que pacientes con MPS IV presentan puente nasal aplanado, alas nasales amplias, mordida abierta anterior y boca ancha. (Citado por James *et al.*, 2012). Además Tomatsu *et al.*, en 2011, James *et al.*, en 2012 y Hendrikz en 2014, coincidieron en la vulnerabilidad en el desarrollo de lesiones cariosas debido a factores como el debilitamiento del esmalte y la falta de higiene bucal.

La presente revisión incluyó varios protocolos de atención implementados en Europa publicados por Algahim *et al.* en 2013, James *et al.* en 2011 y Scarpa *et al.*, en 2011, en

Norteamérica publicado por Hendriksz *et al.* en 2015, en Latinoamérica publicado por Muenzer *et al.* en 2009 y México en pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis, observándose controversias en cuanto al abordaje de atención de problemas bucodentales. Por su parte en España y Norteamérica se recomiendan visitas periódicas al dentista en busca de diagnóstico y seguimiento del desarrollo y cuidado dental regular para prevenir caries al menos anualmente y el desgaste de los dientes; esto podría incluir las topicaciones de fluoruro y la colocación de selladores de fosas y fisuras en los casos necesarios; a diferencia de las guías de diagnóstico y tratamiento en cada tipo de Mucopolisacaridosis publicadas por la CENETEC en México (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud), las cuales no recomiendan un protocolo de atención dental de dichos pacientes sin embargo si hacen referencia de algunas manifestaciones orofaciales.

## 8. CONCLUSIONES

Las manifestaciones orofaciales en los pacientes con mucopolisacaridosis han sido descritas de manera inconsistente, debido a la baja incidencia que existe de dicha enfermedad, son pocos los estudios sobre el tema, y lo poco que se conoce es gracias a los reportes de caso que describen algunas de estas manifestaciones.

Ya que las manifestaciones orofaciales de la enfermedad se comienzan a exhibir a edad temprana, es necesario que el pediatra o médico especialista remita al paciente con el odontopediatra para el reconocimiento de los signos y síntomas, así como el diagnóstico y tratamiento bucodental oportuno en los pacientes.

Es indispensable que el odontopediatra conozca e identifique las manifestaciones orofaciales clínica y radiográficamente de pacientes con mucopolisacaridosis, a fin de encaminar tratamientos preventivos que mantengan en óptimas condiciones la salud bucal y general de estos pacientes.

Hasta la fecha en la presente revisión no se encontraron estudios publicados que hayan evaluado algún signo o síntoma orofacial en forma aislada o en conjunto, o protocolos de tratamiento bucodental de pacientes con MPS en México.

Es imprescindible crear conciencia y sugerir la inclusión en las políticas de salud pública, las necesidades, tratamientos especializados y oportunos, que requieren los pacientes con MPS, a fin de reducir riesgos significativos y daños irreversibles, lo que permitirá favorecer con ello una mejor calidad de vida.

## **9. APORTACIONES**

Esta revisión favorece ofrecer la posibilidad de que en un futuro se diseñen estrategias de salud pública dirigidas específicamente al manejo especializado de las manifestaciones orofaciales de pacientes con mucopolisacaridosis.

Asociar la descripción de las manifestaciones orofaciales y sistémicas y a su vez vincular el manejo interdisciplinario del médico especialista y el odontopediatra en beneficio del paciente con mucopolisacaridosis.

