



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI EN LA UNIDAD DE ALTA  
ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO  
GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

Dr. Edwin Abdul Flores Flores

**ASESOR DE TESIS:**

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

No. De Registro: R-2017-2105-20

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2017



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  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

---

Dr. Guillermo Careaga Reyna  
Director de la UMAE "Dr. Gaudencio  
González Garza CMN La Raza"

---

Dra. Teresa Ramos Cervantes  
Directora de Educación e  
Investigación en Salud. UMAE  
"Dr. Gaudencio González Garza  
CMN La Raza"

---

Dra. Silvia Graciela Moysen Ramírez  
Profesora Titular del Curso de  
Especialización en Pediatría

---

Dra. María Eugenia Vega  
Ramírez  
Asesor de Tesis

---

Dr. Edwin Abdul Flores Flores  
Alumno 3er año del Curso de  
Especialización en Pediatría

Asesor de tesis:

**Dra. María Eugenia Vega Ramírez**

Medico No Familiar Adscrito al Servicio de Medicina interna pediátrica

Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" UMAE CMN La Raza

Matricula: 8297029

E-mail: maaruu\_29\_13@yahoo.com.mx

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990

Delegación Azcapotzalco Ciudad de México

Teléfono: 57245900 Extensión: 23489, 23490

Tesista:

**Dr. Edwin Abdul Flores Flores**

Médico Residente Tercer año Pediatría Medica

Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" UMAE CMN La Raza

Matricula: 98368604

E-mail: serolf\_edwin@hotmail.com

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990

Delegación Azcapotzalco

Teléfono: 557245900 Extensión: 23489, 23490



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **2105** con número de registro **17 CI 21 114 025** ante COFEPRIS  
HOSP TRAUMA Y ORTOPEDIA PUEBLA, PUEBLA.

FECHA 16/08/2017

**M.E. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ**

**PRESENTE**

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

**MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI EN LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en 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-2017-2105-20

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). CARLOS FRANCISCO MORALES FLORES**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2105

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

## DEDICATORIAS

### **A mi madre...**

Aquella persona llena de vida, que me regalo lo más bello, la vida, esa persona que con mucho o poco venció obstáculos para que cumpliera cada uno de mis sueños, el camino fue difícil pero al final lo logramos. Gracias mama.

### **A mi abuelita...**

Mujer llena de vida a pesar de los años, fuerte como una roca, llena de sabiduría como los libros, cómplice de mis sueños, gracias abuelita, tus palabras valieron la pena. Te quiero.

### **A mi hermana Coco...**

Te fuiste, dejaste un gran hueco en mi corazón, aun me haces falta, pero sé que desde el lugar donde estés, siempre estuviste pendiente de mí, gracias a tu ejemplo hoy alcanzo uno de mis mayores anhelos, este logro también es tuyo. Te extraño.

### **A mi hermanos Miguel y Katia...**

Gracias por todo el apoyo a través del tiempo, a pesar de las diferencias que podamos tener, sabemos que siempre estaremos para salir adelante, gracias hermanitos, un logro más a mi vida que también es suyo.

### **A mi compañera de vida...**

Gaby que te puedo decir, gracias por acompañarme este tiempo en mi formación, no cabe duda que tú eres uno de los pilares en mi vida, y a pesar de las pequeñas diferencias, siempre caminaremos juntos, este logro también es tuyo. Te amo Gabyta.

## INDICE

Resumen. . . . .	1
Marco Teórico. . . . .	3
Justificación. . . . .	12
Planteamiento del problema. . . . .	13
Objetivos. . . . .	14
Hipótesis. . . . .	15
Material y métodos. . . . .	16
Variables. . . . .	17
Descripción del estudio. . . . .	21
Consideraciones éticas. . . . .	22
Resultados. . . . .	23
Discusión. . . . .	28
Conclusiones. . . . .	29
Bibliografía. . . . .	30
Anexos. . . . .	33

## **ABREVIATURAS**

**ABS:** Arilsulfatasa B

**CS:** Condroitina 4-sulfato

**COH:** Ovario de hámster chino

**DS:** Dermatán sulfato

**GAGs:** Glucosaminoglicanos

**MPS:** Mucopolisacaridosis

**PIO:** Presión intraocular

**PIC:** Presión intracraneal

**SNC:** Sistema Nervioso Central

**TCH:** Células madre hematopoyéticas

**TRE:** Terapia de reemplazo enzimático.

**UMAE:** Unidad Médica Alta Especialidad

## RESUMEN

**Nombre de la tesis:** MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI EN LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA.

**Antecedentes:** La Mucopolisacaridosis (MPS) tipo VI También llamada Síndrome de Maroteaux-Lamy. Es una enfermedad metabólica por depósito lisosomal de glucosaminoglucanos, causada por la deficiencia de la enzima N –acetil galactosamina 4-sulfatasa y con afectación multisistémica. Los Doctores Maroteaux y Lamy fueron los primeros que describieron este trastorno en 1963. A principio de los años 70 se determinó que la enzima deficiente de esta enfermedad era la arilsulfatasa B, (ASB), el gen de ARSB fue localizado en el año 1990. Se han detectado por lo menos 45 mutaciones del gen para la Arilsulfatasa B, este gen está ubicado en el locus 5q11-14. La enzima arilsulfatasa B (ASB), también llamada N –acetil galactosamina 4-sulfatasa, cuya función es la degradación de glucosaminoglucanos (GAGs), como el dermatán sulfato (DS), y otro glucosaminoglucano: la condroitina 4-sulfato (CS). El síndrome de Maroteaux- Lamy es de herencia autosómica recesiva, con una incidencia de 1: 238,000 a 1: 1.3 millones de recién nacidos vivos, frecuente en Portugal y Brasil. Entre los datos clínicos se encuentran: malformaciones óseas, talla baja, rasgos faciales toscos, hernia inguinal, opacidad corneal, dientes pequeños separados y malformados, macroglosia, macrocefalia, anomalías cardíacas, y disminución de la resistencia física(1). El desarrollo intelectual es normal. (1) A partir de los años 90s se realizaron ensayos clínicos de la terapia de reemplazo enzimático y fue aprobada en 2006. En México se inició terapia de reemplazo enzimático con Galsulfasa en 2011.

