



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA



**"HALLAZGOS OCULARES EN NIÑOS CON
MUCOPOLISACARIDOSIS EN EL CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA"**

T E S I S D E P O S G R A D O

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN:

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. VANESSA PÉREZ TORRES

ASESOR RESPONSABLE:

DRA LAURA ELENA CAMPOS CAMPOS
Jefe del Servicio de Oftalmología Pediátrica.

COASESORES:

DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES
Medico adscrito al servicio de Oftalmología Pediátrica.

DR. MARIO GONZÁLEZ VITE
Jefe del Servicio de Medicina Interna Pediátrica.

Facultad de Medicina



[Abril 2011]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, 2 NORESTE DEL D.F.

FECHA 21/02/2011

DRA. LAURA ELENA CAMPOS CAMPOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

HALLAZGOS OCULARES EN NIÑOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2011-3502-15

ATENTAMENTE

DR. (A) JAIME ANTONIO ZAEDIVAR CERVERA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3502

IMSS

UNIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

“HALLAZGOS OCULARES EN NIÑOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS EN EL CENTRO
MEDICO NACIONAL LA RAZA”
FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. LAURA ELENA CAMPOS CAMPOS
JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. ASTRID VILLAVICENCIO TORRES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. MARIO GONZÁLEZ VITTE
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DRA. VANESSA PÉREZ TORRES
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

Agradecimientos.

En primer lugar doy gracias a DIOS que ha sido mi guía en todo momento, por prestarme vida y salud, por llenar de bendiciones mi vida, por darme la paciencia y fortaleza necesaria para seguir día tras día y poder alcanzar una meta más.

A mi pequeño Fernandito, por llenar de luz y amor mi vida, por ser mi motorcito e inspiración, te amo hijito, lucharé por ambos siempre.

A mis padres que con su esfuerzo, amor y dedicación me han apoyado siempre, y han estado para mí pese a las adversidades, y que el concluir esta etapa es un éxito también para ustedes, un especial reconocimiento porque han sido padres de mi hijo y lo han llenado de amor en mi ausencia, en especial a ti mamita que te has dedicado al 100%, no tengo como pagarles todo lo que han hecho por mí, los amo.

A mis hermanos Elías y Will con quienes he compartido momentos importantes y me han dejado algunas enseñanzas pese a su corta edad.

A mamá Tita que me has llenado de tus sabios consejos y amor, por acompañarme desde que nací, por comprenderme tanto y por hacer que mi vida sea más dulce. Te amo

A ti padrino porque también has estado en todo momento haciéndonos compañía, porque te importamos y siempre estás interesado en nuestras vivencias y tienes siempre buenos consejos, así como las palabras adecuadas que reconfortan cuando se necesitan.

A Dra. Laura Elena Campos, Dra. Astrid Villavicencio y Dr. González Vite que me proporcionaron las herramientas necesarias para que esta tesis fuera realizada, por sus enseñanzas y por su paciencia.

A mis amigos que estuvieron a mi lado y me dieron palabras de aliento para seguir, quienes me apoyaron y además con quiénes compartí muchos momentos de felicidad.

A todos mis maestros quiénes compartieron sus experiencias y enseñanzas.

GRACIAS!

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVO GENERAL:.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15
HIPÓTESIS.....	15
MATERIAL Y METODOS.....	15
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	15
UNIVERSO DE TRABAJO.....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
DE INCLUSIÓN.....	16
DE EXCLUSIÓN.....	16
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	16
RESULTADOS.....	19
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	24
ANEXOS.....	25
ANEXO I.....	25
ANEXO II.....	26
BIBLIOGRAFÍA.....	27

RESUMEN.

TÍTULO.- Hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis en el Centro Médico Nacional La Raza.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.- ¿Cuáles son los hallazgos oculares encontrados en niños con mucopolisacaridosis atendidos en el Servicio de Oftalmología Pediatría del Centro Médico Nacional La Raza de Marzo 2009 a Marzo del 2010?

OBJETIVO GENERAL. Describir los hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis en el Servicio de Oftalmología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza de marzo 2009 a marzo 2010.

MATERIALES Y MÉTODOS. Estudio clínico, descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional. El universo de trabajo: Pacientes menores de 16 años de edad atendidos en la UMAE HG CMNR con diagnóstico de mucopolisacaridosis.

VARIABLES: Edad, sexo, ojo afectado, agudeza visual, hallazgos oculares, tipo de mucopolisacaridosis.

RESULTADOS. Se hallaron 11 pacientes con mucopolisacaridosis. De estos, 10 (90.9%) cumplieron con los criterios de inclusión. De los que 9 fueron hombres y 1 mujer. La edad promedio fue de 5.5 ± 2.8 años. El 60% de los pacientes presentaron hallazgos oculares en ambos ojos y 10% de forma unilateral. El hallazgo más frecuente fue la opacidad corneal (70%), la que fue bilateral en 85.7% y monocular en 14.3%. El tipo de mucopolisacaridosis en el que se presentaron con mayor frecuencia hallazgos oculares fue el tipo I (Hurler) en un 40%.

CONCLUSIONES. Existe repercusión visual secundaria a los hallazgos oculares asociados a mucopolisacaridosis.

Es de gran importancia estudiar las afecciones oculares de esta enfermedad para tratarla de manera oportuna y dar rehabilitación inmediata para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Mucopolisacaridosis, hallazgos oculares, opacidad corneal, baja visual.