El presente trabajo contribuye a la conjunción actualizada de las descripciones orofaciales de los pacientes con mucopolisacaridosis.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Sannaa, N. A., Bay, L., Barbouth, D. S., Benhayoun, Y., Goizet, C., Guelbert, N., ... Ivanovska Holder, I. (2015). Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10, 131.
2. Algahim MF & Almassi GH. (2013). Current and emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 9, 45–53.
3. Anekar J, Nappalli D. (2015). A Rare Case of Mucopolysaccharidosis: Hunter Syndrome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 9(4):ZD23-ZD26.
4. Antunes LA, Nogueira AP, Castro GF, Ribeiro MG, de Souza IP. (2013). Dental findings and oral health status in patients with mucopolysaccharidosis: a case series. *Acta odontológica Scandinavica*, 71: 157-167.
5. Bach G, Friedman R, Weissmann B, Neufeld EF. (1972). The defect in the Hurler and Scheie Syndromes: Deficiency of  $\alpha$ -L- Iduronidase. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* Vol.69, No. 8, pp.2048-2051.
6. Barker D, Welbury RR. (2000). Dental findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IVa). *ASDC J Dent Child*,67:431–433.
7. Bay L. (2008). Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch. argent. pediatr.*, Buenos Aires, v. 106, n. 4.
8. Berg, K., Danes, B. S., Bearn, A. G. (1968). The linkage relation of the loci for the Xm serum system and the X-linked form of Hurler's syndrome (Hunter's syndrome). *Am. J. Hum. Genet.* 20: 398-401.
9. Burton BK & Giugliani R. (2012). Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *European Journal of Pediatrics*, 171(4), 631–639.
10. Ceravolo F, Mascaro I, Sestito S, Pascale E, Lauricella A, Dizione E and Concolino D. (2013). Home treatment in paediatric patients with Hunter syndrome: the first Italian experience. *Italian Journal of Pediatrics*, 39:53 .
11. Cleary, M. A., Wraith, J. E. (1995). The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediat.* 84: 337-339.
12. Correa LN. (2005). Mucopolisacaridosis. *Precop*; 3:30-7.
13. Danes, B. S., Bearn, A. G. (1965). Hurler's syndrome: demonstration of an inherited disorder of connective tissue in cell culture. *Science* 149: 987-988.
14. Danes, B. S., Bearn, A. G. (1967). Cellular metachromasia, a genetic marker for studying the mucopolysaccharidoses. *Lancet* 289: 241-243.
15. Del Toro-Riera M. (2007). Follow-up of patients with Hunter syndrome: the Hunter Outcome Survey (HOS) registry. *Rev Neurol.* 19;44.
16. Dorfman A & Matalon R. (1976). Mucopolysaccharidoses. (A review). *Proc. Nat. Acad. Sct.* Vol. 73, No. 2 pp. 630-637.
17. Downs AT, Crisp T, Ferretti G. (1995). Hunter's syndrome and oral manifestations: a review. *Pediatric Dentistry*, 17: 2.

18. Fratantoni, J. C., Hall, C. W., Neufeld, E. F. (1968). Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science* 162: 570-572.
19. Fernández Clamont F.J.(2013). Reforma el artículo 77 Bis 29 de la Ley General de Salud de México, *Diario Oficial de la Federación. Gaceta Parlamentaria*, Número 3924-XI.
20. Gajula P, Ramalingam K, Bhadrashetty D. (2012). A rare case of mucopolysaccharidosis: Hunter Syndrome. *J Nat Sci Biol Med.* 3(1): 97-100.
21. Gardner DG. (1971). The oral manifestation of Hurler's Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 32; 46-57.
22. Gene, National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2015). IDS (iduronate 2-sulfatase). Gene ID (3423): (4-Oct-2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3423>.
23. Gene, National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2015). IDUA (iduronidase, alpha-L-). Gene ID (3425): (4-Oct-2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3425>.
24. Gene, National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2015). GALNS (galactosamine (N-acetyl)-6-sulfatase). Gene ID (2588): (4-Oct-2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2588>.
25. Gene, National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2015). Gb1 (galactosidase, beta 1). Gene ID (2720): (15-Oct-2015). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2720>.
26. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM.(2009). A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 96(1):13–19.
27. Giugliani, R., Federhen, A., Rojas, M. V. M., Vieira, T., Artigalás, O., Pinto, L. L., ... Martins, A. M. (2010). Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 33(4), 589–604.
28. Glossl, J., Kresse, H., Mendla, K., Cantz, M., Rosenkranz, W. (1984). Partial deficiency of glycoprotein neuraminidase in some patients with Morquio disease type A. *Pediatr. Res.* 18: 302-305.
29. Greenberg, A. D. (1968). Atlantoaxial dislocations. *Brain* 91: 655-684.
30. Guven G, Cehreli ZC, Altun C, Sençimen M, Ide S, Bayari SH, Karaçay S. (2008) Mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): oral and radiographic findings and ultrastructural/chemical features of enamel and dentin. *OOOOE*, Volume 105, Number 1.
31. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, Braunlin E. (2013). Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 36(2), 309–322.
32. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, Raiman J, Villarreal MS, Savarirayan R. (2015). International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 167A(1):11-25.
33. Hite SH, Peters C, Krivit W. (2000). Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H); *Pediatr Radiol*; 30: 464- 470
34. James A, Hendriksz CJ, Addison O. (2012). The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharide disorder. *JIMD Rep.* 2:51-8.