La Terapia de reemplazo enzimático (Galsulfasa) es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO). Galsulfasa está indicada para el tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy).

**Objetivo:** Describir las características clínicas y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo VI que son atendidos en la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza”

**Material y método:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, y transversal de los pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo VI atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica. El tamaño de la muestra fue probabilístico de casos consecutivos del periodo de enero de 2011 a junio de 2017;

se incluyeron pacientes de entre 0 a 15 años 11 meses de edad, de ambos géneros. Los datos fueron recolectados en hoja con formato especial. Los datos obtenidos se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, los resultados se presentaron en gráficas y tablas.

**Resultados:** De los pacientes estudiados, se identificó que el género masculino es el más frecuente que represento el 75% (n=3), el género femenino con un 25% (n=1). En cuanto a la edad de presentación e inicio de las manifestaciones clínicas se encontraron edades comprendidas entre los 2-4 años de edad, con una media de 2.5 años. Las manifestaciones clínicas antes de iniciar terapia de reemplazo enzimático (gasulfasa) fueron déficit neurológico (n=4, 100%) opacidad corneal (n=4, 100%), hipoacusia (n=4, 100%), valvulopatía (n=4, 100%) enfermedad pulmonar obstructiva (n=4, 100%), Apnea Hipoapnea obstructiva del sueño (n=4, 100%) y disostosis múltiple (n=4, 100%). En relación a la edad de inicio de la terapia de reemplazo enzimático, fue un paciente con edad de 7 años que corresponde al 25%, otro a los 8 años (25%) y por último un paciente de 11 años de edad (25%).

A pesar de que el diagnóstico se realizó a temprana edad no existía en México la terapia de reemplazo enzimático. En relación a estudio enzimático y molecular se encontró deficiencia de Aril Sulfatasa B y mutaciones patogénicas descritas para esta enfermedad.

**Conclusiones:** La mucopolisacaridosis tipo VI es una enfermedad de depósito lisosomal por la deficiencia de la enzima Aril sulfatasa B, lo que ocasiona acumulación de dermatán sulfato, causando afectación en los diferentes sistemas: nervioso, respiratorio, cardiovascular, osteoarticular, auditivo, visual y gastrointestinal. El tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (Galsulfasa), ha demostrado una mejoría a nivel sistémico.

No previene la progresión de la displasia esquelética, la opacidad corneal ni alteraciones auditivas. Como se demuestra en este estudio, donde a pesar de iniciar la terapia de reemplazo enzimático, la evolución de esta enfermedad es grave. Las manifestaciones clínicas antes de iniciar terapia de reemplazo enzimático (gasulfasa) fueron déficit neurológico (n=4, 100%) opacidad corneal (n=4, 100%), hipoacusia (n=4, 100%), valvulopatía (n=4, 100%) enfermedad pulmonar obstructiva (n=4, 100%), Apnea Hipoapnea obstructiva del sueño (n=4, 100%) y disostosis múltiple (n=4, 100%). En México no existía terapia de reemplazo enzimático hasta el 2011. Este estudio es de gran ayuda para los pediatras que estén en contacto con este tipo de patologías, así realizaran el diagnóstico oportunamente, y se enviaran a la clínica de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal, para valoración multidisciplinaria e inicio de la terapia de reemplazo enzimático, para evitar progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

## MARCO TEORICO

La Mucopolisacaridosis (MPS) tipo VI También llamada Síndrome de Maroteaux-Lamy. Es una enfermedad metabólica por depósito lisosomal de glucosaminoglucanos, causada por la deficiencia de la enzima N –acetil galactosamina 4-sulfatasa y con afectación multisistémica. Los Doctores Maroteaux y Lamy fueron los primeros que describieron este trastorno en 1963. A principio de los años 70 se determinó que la enzima deficiente de esta enfermedad era la arilsulfatasa B, (ASB), el gen de ARSB fue localizado en el año 1990. Se han detectado por lo menos 45 mutaciones del gen para la Arilsulfatasa B, este gen está ubicado en el locus 5q11-14. La enzima arilsulfatasa B (ASB), también llamada N –acetil galactosamina 4-sulfatasa, cuya función es la degradación de glucosaminoglucanos (GAGs), como el dermatán sulfato (DS), y otro glucosaminoglucano: la condroitina 4-sulfato (CS). El síndrome de Maroteaux- Lamy es de herencia autosómica recesiva, con una incidencia de 1: 238,000 a 1: 1.3 millones de recién nacidos vivos, frecuente en Portugal y Brasil. En ausencia de ASB (1) los GAGs parcialmente degradados se acumulan en los lisosomas celulares de diversos tejidos causando anomalías sistémicas. Entre los datos clínicos se encuentran: malformaciones óseas, talla baja, rasgos faciales toscos, hernia inguinal, opacidad corneal, dientes pequeños separados y malformados, macroglosia, macrocefalia, anomalías cardíacas, y disminución de la resistencia física. Valores altos de GAGs en orina (> 200 mg / mg creatinina) se asocian con una evolución clínica grave, El desarrollo intelectual es normal. A partir de los años 90s se realizaron ensayos clínicos de la terapia de reemplazo enzimático y fue aprobada en 2006(2). En México se inició terapia de reemplazo enzimático con Galsulfasa en 2011.