ANTECEDENTES

Las mucopolisacaridoses son un grupo de enfermedades que pertenecen al grupo de trastornos por depósito lisosomal. Estos son un amplio grupo de entidades genético hereditarias en las que existe una deficiencia de alguna enzima lisosomal o de ciertas proteínas transportadoras de la membrana del lisosoma, encargadas de la degradación de lípidos u otras moléculas. La consecuencia es que se genera un depósito intralisosomal de moléculas complejas que desencadena graves y progresivas alteraciones orgánicas y funcionales de todos los órganos afectados. Constituyen una familia de 40 enfermedades genéticas, cada una de las cuales afecta a menos de 10,000 personas mundialmente. (1)

Cuatro de las enfermedades lisosomales más frecuentes y que hoy en día cuentan con tratamiento, son: Enfermedad de Fabry, Gaucher, enfermedad de Pompe y mucopolisacaridosis. (1)

La enfermedad de Fabry es un desorden metabólico de herencia ligada a X causado por una deficiencia de la enzima alfa galactosidasa A, ocasionando la acumulación progresiva intracelular de glucoesfingolípidos en diferentes tejidos (riñón, vasos sanguíneos, miocardio y sistema nervioso). El tratamiento es con reemplazo enzimático galactosidasa recombinante, agalsidasa alfa y beta agalsidasa. (2,3)

La enfermedad de Gaucher. Es la más frecuente de las enfermedades lisosomales, enfermedad hereditaria autosómica recesiva del metabolismo de los esfingolípidos, ocasionada por déficit de betaglucoocerebrosidasa, que se caracteriza clínicamente por hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones óseas con una gran variedad de grados de severidad en los pacientes desde formas asintomáticas hasta graves que ocasionan la muerte. Es tratada con alglucerasa (Ceredase®) imiglucerasa (Cerezyme®) (1, 4, 5, 6)

Enfermedad de Pompe (Glucogenosis tipo II) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por una disfunción de la enzima α -(1-4)-glucosidasa ácida lisosómica, también denominada maltasa ácida. Provoca una acumulación creciente de glucógeno en el lisosoma, que afecta, principalmente, al tejido muscular. En niños destaca por producir insuficiencia cardíaca causando cardiomegalia, tratado con Myozyme (alglucosidasa alfa) (7, 8, 9)

MUCOPOLISACARIDOSIS.

Son un grupo de enfermedades causadas por deficiencia de las enzimas lisosomales encargadas del catabolismo de los mucopolisacáridos también llamados glucosaminoglicanos. Los mucopolisacáridos o GAGs de importancia clínica y fisiológica para el ser humano son el ácido hialurónico, dermatán sulfato, condroitín sulfato, heparina, heparán sulfato y queratán sulfato. Entre las funciones principales de estos mucopolisacaridos en el ojo se encuentran mantener la transparencia corneal y forman parte estructural de la esclera y el humor vítreo. (10)

La mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) es un trastorno sistémico de depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa lo que produce la acumulación de sustratos complejos de glucosaminoglucanos (GAG) en una amplia variedad de tejidos. El depósito de GAG en diferentes tipos de células provoca un sustancial agrandamiento del hígado y el bazo, obstrucción de las vías aéreas, restricción de la función pulmonar y exceso de excreción de GAG desde el riñón hacia la orina. A menudo cursan con insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial. El almacenamiento de GAG en el tejido conectivo produce una severa disminución de la estatura, rigidez y restricción articular, y severas anomalías esqueléticas. Los depósitos en el estroma corneal llevan a una **opacidad corneal** progresiva. (11)

Existen 3 formas de presentación Síndrome de Hurler (severo), Hurler-Scheie (intermedio) y Scheie (leve). En las 3 formas de presentación existe opacidad corneal, las opacidades aparecen hacia el primer año de vida. (1, 12, 13)

Las principales manifestaciones oftalmológicas además de opacidad corneal y pérdida profunda de la visión secundaria son: pérdida de la visión periférica como resultado de degeneración retiniana, ceguera nocturna, ocasionalmente glaucoma de ángulo abierto que se presenta más en pacientes con presión intraocular elevada con involucro corneal atribuido al grosor. (14)

En pacientes con MPS I Hurler además de opacidad corneal, se presenta degeneración retiniana, papiledema y atrofia óptica, el involucro del nervio óptico y de la retina limitan el éxito de trasplante corneal. En el síndrome de Scheie es raro que se presente papiledema y atrofia óptica, pero se ha descrito edema macular. (15)

Según Suresh en un estudio realizado en 29 pacientes con MPSI realizado en el hospital del niño Royal Manchester en la unidad de genética, 28% de los pacientes presentó opacidad corneal como primera presentación, seguido de pérdida visual. En más de la mitad de los pacientes el inicio de síntomas ocurrió en los primeros 2 años de vida (16)

Los primeros estudios de terapia de reemplazo enzimático con α -L-iduronidasa recombinante humana (laronidasa) comenzaron en 1997. Consistieron en la administración semanal de laronidasa en una dosis de 100 unidades por kg por semana vía endovenosa (0.58 mg/kg/sem) (11)(13)