35. Johnson BA, Dajnoki A, Bodamer OA. (2015). Diagnosing lysosomal storage disorders: mucopolysaccharidosis type I. *Curr Protoc Hum Genet.* 2015 Jan 20;84:17.1-8.
36. Keith O, Scully C, Weidmann GM (1990). Orofacial features of Scheie(Hurler- Scheie) Syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 70; 70-74.
37. Keulemans JL, Sinigerska I, Garritsen VH, Huijmans JG, Voznyi YV, van Diggelen OP, Kleijer WJ. (2002). Prenatal diagnosis of the Hunter syndrome and the introduction of a new fluorimetric enzyme assay. *Prenat Diagn,* 22(11):1016-1021.
38. Kinirons MJ, Nelson J. (1990). Dental findings in mucopolysaccharidosis type IV A (Morquio's disease type A). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 70(2):176-9.
39. Kuratani T, Miyawaki S, Murakami T, Takano-Yamamoto T. (2005). Early orthodontic treatment and long-term observation in a patient with Morquio syndrome. *Angle Orthod.* 75(5):881-7.
40. Levin LS, Jorgenson RJ, Salinas CF.( 1975). Oral findings in the Morquio syndrome (Mucopolysaccharidosis IV). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* 39: 390- 395.
41. Li, P., Bellows, A. B., Thompson, J. N. (1999). Molecular basis of iduronate-2-sulphatase gene mutations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *J. Med. Genet.* 36: 21-27.
42. Liu KL. (1980). The oral signs of Hurler- Hunter síndrome: report of four cases. *ASDC J Dent Child* 47; 122-127.
43. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer J. (2008). Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics;* Vol. 121 No. 2. pp. 377 -386.
44. Matalon, R., Arbogast, B., Dorfman, A. (1974). Morquio's syndrome: a deficiency of chondroitin sulfate N-acetylhexosamine sulfate sulfatase. (Abstract) *Pediatr. Res.* 8: 436.
45. McGovern E, Owens L, Nunn J, Bolas A, Meara AO, Fleming P. (2010) Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. Oral features and dental health in Hurler Syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Paediatr Dent.* 20(5):322-9.
46. McKusick, V. A., Howell, R. R., Hussels, I. E., Neufeld, E. F., Stevenson, R. E. (1972). Allelism, nonallelism and genetic compounds among the mucopolysaccharidoses. *Lancet* 299: 993-996.
47. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. (2009). Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 123(1): 19-29.
48. Nelson, J., Broadhead, D., Mossman, J. (1988). Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease): further evidence for heterogeneity. Part I: clinical and biochemical findings. *Clin. Genet.* 33: 111-120.
49. Neufeld, E. F., Muenzer, J. (2001) The mucopolysaccharidoses. In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.) : *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease.* Vol. III. (8th ed.) New York: McGraw-Hill.
50. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2015). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (607014): (04/08/2015): Disponible en: MPS IH. <http://omim.org/entry/607014>.

51. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2015). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (607016): (08/03/2012): Disponible en: MPS IS. <http://omim.org/entry/607016>.
52. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (607015): (10/04/2012): Disponible en: OMIM. MPS IS/H. <http://omim.org/entry/607015>.
53. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2015). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (309900): (02/25/2015): Disponible en: OMIM. MPS IS/H. MPS II. <http://omim.org/entry/309900>.
54. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2015). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (253000#19): (09/28/2015): Disponible en: OMIM. MPS IVA. <http://omim.org/entry/253000#19>.
55. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (2015). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: (253010): (01/10/2011): Disponible en: OMIM. MPS IVB <http://omim.org/entry/253010>.
56. Oshima, A., Yoshida, K., Shimmoto, M., Fukuhara, Y., Sakuraba, H., Suzuki, Y. (1991). Human beta-galactosidase gene mutations in Morquio B disease. *Am. J. Hum. Genet.* 49: 1091-1093.
57. Oussoren E, Brands MM, Ruijter GJ, Van der Ploeg AT, Reuser AJ. (2011). Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: relevance to therapeutic options. *Biochim Biophys Acta.* 1812(11):1542-56.
58. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, Muenzer J, Norato DY, Shapiro E, Thomas J, Viskochil D, Wraith JE. (2007). The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab* 91(1):37-47.
59. Pennock, C. A. (1976). A review and selection of simple laboratory methods used for the study of glycosaminoglycan excretion and the diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *J. Clin. Path.* 29: 111-123.
60. Prommajan, K., Ausavarat, S., Srichomthong, C., Puangsricharern, V., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2011). A novel p.E276K IDUA mutation decreasing  $\alpha$ -L-iduronidase activity causes mucopolysaccharidosis type I. *Molecular Vision*, 17, 456–460.
61. Rekka P, Rathna PV, Jagadeesh S, Seshadri S. (2012). Mucopolysaccharidoses type IV A (Morquio syndrome): a case series of three siblings. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.*;30(1):66-9. doi: 10.4103/0970-4388.95586.
62. Ribeiro EM, Fonteles CS, Freitas AB, da Silva Alves KS, Monteiro AJ, da Silva CA.( 2015). A Clinical Multicenter Study of Orofacial Features in 26 Brazilian Patients With Different Types of Mucopolysaccharidosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, Vol. 52, No. 3, pp. 352-358.
63. Richa, Jay GR, Manu G, Vibha. (2012). Hurler Syndrome (Severe type) a rare case report. *Annals of Dental Research.* Vol 2 (1): 26-30.
64. Rolling, N. Clausen, B. Nyvad, S. Sindet- Pedersen. (1999). Dental findings in three siblings with Morquio's síndrome. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 10.1046.
65. Sánchez LM, Del Ángel E, Domínguez LA.(2012) Mucopolisacaridosis I.Manejo y vigilancia de tres casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 50 (2): 197-201.