## FISIOPATOLOGIA

MPS VI se caracteriza por una deficiencia hereditaria de ASB, 1 de 5 enzimas requeridas para la degradación de los sulfato de dermatán, componente importante del tejido conectivo, juega un papel estructural en todo el cuerpo, especialmente en la piel, tendones, vasos sanguíneos, vías respiratorias, y las válvulas del corazón. La acumulación progresiva de la degradación de productos dermatán-sulfato en los lisosomas de todas las células puede conducir a daño tisular, disfunción de órganos y sistemas (3).

Los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo VI generalmente no tienen manifestaciones clínicas al momento del nacimiento, pero ocasionalmente pueden presentar dolicocefalia, frente amplia y anomalías espinales (giba dorso lumbar). La velocidad y la severidad de la progresión de la enfermedad es variable, pero generalmente los padres consultan entre los 6 y 24 meses de edad,

principalmente por desaceleración de la velocidad de crecimiento, macrocefalia, macroglosia, hernia umbilical o inguinal y visceromegalias.

Se ha identificado 2 formas clásicas de progresión de la enfermedad, la lenta y la rápida (4).

### **Forma rápidamente progresiva**

En la MPS tipo VI las manifestaciones clínicas, pueden iniciar en el primer año de vida con disminución en el crecimiento, deformidades esqueléticas y articulares, dismorfia facial, obstrucción de la vía aérea superior, infecciones recurrentes de oído, considerándose una forma acelerada y grave (4,5).

La forma rápidamente progresiva se caracteriza por presentar niveles urinarios de GAGs mayores de 200 ug/mg de creatinina y no superar una estatura de 120 cm. Los signos y síntomas suelen comenzar antes de los 2 o 3 años de edad, con evidentes alteraciones esqueléticas, facies característica y limitaciones para la movilidad articular, sobre todo en las manos (descriptas como manos en flexión o en garra). A esto se asocia retraso puberal, hepatoesplenomegalia, hernias umbilicales o inguinales, y detención del crecimiento estatural, con percentiles menores de 50 desde los 2 años de vida. Los pacientes a menudo obtienen una talla adulta de sólo 95 a 100 cm. Estos pacientes por lo general mueren en la adolescencia o en los primeros 20 años (3, 4,5).

### **Forma lentamente progresiva**

La forma lentamente progresiva se caracteriza por alcanzar una altura mayor de 140 cm y niveles de GAGs urinarios por debajo de 100 ug/mg de creatinina. Estos pacientes pueden sufrir las mismas complicaciones esqueléticas que en el caso del fenotipo rápidamente progresivo, pero en forma más atenuada. Suele diagnosticarse después de los 5 años de edad y puede retrasarse hasta la segunda o tercera década de la vida. En una reciente revisión que incluyó a 9 pacientes con fenotipo lentamente progresivo (edad entre 19 y 29 años), se describió que la mayoría de los pacientes presentaron manifestaciones graves de la enfermedad en algún momento, como restricción de la movilidad articular, enfermedad valvular cardíaca, apnea del sueño, disminución de la función pulmonar, menor resistencia física y compresión cervical. La media de edad de la descompresión cervical en los adultos fue de 24 años (13 a 31 años). En este tipo de MPS VI no hay daño neurológico, aunque hay limitación física como sordera y opacidad corneal que pueden afectar el aprendizaje y el desarrollo de habilidades (1, 2, 3,4).

## PRESENTACIÓN CLÍNICA MULTISISTEMICA

SNC	Inteligencia normal Síndrome del túnel carpiano Hidrocefalia comunicante Compresión de la medula espinal.
Síntomas generales	Dismorfia facial Macrocefalia Talla baja Poca resistencia física
Ojo	Agudeza visual disminuida Opacidad de la cornea Glaucoma Compresión del nervio óptico
Oído	Hipoacusia
Nariz y garganta	Otitis media recurrente Sinusitis recurrente
Boca	Macroglosia
Dientes	Anomalías dentales
Vías respiratorias bajas	SAHOS Función pulmonar reducida Neumonías recurrentes.
Corazón	Valvulopatía Cardiomiopatía Arritmia cardiaca Insuficiencia cardiaca. Hipertensión pulmonar
Abdomen	Hepato-esplenomegalia hernias inguinales y/o umbilicales
Huesos y articulaciones	Rigidez y contracturas articulares Anomalías esqueléticas Displasia acetabular

### Manifestaciones clínicas a nivel de las vías aéreas.

La obstrucción de la vía aérea superior y la disminución pulmonar a menudo conducen a la apnea obstructiva del sueño. Caracterizada por la respiración bucal, ronquidos, apnea y sueño inquieto, con mayor frecuencia a la somnolencia diurna, que puede progresar a hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los problemas de conducta y aprendizaje también pueden ser secundarios a alteraciones del sueño. La polisomnografía se puede utilizar para evaluar la apnea del sueño.

Las intervenciones quirúrgicas tales como adeno-amigdalectomía se deben de realiza para eliminar la obstrucción de la vía aérea superior. Además, el uso de CPAP o presión positiva. La traqueotomía puede ser necesaria para algunos

pacientes con MPS VI, ya sea como tratamiento para apnea obstructiva del sueño severa que no responde a CPAP.