En un estudio de seguimiento de 6 años en 10 pacientes con MPSI tratados con terapia de reemplazo laronidasa, realizado en Medical Center Harbor-UCLA en Torrance CA EE.UU. Cuatro pacientes no tuvieron deterioro visual significativo a lo largo del estudio. Un paciente presentó incremento de las cataratas en ambos ojos y la agudeza visual se agravó al sexto año en de 20-60 en la línea basal a 20-100 (ojo derecho) y de 20-80 a 20-200 (Ojo izq.). Los otros pacientes no mostraron cambios significativos en la agudeza visual. Ninguno de los pacientes tuvo presión intraocular por encima de 20 mm/hg en la línea basal y en los cuatro pacientes que se midió la presión intraocular las lecturas fueron las mismas o inferiores a la basal. La opacidad corneal presente en cinco pacientes osciló desde trazas o mínimas hasta leve o moderada en la línea basal. Aunque no se ha podido determinar cuál habría sido la evolución natural de este grupo de pacientes si no hubiera recibido tratamiento, los autores supusieron que las opacidades de la córnea se hubieran agravado a lo largo de un periodo tan prolongado como 6 años. (13)

En otro estudio de 10 pacientes con MPSI sometidos a tratamiento con L-iduronidasa por 52 semanas, realizado en Massachusetts 8 de los pacientes con opacidad corneal no presentaron cambio al final del estudio, hubo disminución de la fotofobia e irritación conjuntival y un paciente presentó mejoría en su visión de 20/1000 a 20/200 (12).

MPS II o Síndrome de Hunter.

La frecuencia a nivel internacional con que se presenta esta enfermedad es de un caso por cada 100.000 nacimientos y pueden sobrevivir hasta el principio de la pubertad. Es la única de las MPS cuya herencia está ligada al cromosoma X, ocasionada por una deficiencia de la actividad

enzimática de la Iduronato Sulfatasa y comprende dos entidades clínicas reconocidas, que se diferencian por la intensidad de los síntomas que afectan al paciente.(1, 17)

Las anomalías oculares en MPSII incluyen exoftalmos, hipertelorismo, atrofia óptica, papiledema, retinopatía. A diferencia de MPS I los cambios a nivel corneal usualmente no son significativos para la visión. También se han descrito cambios en el epitelio pigmentario retiniano periférico. (15)

MPS III

También denominada síndrome de Sanfilippo, según estadísticas foráneas es la forma más común de las MPS presentándose con una frecuencia de un caso por cada 25.000 a 75.000 nacimientos cuyos pacientes comúnmente sobreviven hasta la pubertad. De esta existen cuatro subtipos causados por deficiencias de igual número de enzimas diferentes, todas necesarias para la degradación del Heparán Sulfato y que conducen a formas de presentación clínica similares. En el **tipo A** la enzima deficiente es la Heparán N-Sulfatasa; en el **tipo B** la enzima deficiente es la α -N- acetilglucosaminidasa; en el **tipo C** se encuentra deficiente la acetilCoA: α - glucosamino acetiltransferasa y en el **tipo D** la enzima deficiente es la N-acetilglucosamina 6-Sulfatasa.

Estos pacientes se caracterizan por presentar hiperactividad, comportamiento agresivo, retardo en el desarrollo, cabello grueso, hirsutismo, desórdenes del sueño, hepatomegalia en pacientes jóvenes y una pérdida severa de la capacidad auditiva. La degeneración neurológica se presenta entre los seis y los diez años de edad, acompañada de un considerable deterioro del comportamiento social y de la destreza. Esta patología usualmente es diagnosticada demasiado tarde debido a que los síntomas y las características radiográficas normalmente son leves y la excreción de GAGs en orina es normal.(10)

Presentan retinopatía de moderada a severa con degeneración pigmentaria retiniana asociada a cambios en el electroretinograma, la opacidad corneal no es significativa, puede ocurrir atrofia óptica y papiledema, en niños mayores de 8 años de ha reportada opacidad corneal difusa y catarata. (15)

MPS IV

La MPS IV, también llamada síndrome de Morquio se presenta en dos formas, una causada por deficiencia de la enzima N- acetilgalactosamina 6 sulfatasa en la MPS IV A y la otra por la deficiencia de la enzima B Galactosidasa en la MPS IV B; tienen una frecuencia de presentación a nivel internacional de un caso por cada 40.000 a 200.000 nacimientos. Se caracterizan porque personas que padezcan estas enfermedades presentan anormalidades esqueléticas muy graves que conducen al individuo finalmente a estados de invalidez que incluyen: Enanismo con el tronco corto, hiperlordosis, cifosis, deformidades ovoides de las vértebras , genu valgo, pérdida auditiva progresiva, **opacidad corneal**, hepatomegalia, obstrucción de las vías respiratorias, lesiones de válvulas cardíacas, dientes pequeños con esmalte muy delgado y formación frecuente de caries, fascies toscas, prognatismo y boca gruesa. Desde el punto de vista clínico no se pueden diferenciar los subtipos MPS IV A del MPS IV B debido a que las características clínicas de los dos son muy similares por lo que esto debe ser resuelto en el laboratorio mediante determinación de la actividad enzimática correspondiente.(10,18).