66. Sanjurjo Crespo P. (2007). Mucopolisacaridosis de tipo II: aspectos clínicos. *Rev. Neurol;* 44(Supl1):S3-S6.
67. Savitha NS, Saurabh G, Krishnamoorthy SH, Nandan S, Ambili A. (2015). Hunter's syndrome: A case report. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*; 33: 66-8.
68. Scarpa, M., Almássy, Z., Beck, M., Bodamer, O., Bruce, I. A., De Meirleir, L., ... Wraith, J. E. (2011). Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6, 72.
69. Sharma S, Sabharwal JR, Datta P, Sood S. (2012) Clinical manifestation of Hurler syndrome in a 7-year-old child; *Contemp Clin Dent*. 3(1): 86–89.
70. Tatapudi R, Gunashekhar M, Raju PS. (2011) Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: A rare case report. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2(1):66-68.
71. Thomas S, Tandon S. (2000). Hurler syndrome: a case report. *J Clin Pediatr Dent*. 24(4): 335-8.
72. Tomatsu, S., Fukuda, S., Masue, M., Sukegawa, K., Masuno, M., Orii, T. (1992). Mucopolysaccharidosis type IVA: characterization and chromosomal localization of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene and genetic heterogeneity. (Abstract) *Am. J. Hum. Genet.* 51 (suppl.): A178.
73. Tomatsu S, Alméciga-Díaz CJ, Barbosa H, Montañó AM, Barrera LA, Shimada T, Orii T. (2013). Therapies of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome). *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 1(10), 805–818.
74. Turra GS & Schwartz IV. (2011). Evaluation of orofacial motricity in patients with mucopolysaccharidosis: a cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*; 85(3):254-260.
75. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. (2004). Musculoskeletal manifestations of Hurler Syndrome. Longterm followup after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*, 24:97101.
76. Wolf, D. A., Banerjee, S., Hackett, P. B., Whitley, C. B., McIvor, R. S., & Low, W. C. (2015). Gene Therapy for Neurologic Manifestations of Mucopolysaccharidoses. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12(2), 283–296.
77. Wraith, J. E., Rogers, J. G., Danks, D. M. (1987). The mucopolysaccharidoses. *Aust. Paediat. J.* 23: 329-334.
78. Wraith JE. (1995). The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. *Achives of Disease in Childhood*, 72, 263-267.
79. Wraith JE, Scarpa M, Meck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, Van der Ploeg AT, Zeman J. (2008) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter Syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*; 167: 267-277.
80. Wraith JE, Jones S. (2014). Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev*;12 Suppl 1:102-6.
81. Young, E. P. (1992). Prenatal diagnosis of Hurler disease by analysis of alpha-iduronidase in chorionic villi. *J. Inherit. Metab. Dis.* 15: 224-230.

## ANEXO

**Participaciones en congresos.** Participación en la XXIV Semana Nacional de la Investigación Científica organizada por la Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Presentación del cartel: Manifestaciones Orofaciales en el Síndrome de Hunter (MPS II). Realizada los días 6,7, y 8 de Noviembre de 2013.



Universidad de Guadalajara  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

Otorga la Presente  
**CONSTANCIA**

A: <sup>1</sup>Cutty Vianeth Andrade Arroniz, <sup>2</sup> Luis Eduardo Figuera Villanueva, <sup>2</sup> Martha Patricia Gallegos-Arreola, <sup>3</sup>Martha Graciela Fuentes-Lerma, <sup>3</sup>Rocio Patricia Mariaud-Schmidt.