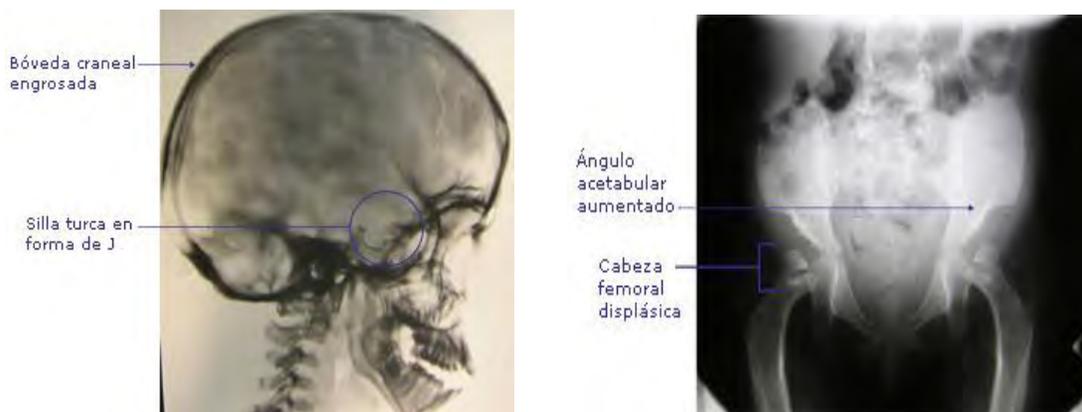
Las neumonías recurrentes pueden ser secundarias a un acumulo de las secreciones de las vías respiratorias.

La pérdida de audición es común en la MPS VI.

**Los síntomas cardíacos:** Como las anomalías cardíacas a nivel valvular e hipertrofia ventricular, así como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, son frecuentes y son una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Las contracturas por la rigidez articular es causante de dolor, la flexión de los codos, los hombros, las caderas y las rodillas llevan a disminución de la amplitud de los movimientos y la alteración de la marcha. La capacidad de caminar normalmente disminuye y "caminan de puntillas".

**El término Disostosis Múltiple** se utiliza para describir las deformidades esqueléticas radiológicas observadas en los pacientes.



Radiografía anteroposterior de pelvis que muestra irregularidad y falta de desarrollo del acetábulo. La osificación de la cabeza femoral epífisis es incompleta.



Radiografía posterior de la mano que muestra cortos y anchos metacarpianos y las falanges, con la base puntiaguda del segundo metacarpiano.

Ensanchamiento de las costillas en forma de remo.

Clavículas cortas y gruesas

Xifo-escoliosis.

Hipoplasia anterior de cuerpos vertebrales en la unión toraco-lumbar.

## **ALTERACIONES VISUALES**

### **Ceguera y disminución de la agudeza visual**

La deficiencia visual es común y ocurre en el 40% de pacientes con MPS VI, con el 15% que tiene sólo la luz por percepción. La mayoría de los pacientes son hipermétropes. La opacidad de la córnea asociada con engrosamiento de la misma, puede ocasionar que la presión intraocular aumente (PIO) y la visualización de la retina y el nervio óptico sea imposible.

Inflamación del Nervio óptico puede estar asociado con el aumento de la presión intracraneal (PIC). La derivación ventrículo peritoneal puede evitar la atrofia óptica y pérdida de la visión en algunos pacientes.

## **MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS**

La hidrocefalia comunicante, la PIC elevada se cree que está causada por engrosamiento de la duramadre y la disfunción de las vellosidades aracnoides.

Los signos típicos de hidrocefalia, como dolor de cabeza matutino, vómito, y papiledema son a menudo ausentes, aunque algunos de los pacientes pueden presentar un rápido deterioro visual.

### **Mielopatía compresiva:**

La compresión progresiva (mielopatía), puede presentarse en múltiples niveles de la médula espinal, pero se presenta con mayor frecuencia en la región cervical. Su etiología es multifactorial, la acumulación progresiva de glucosaminoglicanos en la duramadre y ligamentos que sostienen. La descompresión quirúrgica es el tratamiento ideal.

### **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de esta enfermedad es generalmente por sospecha sobre la base de la presentación clínica.

- 1.- Un niño afectado puede mostrar disminución de la velocidad de crecimiento, rasgos faciales toscos, deformidades esqueléticas, frecuente infecciones de las vías respiratorias, hepatoesplenomegalia, rigidez en las articulaciones.
- 2.- Un nivel elevado de glucosaminoglicano en orina.
- 3.- Una actividad enzimática de ASB de menor al 10% en los fibroblastos cultivados o leucocitos.
- 4.- La deficiencia de sulfatasa múltiple debe ser excluida.

### **TRATAMIENTO EN MPS TIPO VI**

El tratamiento incluye:

- 1.- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH).
- 2.- Terapia de reemplazo enzimático

### **Trasplante de células madre hematopoyéticas**

El TCH no universalmente disponible debido a la falta de donantes y se asocia con una morbilidad – mortalidad. A los pacientes que se han trasplantado mostraron reducción de la dismorfia facial y mejoría o estabilización de las manifestaciones cardíacas de la enfermedad. Sin embargo, los cambios esqueléticos persistieron o progresaron, la movilidad de las articulaciones parecían mejorar 10%.

### **TERAPIA CON REEMPLAZO ENZIMATICO CON GALSULFASA**

Se recomienda administrar TRE con galsulfasa, lo más tempranamente posible, cuando se confirme el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo VI y el paciente presente cualquiera de los siguientes datos.

- 1.- Apnea del sueño, más de un evento por hora para pacientes menores de 18 años de edad.

- 2.- Saturación nocturna de oxígeno menor del 92% en menores de 18 años.
- 3.- Capacidad vital forzada < 80% del valor para la talla.
- 4.- Reducción de la fracción de eyección < 56%.
- 5.- Restricción en la movilidad articular de más del 10% en los hombros, cuello, muñecas, rodillas, codo y manos.
- 6.- Caminar menos de 350 metros en la prueba de caminata de 6 min (10).