A nivel oftalmológico además de la opacidad corneal, puede presentarse retinopatía, pseudoexoftalmos secundario a edema orbitario y opacidad cortical en cristalino. (15)

MPS VI

También denominada síndrome de Maroteaux- Lamy. La frecuencia con que se presenta esta enfermedad es aún desconocida pero se cree que se puede aproximar a la frecuencia con que se presenta la MPS IS. Las características clínicas de éste síndrome en general son similares a las presentadas en el síndrome de Hurler, las cuales incluyen deformidad en la caja torácica, hernias umbilicales o inguinales; el crecimiento puede ser normal hasta los seis años de edad pero después se detiene progresivamente alcanzando una estatura máxima en pacientes severamente afectados (entre 110 a 140 cm), acompañada de **opacidad corneal progresiva**, restricción en el movimiento de las articulaciones, lo que llevan a que el paciente asuma una posición de "acurrucado" y además que presente la mano en forma de garra, signo que caracteriza a más de una forma de MPS; lo anterior sumado a varias alteraciones morfológicas del corazón a la postre les causará la muerte. Pacientes que sufran de esta enfermedad mueren comúnmente durante la adultez temprana.(10,19).

Presentan aumento del grosor corneal, ptosis, glaucoma de ángulo abierto y crónico de ángulo cerrado, en ocasiones presentan atrofia óptica y papiledema.(15)

Ashworth et al describe los hallazgos oculares encontrados en 16 pacientes con MPS VI.(19):

Ceguera y disminución de la capacidad visual, ocurre en 40% de los pacientes con MPSVI, el 15% únicamente percibe luz. Y muchos pacientes presentan hipermetropía.

Opacidad corneal, el 95% lo presentó del cual el 38% se clasificaron como opacidad severa. La opacidad severa corneal puede hacer que la evaluación de la presión intraocular, de la retina y del nervio óptico sea imposible.

Retinopatía es raro en MPS VI comparado con MPSI o II. Se ha reportado ceguera nocturna.

Anormalidades del nervio óptico se encontró papila óptica anormal con papiledema leve a moderada en 50% de los pacientes con MPS VI, el cual puede asociarse a aumento de la presión intracraneana, almacenamiento de los glucosaminoglicanos en las células ganglionares o por compresión del nervio óptico; también se halló atrofia del nervio óptico en 15%.

Hipertensión ocular y glaucoma, se halló en 50% de los pacientes, puede relacionarse a cámara anterior estrecha por quistes iridociliares o depósito de glicosaminoglicanos en el trabéculo.

Se recomienda revisión anual de los pacientes y se recomienda evaluar además de los mencionados anteriormente, estrabismo y refracción.

El trasplante de células madre hematopoyéticas ha mostrado cambios en la opacidad corneal, agudeza visual.(20)

MPS VII

El síndrome de Sly tiene dos formas de presentación, una con signos clínicos severos que normalmente se presentan en la vida intrauterina o en el periodo neonatal y la otra que muestra unos signos clínicos menos agresivos y que se presenta alrededor de los cuatro años.

La presentación severa se caracteriza por hidrops fetal, disostosis múltiple, dismorfias, retardo motor y del desarrollo, **opacidad corneal** y hallazgos clínicos y patológicos de una enfermedad lisosomal. La de presentación tardía se caracteriza porque los pacientes con esta enfermedad tienen inteligencia normal pero presentan alteraciones esqueléticas progresivas. Aún no existen datos estadísticos sobre la frecuencia de presentación de este síndrome. (10)

MPS IX

Esta enfermedad es producida por deficiencia de la enzima hialuronidasa, encargada del catabolismo lisosomal del ácido hialurónico. Las manifestaciones clínicas son comunes a las otras MPS e incluyen estatura corta, dismorfias craneofaciales leves y algunas alteraciones específicas como son la presencia de masas rodeando los tejidos blandos que limitan el movimiento de las articulaciones. Se cree que los problemas óseos manifestados por estos pacientes son ocasionados por la incapacidad de degradar el ácido hialurónico normalmente encontrado en altas concentraciones en el cartílago y en el líquido sinovial. (10)

En la tabla del anexo III se sintetiza las características clínicas y enzimáticas de las mucopolisacaridosis.

JUSTIFICACIÓN.

Las mucopolisacaridoses pueden ser consideradas como patologías emergentes, esto debido a que la identificación de los rasgos clínicos que las caracterizan es reciente. Aún se encuentran en investigación muchos aspectos de la enfermedad incluyendo la afección oftalmológica. Actualmente se cuenta con tratamiento de reemplazo enzimático, pero el efecto a largo plazo no se conoce. Se espera que con este se limite el daño y con ello mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes afectados. Parte muy importante de la calidad de vida es el aspecto visual, ya que el 90% de los estímulos que recibimos son a través de la visión.

En la UMAE Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza recientemente se inició la detección y atención de pacientes con mucopolisacaridoses. Como parte integral de su atención son valorados oftalmológicamente. El describir las alteraciones oculares y la repercusión visual que estos pacientes presentaron en su evaluación oftalmológica es importante para conocer las necesidades de atención y rehabilitación visual de este pequeño pero no por ello menos importante grupo de pacientes

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los hallazgos oculares encontrados en niños con mucopolisacaridoses atendidos en el Servicio de Oftalmología Pediatría del Centro Médico Nacional La Raza de Marzo 2009 a Marzo del 2010?