Por la presentación de Trabajo Científico en el área de **ODONTOLOGÍA**  
**MANIFESTACIONES OROFACIALES EN EL SÍNDROME DE HUNTER (MPS II).**

dentro de la  
**XXIV** Semana Nacional de la  
**Investigación Científica**  
Realizada los días 6, 7 y 8 de Noviembre de 2013

Atentamente  
"PIENSA y TRABAJA"  
Guadalajara, Jalisco. Noviembre 2013



Dr. Adrián Daneri Navarro  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN



Dr. Jaime F. Andrade Villanueva  
RECTOR



Ing. Juan Manuel Temus Soto  
DIRECTOR REGIONAL OCCIDENTE CONACYT

# ANEXO

Tríptico realizado para su distribución en Centro Médico de Occidente. Se elaboró un tríptico el cual fue distribuido en Centro Médico entre los familiares de los pacientes que padecen mucopolisacaridosis, para conseguir promoción de salud bucal y un manejo multidisciplinario, invitándolos a acudir a la clínica de posgrado de odontopediatría para llevar a cabo valoración y observación de las características clínicas orofaciales.

### LUGAR DE VALORACIÓN Y ATENCIÓN

Clinicas Odontológicas Integrales de la Universidad de Guadalajara.  
Clínica de Posgrado de Odontopediatría.  
Calle Salvador Quevedo y Zubieta, esq. José María Echauri S/N col. Independencia Oriente, c.p.44340 Guadalajara, Jalisco  
Horario L-V de 9:00am-12:00pm  
Periodo vacacional: 13 dic.- 6 enero 12 abril- 28 abril





UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA.  
DIVISION DE DISCIPLINAS CLINICAS.  
DEPARTAMENTO DE CLINICAS ODONTOLÓGICAS INTEGRALES.  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN ODONTOLÓGIA.  
POSGRADO DE ODONTOPEDIATRÍA.

C.D. Cutty Vianeth Andrade Arroniz

Cel. 0443339574293

Correo: cuttyvaa@me.com

### MUCOPOLISACARIDOSIS Y SUS MANIFESTACIONES OROFACIALES.



VALORACIÓN Y TRATAMIENTO ODONTOLÓGICO EN NIÑOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS.

## ¿QUÉ SON?

Son enfermedades genéticas raras por atesoramiento lisosomal. Heredadas a los hijos por padres portadores excepto MPS II o síndrome de Hunter en la que la madre es la portadora, se presenta con una incidencia de 0.3 a 0.7% por cada 100,000 nacidos vivos. Causada por deficiencia de la enzima que degrada los glicosaminoglicanos (GAGs). El continuo atesoramiento de GAGs dentro de los lisosomas produce daño celular progresivo en órganos.

## CLASIFICACIÓN

- MPS I Hurler, Hurler-Scheie, Scheie.
- MPS II Hunter.
- MPS III Sanfilippo A,B,C y D.
- MPS IV Morquio A,B.
- MPS VI Maroteaux-Lamy.
- MPS VII Sly.
- MPS IX Déficit de Hialuronidasa.



## MANIFESTACIONES

- apnea del sueño
- hepatoesplenomegalia
- hernia umbilical/inguinal
- diarrea crónica
- disostosis múltiple
- retardo de crecimiento
- manos en garras
- rigidez articular
- Enf. en válvulas cardiacas
- tuberculosis corneal
- Macrocefalia e hidrocefalia
- retardo en desarrollo cognitivo
- compresión médula espinal
- síndrome del tunel carpal
- hiperactividad, agresión o impulsividad
- convulsiones
- perdida de audición
- rinorrea e infección persistente
- obstrucción respiratoria

## OROFACIALES

### dentales

- dientes pequeños/cónicos
- hipoplasia del esmalte
- caries
- dientes separados
- molares no erupcionadas

### ósea

- quistes dentigeros mandibulares
- destrucción ósea mandibular bilateral
- ramas mandibulares cortas y angostas
- distancia intergonial amplia
- hipomotilidad mandibular
- rugos palatinas prominentes
- paladar profundo y muy arqueado
- mordida abierta

### tejidos blandos

- labios engrosados
- enciás inflamadas
- lengua protuberante



## ODONTOPEDIATRÍA

Es la rama de la odontología especializada en la atención de niños y todos sus padecimientos orofaciales, que tiene como fin devolverle función, estética y salud a la cavidad oral, mejorando con ello la salud general.