El primer estudio clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico incluyó a 39 pacientes. Los que recibieron galsulfasa después de 24 semanas presentaron una mejoría significativa en la prueba de la caminata de 6 minutos y la prueba de subir escalones de 3 minutos. Asociados a este beneficio, los valores de GAG urinarios disminuyeron en forma significativa y no hubo reacciones adversas serias (13).

Posteriormente otro estudio evaluó el crecimiento en 56 pacientes con MPS VI (5 a 29 años de edad) antes y durante 240 semanas de infusiones semanales con galsulfasa. Los resultados mostraron que la altura media aumentó 2,9 cm después de 48 semanas y 4,3 cm después de 96 semanas de TRE. El crecimiento no se correlacionó con la excreción basal de GAG. Los pacientes de menos de 16 años mostraron los mayores incrementos de crecimiento. A la fecha se han publicado los resultados de seguimiento de la función pulmonar y cardíaca en 56 pacientes a largo plazo (hasta 240 semanas de TRE). Ambos estudios muestran resultados positivos, con estabilización de la función sistólica, sin progresión del compromiso valvular, y mejoría de la capacidad vital forzada y del volumen espiratorio forzado en muchos pacientes (13, 14, 15).

No hay evidencias de que la TRE mejore el daño medular espinal o detenga su progresión cuando la compresión cervical ya está presente. Por el contrario, las distintas revisiones bibliográficas han mostrado progresión de los síntomas neurológicos durante la TRE, aun habiendo mejoría cardíaca, motora y respiratoria. La cirugía descompresiva es la única intervención que puede aliviar los síntomas relacionados con el compromiso espinal (22). Se describieron los casos de 2 pacientes en quienes la TRE se inició en forma temprana (6 y 8 semanas de vida) y después de 3,5 años de tratamiento no se evidenció compresión medular en la resonancia magnética ni aparición de cardiopatía, complicaciones esqueléticas o respiratorias (23, 24). Se concluyó que el inicio temprano de la TRE, cuando no hay evidencia de compromiso medular, podría evitar la compresión medular, lo cual no es posible cuando está ya instalada. Si bien el uso de TRE intratecal generó cierta expectativa, según la experiencia en un caso, no ha mostrado mejorar los síntomas neurológicos de la MPS VI (15).

La Terapia de reemplazo enzimático (Galsulfasa) es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa humana que se obtiene mediante tecnología de ADN recombinante a partir de cultivos de células de ovario de hámster chino (CHO). Galsulfasa está indicada para el tratamiento enzimático sustitutivo a largo plazo en pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis VI (MPS VI, deficiencia de N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa; síndrome de Maroteaux-Lamy). La dosis recomendada de Galsulfasa es de 1 mg / kg de peso corporal administrado una vez por semana, por vía intravenosa en infusión. Se recomienda con solución salina, de modo que la duración total no sea menor de 4 horas.

Antes de la infusión, las vías respiratorias del paciente deben ser evaluadas. Sugerimos que los médicos retrasen la perfusión de Galsulfasa en pacientes que presenten una enfermedad febril aguda o enfermedad respiratoria.

Pre-medicación: con antihistamínicos con o sin antipiréticos se recomienda 30 a 60 minutos antes del inicio de la infusión para reducir la incidencia reacciones asociadas. Los pacientes que usan oxígeno suplementario o CPAP durante el sueño deben estar disponibles durante la infusión. En caso reacción adversa administrar antihistamínico (11, 15,16).

### **Reacciones Adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes fueron pirexia, exantema, prurito, urticaria, escalofríos/temblores, náuseas, cefalea, dolor abdominal, vómitos y disnea. Entre las reacciones adversas graves, edema laríngeo, apnea, pirexia, urticaria, dificultad respiratoria, angioedema, asma y reacción anafilactoide.

En el caso de una reacción severa el tratamiento con corticosteroides profilácticos puede ser necesaria 12 a 18 horas antes de la infusión.

EL tratamiento con Galsulfasa demostró una mejoría o ausencia de empeoramiento del dismorfismo facial, resistencia física. No pudo prevenir la progresión de la displasia esquelética ni el desarrollo de hernias, y no pudo prevenir la progresión de la opacificación corneal.

Preparación de la perfusión de Galsulfasa (Naglazyme) (se utilizará una técnica aséptica)

Se determinará el número de viales a diluir de acuerdo con el peso del paciente y se retirarán de refrigeración aproximadamente unos 20 minutos antes de su administración para permitir que alcancen la temperatura ambiente. Antes de la dilución, se inspeccionará cada vial para detectar partículas o cambios de color. Se extraerá y desechará un volumen de la solución de cloruro sódico, la misma cantidad de los viales a utilizar, para perfusión de una bolsa de 250 ml en pacientes mayores de 20kgs. Se considerará el uso de bolsas de perfusión de 100 ml en

pacientes sensibles a la sobrecarga de volumen de líquido y en aquellos con un peso corporal inferior a 20 kg; en dichos casos, se reducirá la velocidad de perfusión (ml/min) de modo que la duración total no sea menor de 4 horas. La solución se mezclará suavemente antes de la perfusión. (10, 11,12).

## JUSTIFICACION

La mucopolisacaridosis tipo VI es una enfermedad metabólica por depósito lisosomal de glucosaminoglucanos, causada por la deficiencia de la enzima N – acetil galactosamina 4-sulfatasa y con afectación multisistémica. Entre los datos clínicos se encuentran: malformaciones óseas, talla baja, rasgos faciales toscos, hernia inguinal, opacidad corneal, dientes pequeños separados y malformados, macroglosia, macrocefalia, anomalías cardíacas. A partir del 2011 en México se inició la terapia de reemplazo enzimático con galsulfasa, mejorando la calidad de vida del paciente.