OBJETIVO GENERAL:

Describir los hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridoses en el Servicio de Oftalmología Pediatría del Hospital General Gaudencio González Garza de marzo 2009 a marzo 2010.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Enumerar los hallazgos oculares presentes en niños con mucopolisacaridosis en el servicio de oftalmología pediatria del Centro Médico Nacional La Raza de Marzo 2009 a Marzo del 2010.
- Describir en qué tipo de mucopolisacaridosis se identifican cambios oculares más frecuentemente.
- Identificar grupo etario y sexo más afectado a nivel ocular.
- Conocer si las alteraciones oculares se presentan con la misma gravedad en ambos ojos.
- Relacionar los hallazgos oculares presentes en mucopolisacaridosis con el grado de afectación visual

HIPÓTESIS.

Al tratarse de un estudio descriptivo no se formuló hipótesis.

MATERIAL Y METODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Clínico, descriptivo, retrospectivo, transversal y observacional.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes menores de 16 años de edad atendidos en la UMAE HG CMNR con diagnóstico de mucopolisacaridosis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de 0 a 16 años de sexo masculino o femenino con diagnóstico de mucopolisacaridosis atendidos en la UMAE HG CMNR

- Que fueron referidos a revisión al servicio de Oftalmología pediátrica.

DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cuyo expediente no se localizó, estuvo incompleto o ilegible.

VARIABLES DEL ESTUDIO

1.- Edad.

Definición conceptual: Es el tiempo que ha vivido una persona, animal o planta.

Definición operacional: Se registrará el anotado en el expediente clínico al momento de la revisión oftalmológica de primera vez.

Escala: numérica discontinua.

Categoría: edad en años y meses.

2.- Sexo.

Definición conceptual: Condición orgánica, masculino o femenino, de los animales y las plantas.

Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer.

Definición operacional: Lo anotado en el expediente.

Escala: Nominal

Categorías: Masculino.

Femenino.

3.- Ojo afectado.

Definición conceptual: órgano de la visión en donde se localiza la alteración.

Definición operacional: De acuerdo al expediente, el ojo que se encuentre con afección ocular relacionado a mucopolisacaridosis.

Categoría:

- a) Ojo derecho

- b) Ojo izquierdo.
- c) Ambos ojos.
- d) Ningún ojo.

Escala: Nominal.

4.-Agudeza visual.

Definición conceptual: La capacidad que tiene el ojo para percibir detalles o para distinguir 2 puntos muy próximos entre sí.

Definición operacional: La agudeza visual registrada en el expediente, para cada ojo, con corrección óptica.

Categoría: 20/20

20/25

20/30

20/40

20/60

20/80

20/100

20/200

20/400

Cuenta dedos

Percibe luz

No percibe luz

Sin registro

Escala: Nominal ordinal

5.- Método de toma de AV

Definición conceptual: Forma con la cual se estima la visión.

Definición operacional: Se anotaré lo referido en el expediente

Categorías: Cartilla Snellen

Cartilla HTOV

Cartillas Teller

Otro

Sin registro

6.- Hallazgos oculares:

Definición conceptual: Alteraciones presentes en el órgano de la visión, desconocido con anterioridad.

Definición operacional: todo lo que presente anormal en el ojo, relacionado a mucopolisacaridosis registrados en el expediente.

Categorías:

Ptosis

Estrabismo

Opacidad corneal.

Adelgazamiento corneal.

Opacidad de cristalino.

Aumento de la presión intraocular

Degeneración retiniana

Otros

Ninguno

7.- Tipo de Mucopolisacaridosis:

Definición conceptual: Grupo de enfermedades causadas por deficiencia de las enzimas lisosomales encargadas del catabolismo de los mucopolisacáridos

Definición operacional: La registrada en el expediente

Categorías: Tipo I (Síndrome de Hurler)

Tipo II (Síndrome de Hunter)

Tipo III (Sanfilippo)

Tipo IV (Síndrome de Morquio)

Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

Tipo VII (Síndrome de Sly)