En México existen estudios aislados de este tipo de enfermedad. Este estudio es de gran ayuda para los pediatras que estén en contacto con este tipo de patologías, así realizaran el diagnóstico oportunamente, y se enviarán a la clínica de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal, para valoración multidisciplinaria e inicio de la terapia de reemplazo enzimático, para evitar progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mucopolisacaridosis (MPS) tipo VI también llamada Síndrome de Maroteaux-Lamy. Es una enfermedad metabólica por depósito lisosomal de glucosaminoglucanos, causada por la deficiencia de la enzima N –acetil galactosamina 4-sulfatasa y con afectación multisistémica, las manifestaciones clínicas son variadas, no se presentan simultáneamente de forma inicial y es causa de retraso en su diagnóstico. Dado lo anterior fue importante conocer cuáles fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo VI.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características clínicas y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo VI de Enero 2010 a Junio 2017, que son atendidos en la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza”?

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las características clínicas y la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con Mucopolisacaridosis tipo VI que son atendidos en la UMAE "Dr. Gaudencio González Garza, del CMN "La Raza

### **Objetivos específicos**

1. Identificar el género más frecuente
2. Identificar la edad de presentación e inicio de manifestaciones clínicas
3. Identificar la edad de inicio de terapia de reemplazo enzimática con gasulfaza
4. Describir las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y previo al inicio de terapia de reemplazo enzimático
5. Describir la evolución de las manifestaciones clínicas, posterior a la terapia de reemplazo enzimático
6. Identificar las características genéticas (análisis mutacional)

## **HIPÓTESIS**

No requirió para este tipo de estudio ya que se trató de un estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo y Transversal.

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente trabajo se realizó en el servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, se trató de un estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo y Transversal.

Se incluyeron pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 0 meses de vida hasta los 15 años 11 meses de edad, de ambos géneros, de enero del 2010 a junio del 2017.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **ENTRADA**

##### **Criterios de inclusión:**

- A. Edad 0 a 16 años
- B. Género masculino y femenino
- C. Diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis tipo VI.

##### **Criterios de no inclusión:**

No aplica

#### **SALIDA**

##### **Criterios de exclusión:**

Expedientes incompletos

##### **Criterios de eliminación:**

Pacientes, padres o tutores que soliciten salir del estudio

##### **Tamaño de la Muestra:**

Por el diseño de estudio no se requirió de cálculo de la muestra. Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo VI encontrados en el período comprendido de enero del 2010 a enero del 2017. El muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos del periodo de estudio.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE ANÁLISIS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>22</sup>	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente	Cuantitativa continua	Años
Genero	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. <sup>22</sup>	El señalado en número de seguridad social como F o M; sino obtenido de historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
Peso	Es la masa del cuerpo medida en kilogramos. También llamada masa corporal.	El documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Es la medida de la estatura del cuerpo desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo. Designa la altura y se expresa en cm.	El documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	cm
Perímetro cefálico	Medición del perímetro de la cabeza que va desde encima de las cejas y de las orejas.	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	cm
MPS	Trastorno genético con deficiencia enzimática en el metabolismo de los mucopolisacaridos. <sup>22</sup>	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	SI/No

MPS Tipo VI	. Es una enfermedad metabólica por depósito lisosomal de glucosaminoglucanos, causada por la deficiencia de la enzima N –acetil galactosamina 4-sulfatasa y con afectación multisistémica.	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	SI/NO
Agudeza visual	Capacidad del sistema de visión para percibir objetos a una distancia. Se mide de acuerdo a pruebas visuales, tales como: Test de Snellen.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por oftalmología pediátrica.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Catarata	Opacidad del cristalino del ojo o de su cápsula que impide el paso de la luz y es causa de la pérdida total o parcial de visión.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por oftalmología pediátrica.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Glaucoma	Aumento patológico de la presión intraocular que condiciona neuropatía óptica con pérdida progresiva de la visión.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por oftalmología pediátrica.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Hipoacusia	Pérdida de la capacidad auditiva. Valorada mediante audiometría y se mide en decibelios.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por otorrinolaringología pediátrica	Cualitativa dicotómica	SI/ NO

Miocardio- Patía	Deterioro de la función del miocardio por afectación directa del mismo y se caracteriza por infiltrado inflamatorio.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por cardiología pediátrica	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Valvulopatía	Alteraciones que impiden la apertura o el cierre correctos de una o varias válvulas del corazón.	Registro en el expediente clínico obtenido de valoración por cardiología pediátrica	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Enfermedad pulmonar obstructiva	Disminución del lumen de las vías aérea secundaria inflamación, infiltración de la mucosa por los GAG; documentada en la espirometría con FEV1/FVC <80%.	Registro en el expediente clínico obtenido de la espirometría.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Enfermedad pulmonar restrictiva	Alteraciones de la movilidad del tórax y la caja torácica que se reflejan en alteraciones de la función pulmonar.	Registro en el expediente clínico obtenido mediante fisiología pulmonar.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Síndrome de Apnea Hipoapnea Obstructiva del Sueño	Condición crónica de obstrucción cíclica de la vía aérea superior durante el sueño acompañada de excesiva somnolencia diurna. Usada por el cese intermitente del flujo aéreo en boca o nariz	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO

	durante el sueño, que se acompaña de una desaturación de la oxihemoglobina.			
Hepato- megalia	Aumento patológico del tamaño del hígado.	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Espleno- Megalia	Aumento patológico del tamaño del bazo.	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Disostosis Múltiple	Disminución en la movilidad articular debida a cambios esqueléticos, contracturas y fibrosis de los tendones, ligamentos y tejido blando por la acumulación de GAG.	Registro en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica	SI/ NO
Enzima ASB	También llamada N – acetil galactosamina 4-sulfatasa, cuya función es la degradación de glucosaminoglicanos (GAGs), como el dermatán sulfato (DS), y la condroitina 4-sulfato (CS).	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	SI/ NO
Estudio mutacional		Registro en el expediente clínico.	Cualitativa nominal	SI/ NO