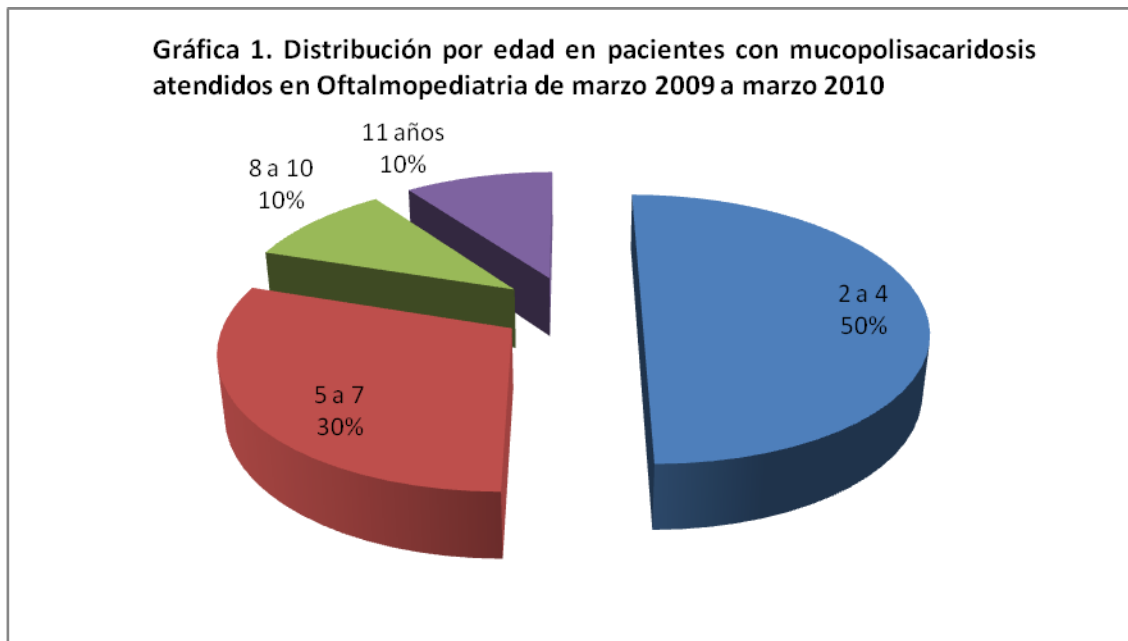
Tipo IX

Escala: Nominal

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis del HG CMNR del periodo de 1 marzo 2009 a 1 marzo 2010. Se encontraron 11 pacientes con diagnóstico confirmado por el servicio de genética. De estos, 10 (90.9%) cumplieron con los criterios de inclusión. Un paciente (9.09%) no contaba con valoración oftalmológica debido a que el paciente no ha acudido a sus citas. De los 10 pacientes incluidos en el estudio, 9 (90%) fueron hombres y 1 (10%) mujer, con una relación de 9:1 hombre: mujer.

La edad promedio fue de 5.5 años con una Desviación estándar de 2.8, el rango fue de 2 a 11 años. La moda fue de 3, 4 y 7 años, con una mediana de 4.5 años. El único paciente de sexo femenino tenía 5 años al momento del estudio. El edad promedio del sexo masculino fue de 5.6 años con una desviación estándar de 2.8. La distribución por grupo etario se observan en la siguiente gráfica.



El 60% de los pacientes presentaron hallazgos oculares en ambos ojos (5 hombres y 1 mujer), el 10% de forma unilateral (1 hombre) y el 30% no presentó hallazgos oculares (3 hombres).

De los tres pacientes sin afección ocular, la edad promedio fue de 3.6 años, todos hombres, a quienes se le pudo medir agudeza visual con uso de cartillas de Teller, siendo respectivamente para cada pacientes en ambos ojos 20/63, 20/89 y 20/2700. Por lo que dos de estos tres pacientes presentaban agudeza visual normal para la edad. Dos de ellos con mucopolisacaridosis tipo II y el tercero con IIIB.

El hallazgo más frecuente fue la opacidad corneal que se presentó en los 7 pacientes con alteración ocular (100%). De estos, la presentación fue bilateral en 6 (85.7%) de ellos y monocular en uno (14.3%). La proptosis siguió en frecuencia y se presentó en 3 pacientes (30%), en dos (66%) de forma bilateral y en uno (33%) de forma monocular. El resto de los hallazgos oculares se muestran en la siguiente tabla.

Hallazgos oculares en pacientes con mucopolisacaridosis atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza de marzo 2009 a marzo 2010

Hallazgos oculares	AO	OD	OI	Total
Proptosis	2(20%)	0	1 (10%)	3
Estrabismo	1 (10%)	0	0	1
Opacidad corneal	6 (60%)	0	1(10%)	7
Adelgazamiento corneal	0	1(10%)	0	1
Opacidad de cristalino	0	0	0	0
Aumento de la presión intraocular	1 (10%)	0	0	1
Degeneración retiniana	0	0	0	0
Ulcera corneal	1 (10%)	0	0	1
Nistagmus	1 (10%)	0	0	1
Papila pálida	1 (10%)	0	0	1

El tipo de mucopolisacaridosis en el que se presentaron con mayor frecuencia hallazgos oculares fue el tipo I (Hurler) en un 40%, seguido en frecuencia por el tipo II (Hunter) 10% y VI (Maroteaux-Lamy) 10%.

En la siguiente tabla se muestran los hallazgos oculares encontrados en cada tipo de mucopolisacaridosis de los pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza de marzo 2009 a marzo 2010.

Tabla 2. Hallazgos oculares en cada tipo de mucopolisacaridosis.

HALLAZGO OCULAR	I HURLER (4)	II HUNTER (1)	VI MAROTEAUX-LAMY (1)	NO ESPECIFICA (1)
OPACIDAD CORNEAL	4	1	1	1
PROPTOSIS	2	1		
ADELGAZAMIENTO CORNEAL	1			
ESTRABISMO	1			
AUMENTO PIO		1		
ULCERA CORNEAL	1			
NISTAGMUS	1			
PAPILA PALIDA		1		

El grupo etario más afectado a nivel ocular fue de 5 a 7 años. El 60% de los pacientes con hallazgos oculares de manera bilateral presentaron las alteraciones con la misma gravedad en ambos ojos.

En la siguiente tabla se muestra la agudeza visual de los pacientes con la alteración encontrada.