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez aprobado por el comité local de investigación, se procedió a realizar estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal; obteniendo los datos mediante la revisión sistemática de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de Mucopolisacaridosis Tipo VI atendidos en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN La Raza durante el periodo de enero 2011 a junio 2017. Se identificó el género más frecuente, la edad de presentación e inicio de manifestaciones clínicas, la edad de inicio de terapia de remplazo enzimática con gasulfaza, la descripción las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y previo al inicio de terapia de remplazo enzimático y las características genéticas (análisis mutacional)

Los datos se registraron en una hoja de recolección especial, una vez obtenidos los datos se analizaron mediante medidas de tendencia central y dispersión, los resultados se expresaron en tablas y gráficas.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Esta tesis ha sido diseñada en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio Japón, Octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, Septiembre 1989. 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clasificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM Washington 2002. Nota de clasificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General de Seúl, Corea, Octubre del 2008, así como con la Ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad de IMSS. La parte retrospectiva se trabajó con los expedientes clínicos, físicos o electrónicos de los pacientes.

Esta investigación no transgredió el principio de respeto a las personas de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegó a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (Titulo quinto) y a las normas didácticas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

## RESULTADOS

Se analizaron 200 expedientes clínicos, de pacientes con diagnóstico de Errores innatos del metabolismo en un periodo comprendido de Enero del 2010 a Junio del 2017, de los cuales se encontraron 6 con diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo VI. Solo 4 cumplieron los criterios de inclusión con una frecuencia del 2.0% (n=4).

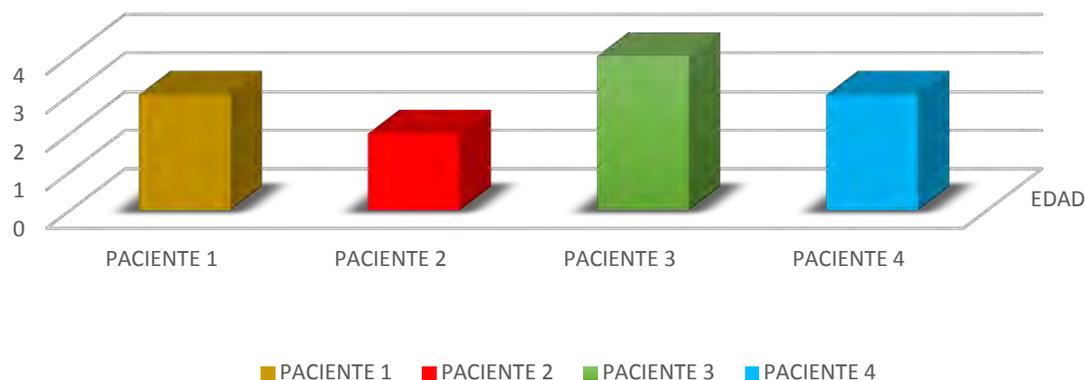
El estudio se realizó mediante la revisión sistemática de los expedientes clínicos. De los 4 pacientes estudiados, del total se identificó que el género masculino es el más frecuente que represento el 75% (n=3), el género femenino con un 25% (n=1) Gráfica y Tabla 1.



TABLA 1. GENERO CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI		
Genero	Porcentaje	Número de pacientes
Masculino	75%	3
Femenino	25%	1

En cuanto a la edad de presentación e inicio de las manifestaciones clínicas se encontraron edades comprendidas entre los 2-4 años de edad, con una media de 2.5 años. Grafica 2

**Grafica 2.EDAD DE PRESENTACIÓN E INICIO DE MANIFESTACIONES CLINICAS DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI**



Las manifestaciones clínicas antes de iniciar terapia de reemplazo enzimático (gasulfasa) fueron alteraciones neurológicas (n=4, 100%) opacidad corneal (n=4, 100%), hipoacusia (n=4, 100%), catarata (n=1, 25%), glaucoma (n=1, 25%), valvulopatía (n=4, 100%) enfermedad pulmonar obstructiva (n=4, 100%), enfermedad pulmonar restrictiva (n=2, 50%) síndrome de Apnea Hipoapnea obstructiva del sueño (n=4, 100%) hepatomegalia (n=3, 75%), esplenomegalia (n=2, 50%) y Disostosis múltiple (n=4, 100%). Tabla 2

Manifestación	n	%
Opacidad corneal	4	100%
Alteraciones neurológicas	4	100%
Enfermedad pulmonar obstructiva	4	100%
Valvulopatía	4	100%
Síndrome de apnea Hipoapnea obstructiva del sueño	4	100%
Disostosis múltiple	4	100%
Hipoacusia	4	100%
Hepatomegalia	3	75%
Esplenomegalia	2	50%
Enfermedad pulmonar restrictiva	2	50%
Catarata	1	25%
Glaucoma	1	25%
Miocardopatía	0	0%

En relación a la edad de inicio de la terapia de reemplazo enzimático, fue un paciente con edad de 7 años que corresponde al 25%, otro a los 8 años (25%) y por ultimo un paciente de 11 años de edad (25%).