Tabla 3. Afección visual relacionada al hallazgo ocular en los pacientes con mucopolisacaridosis del Centro Médico Nacional La Raza de marzo 09 marzo 10

HALLAZGO OCULAR	AGUDEZA VISUAL													
	PERCIBE LUZ		SIGUE OBJETOS		20/470		20/200		20/89		20/70		20/40	
	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	OD-OI	
OPACIDAD CORNEAL	1	2	2	2	1	-	1	-	1			1	1	1
PROPTOSIS	1	2	1	1	1	-								
ADELGAZAMIENTO CORNEAL			1											
ESTRABISMO							1				1			
AUMENTO PIO		1			1									
ULCERA CORNEAL			1	1										
NISTAGMUS	1	1												
PAPILA PALIDA		1			1									

La opacidad corneal es el único hallazgo en 3 pacientes (dos binocular y uno monocular), quienes tenían una AV respectivamente de sigue objetos (paciente de 3 años, no coopero para lectura con Teller), 20/40 (paciente de 7 años, medida con cartilla de HTOV), y 20/89 (pacientes de 2 años, medida con Teller), por lo que la AV fue normal para la edad en dos de tres pacientes.

De los cuatro pacientes que además de la opacidad corneal, presentaban alguna otra alteración ocular (ulcera corneal bilateral y proptosis izquierda en uno y nistagmus y proptosis bilateral en el otro) la AV fue medida de forma subjetiva en dos de ellos a pesar de la edad (7 y 11 años) debido a la pobre cooperación por retraso psicomotor marcado siendo esta de sigue objetos y percepción de luz respectivamente, muy mala para la edad. Los otros dos con otras alteraciones oculares además de la opacidad corneal (estrabismo uno, y proptosis, papila pálida y aumento de la presión intraocular el otro) tenían 5 y 9 años y cooperaron para lectura de AV con cartilla de HTOV y Teller respectivamente. Esta fue de 20/200 ojo derecho y 20/70 ojo izquierdo para el primero y de 20/470 ojo derecho y Percepción de luz el ojo izquierdo para el segundo. En ambos la visión fue mala para la edad.

DISCUSIÓN.

Aunque en la literatura revisada no se menciona cuál es el sexo más afectado, en este estudio se encontró que el sexo masculino predomina de forma importante.

Suresh Vijay and Ed Wraith describen que los hallazgos oculares se presentan en las 2 primeras décadas de la vida. En esta revisión transversal de 10 pacientes, la edad tuvo un rango de 2 a 11 años de edad, encontrando sin hallazgos oculares a los más pequeños, con rango de 3 a 4 años y promedio de 3.6 y a los más grandes, con rango de 2 a 11 años con promedio de 6.4 años con alguna alteración ocular.

El hallazgo ocular que se presentó con mayor frecuencia en fue la opacidad corneal, lo cual coincide con lo encontrado en la literatura, ya que de los 7 pacientes con algún tipo de hallazgo ocular, todos presentaron opacidad corneal, siendo ésta el único hallazgo en 3 pacientes de los que la AV fue normal para la edad en dos de los tres.

De los cuatro pacientes que además de la opacidad corneal, presentaron alguna otra alteración ocular fue mala para dos y muy mala para los otros dos para la edad.

Los hallazgos oculares se asociaron más a la mucopolisacaridosis tipo I, lo cual coincide con la mayoría de los artículos y estudios que revisamos.

Otros hallazgos menos frecuentes encontrados fueron la palidez de papila e hipertensión ocular, que ya había sido reportado por otros autores.

El nistagmus no se encontró reportado en los artículos revisados, en este estudio encontramos 1 niño con este hallazgo ocular, el cual puede ser secundario a una mala visión, ya que el paciente con nistagmus presentaba en ambos ojos agudeza visual percibe luz y opacidad corneal en ambos ojos.

CONCLUSIONES

La edad promedio de los pacientes enviados con diagnóstico de mucopolisacaridosis fue 5.5 años de edad y el 70% de ellos presentaba ya algún hallazgo oftalmológico secundario a la enfermedad.

La afección ocular más frecuente fue la opacidad corneal.

Los hallazgos oculares en general se presentan con la misma gravedad en ambos ojos.

La asociación de otros hallazgos oculares a la opacidad corneal se acompañó en este estudio a mala visión.

El tipo de mucopolisacaridosis que se asocia más frecuente a hallazgos oculares es el tipo I Hurler.

Es de gran importancia continuar estudiando la afectación ocular de esta enfermedad para tratarla de manera oportuna y poder dar la rehabilitación necesaria para mejorar su calidad de vida.

ANEXOS

ANEXO I

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE _____
AFILIACIÓN _____
FECHA DE
DIAGNÓSTICO _____
EDAD _____ SEXO _____
OJO
AFECTADO OD _____ OI _____ AO _____
AGUDEZA VISUAL
OD _____ OI _____

METODO DE TOMA DE AV*

Cartilla Snellen _____ Cartilla HTOV _____ Cartilla Teller _____

Otra _____ Anote cual _____

Sin registro _____

*Tache en la línea del método usado

AFECCIÓN OCULAR ASOCIADA :

HALLAZGOS OCULARES:*

Alteración	Ojo derecho	Ojo izquierdo
Proptosis		
Estrabismo		
Opacidad corneal		
Adelgazamiento corneal		
Opacidad de cristalino		
Aumento de la presión intraocular		
Degeneración retiniana		
Otro (anotar cual)		
Ninguno		

*Anote en el espacio de la alteración y el ojo "SI" cuando esté presente y "NO" cuando esté ausente.

TIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS _____

ANEXO II. Tabla de clasificación de Mucopolisacaridosis

Tipo	Enzima deficiente y gen afectado	GAGs afectado	Características clínicas
Síndrome de Hurler MPS I H	α - L-Iduronidasa Gen: 4 p 16.3	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Opacidad corneal, disostosis múltiple, organomegalia, enfermedad coronaria, retardo mental, muerte en la niñez.
Síndrome de Scheie MPS I S	α - L-Iduronidasa	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Opacidad corneal, articulaciones rígidas, inteligencia normal.
Síndrome de Hurler Scheie MPS I H/S	α - L-Iduronidasa	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Fenotipo intermedio entre MPS IS y MPS IH
Síndrome de Hunter MPS II Severa	Iduronato Sulfatasa Gen : Xq27.3-q28	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Disostosis múltiple , organomegalia, retard mental, muerte antes de los 15 años
MPS II Leve	Iduronato Sulfatasa	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato	Inteligencia normal, estatura corta, sobreviven hasta la edad adulta o más
Síndrome de San Filippo A MPS III A	Heparán N sulfatasa Gen 12 q 14	Heparán Sulfato	Deterioro mental severo, hiperactividad, manifestaciones somáticas leves.
MPS III B	α -N-acetil glucosaminidasa	Heparán Sulfato	Los mismos de la MPS IIIA
MPS III C	Acetil Co A: α -glucosamina acetil transferasa	Heparán Sulfato	Los mismos de la MPS III A
MPS III D	N-Acetilglucosamina 6 sulfatasa	Heparán Sulfato	Los mismos de la MPS III A
Síndrome de Morquio A MPS IV A	Galactosa 6 sulfatasa Gen 16 q 24.3	Queratán Sulfato Condroitin Sulfato	Anormalidades esqueléticas específicas, opacidad corneal, hipoplasia odontoide
MPS IV B	B- Galactosidasa	Queratán Sulfato	Los mismos de la MPS IVA
Síndrome de Maroteaux-Lanny MPS VI	Arilsulfatasa –B Gen: 5q11-q13	Dermatán Sulfato	Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal.
Síndrome de Sly MPS VII	B Glucuronidasa Gen: 7q11.2-q22	Dermatán Sulfato Heparán Sulfato Condroitin 4,6 Sulfato	Disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia.
Deficiencia de Hialuronidasa MPS IX	Hialuronidasa Gen: en estudio	Ácido Hialurónico	Masas que rodean tejidos blandos de las articulaciones, dismorfias, estatura corta.

BIBLIOGRAFÍA.

1. P. Sanjurjo Crespo, L. Aldámiz-Echevarría, A. Baldellou Vázquez. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 243-247
2. Wolfram Voelker, Georg Ertl, Anita Knoll et al. Improvement of Cardiac Function During Enzyme Replacement Therapy in Patients With Fabry Disease: A Prospective Strain Rate Imaging Study. *Circulation* 2003;108:1299-1301.
3. B Hoffmann, A Garcia de Lorenzo, A Mehta, M Beck, U Widmer, R Ricci. Effects of enzyme replacement therapy on pain and health related quality of life in patients with Fabry disease. *J Med Genet* 2005; 42:247–252.
4. Mankin HJ, Rosenthal DI, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *J Bone Joint Surg.* 2001; 83: 748-762.
5. N. Alentado Morell, R. Escrig Fernández, J. Dalmau Serra. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp.* 2005; 63: 373-376
6. Connock M, Burls A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease, 2006 Jul;10(24):iii-iv, ix-136
7. Kishnani PS, Steiner RD, Bali D et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med.* 2006 May; 8(5):267-88.
8. Bembi B, Cerini E, Danesino C, Donati MA et al. Diagnosis of glycogenosis type II. *Neurology.* 2008 Dec 2; 71(23 Suppl 2):S4-11.
9. Van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, M, Zivkovic et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. *N Engl J Med* 362:1396, April 15, 2010.

10. Fernando Rodríguez S., Alvaro Gómez T. Mucopolisacaridosis. *Salud UIS* 2003;35:135-144
11. Monica Sifuentes, Robin Dorosh, Richrad Hoft, et al. Estudio de seguimiento de pacientes con MPS I tratados mediante terapia de reemplazo enzimático con laronidasa durante 6 años. *The official journal of the inherited metabolic disorders*. 2007; 90(2)
12. Emil D Kakkis, M.D, Joseph Muenzer , M.D. et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N England J Med*. 2001; 344 (3)
13. Dr. Hernán Amartino, Dra. Cristina Barreiro, Dra Valeria Cozzo et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(4): 361-368.
14. Joseph Muenzer , James E. Wraith , Lorne A. Mucopolysaccharidosis I : Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics* 2009 ; 123 ;19-29.
15. Jane L. Ashworth, Susmito Biswas, et al. Mucopolysaccharidoses and the Eye. *Survey of ophthalmology* , 51:1--17, 2006.
16. Suresh Vijay and Ed Wraith. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Pediátrica*, 2005;94: 872-877.
17. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006 Aug;8(8):465-73.
18. Suárez F., Zarante I. , Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Universitas Médica* 2007; 48 (2)
19. Ulrike Kottler, Deniz Demir et al. Central Corneal Thickness in Mucopolysaccharidosis II and VI. *Cornea* 2010; 0 (0).
20. Giugliani Roberto, Harmatz Paul et al. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120;405-418.