A pesar de que el diagnostico se realizó a temprana edad no existía en México la terapia de reemplazo enzimático. Tabla 3

Paciente	Edad de Inicio de la TRE	Tiempo de TRE (años)	Edad actual
1	8 años	6	13 años
2	Pendiente	-----	15 años
3	11 años	1	14 años
4	7 años	4	11 años

\*Suspendió la terapia en 2016

En relación a la evolución de la enfermedad del paciente número 1 presento alteraciones neurológicas (atrofia cortical leve), no habiendo cambio alguno posterior a la terapia, hipertensión pulmonar al inicio de la enfermedad y después de inicio de la TRE solo insuficiencia tricuspidea y mitral leve, en relación a las alteraciones ORL presento hipoacusia severa y disfunción tubarica; síndrome de apnea Hipoapnea del sueño, sin cambios a pesar de haberse realizado adenoamigdalectomía a los 3 años de edad.

En relación a las alteraciones visuales a incrementado la opacidad corneal y la miopía. A nivel digestivo desapareció la hepatoesplenomegalia. En relación al sistema ostoarticular persiste con rigidez articular.

La valoración neuropsicológica reporta un IQ: 117 (subnormal) Tabla 4

Sistemas afectados	Pendiente TRE	Actualmente
<b>Neurológico:</b>	Atrofia cortica leve	Atrofia cortical leve
<b>Neuropsicología:</b>	IQ: No se valoro	IQ: 117 (subnormal)
<b>Cardiológico:</b>	Hipertensión pulmonar leve e insuficiencia mitral leve	Insuficiencia mitral y tricuspidea leve
<b>ORL:</b>	Hipoacusia severa, disfunción tubarica	SAOS, disfunción tubarica, hipoacusia
<b>Oftalmológico:</b>	Opacidad corneal y miopía (20/40)	Opacidad corneal y miopía (20/100)
<b>Neumológico:</b>	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño, patrón restrictivo
<b>Digestivo:</b>	Hepatoesplenomegalia	Ausente
<b>Osteomuscular:</b>	Rigidez articular (codos, hombros, rodillas, falanges) Xifoescoliosis	Rigidez articular severa, xifoescoliosis

En relación a la evolución de la enfermedad del paciente número 2 presento alteraciones neurológicas (retraso mental moderado, atrofia cortical subcortical, trastorno del lenguaje), agregándose síndrome del túnel del carpo. Hipoacusia severa, de igual manera presento hiperlordosis, el resto de la manifestaciones persisten sin mayores cambios

Cabe mencionar que esta paciente fue catalogada con daño neurológico severo, por la presencia de hipoacusia severa, siendo una contra indicación para el inicio de terapia de reemplazo enzimático. En su segunda revaloración se indicó aparato auditivo y se valoró como daño neurológico moderado, pendiente valoración de TRE Tabla 5.

Tabla 5. Paciente 2 mucopolisacaridosis tipo VI		
Sistemas afectados	Inicio TRE	Actualmente
<b>Neurológico:</b>	Retraso mental moderado, trastorno del lenguaje, atrofia cortical subcortical	Síndrome del túnel del carpo
<b>Neuropsicología:</b>	No se valoro	Discapacidad intelectual leve
<b>Cardiológico:</b>	Insuficiencia mitral moderada, hipertensión pulmonar moderada, disfunción sistólica del VI, hipertrofia de miocardio	Insuficiencia mitral moderada, hipertensión pulmonar moderada, disfunción sistólica del VI, hipertrofia de miocardio
<b>ORL:</b>	Otitis media serosa bilateral	Hipoacusia
<b>Oftalmológico:</b>	Opacidad corneal	Opacidad corneal
<b>Neumológico:</b>	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño
<b>Digestivo:</b>	Hepatoesplenomegalia, hernia umbilical	Hepatoesplenomegalia, hernia umbilical
<b>Osteomuscular:</b>	Rigidez articular (codos, hombros, rodillas, falanges) Xifoescoliosis	Rigidez articular (codos, hombros, rodillas, falanges) Xifosis e hiperlordosis

En relación a la evolución de la enfermedad del paciente número 3 a nivel neurológico no se observaron cambios persistiendo con déficit neurológico leve, la insuficiencia mitral leve evoluciono a moderada, se catalogó con hipoacusia y opacidad corneal severa, pendiente trasplante de córnea. Persistió con SAOS, sin mostrar hepatoesplenomegalia, a nivel osteomuscular persistió con rigidez muscular. Tabla 6

Tabla 6. Paciente 3 mucopolisacaridosis tipo VI		
Sistemas afectados	Inicio TRE	Actualmente
<b>Neurológico:</b>	Déficit neurológico leve	Déficit neurológico leve
<b>Neuropsicología:</b>	IQ: No se valoro	IQ: No se valoro
<b>Cardiológico:</b>	Insuficiencia mitral leve	Insuficiencia mitral leve a moderada
<b>ORL:</b>	Hipoacusia severa	Hipoacusia severa
<b>Oftalmológico:</b>	Opacidad corneal	Opacidad corneal severa
<b>Neumológico:</b>	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño
<b>Digestivo:</b>	Hepatoesplenomegalia, hernia umbilical	Hernia umbilical
<b>Osteomuscular:</b>	Rigidez articular (codos, hombros, rodillas, falanges) Lordosis	Rigidez articular (codos, hombros, rodillas, falanges) Lordosis

En relación a la evolución de la enfermedad del paciente número 4 a nivel neurológico se agregó polineuropatía, a nivel cardiológico se presentó insuficiencia aortica mínima, a nivel ORL y oftalmológico sin cambios, ya no se encontró hepatoesplenomegalia posterior a la terapia, se observó que persistió con Xifosis lumbar. Tabla 7

Sistemas afectados	Pendiente TRE	Actualmente
<b>Neurológico:</b>	Déficit neurológico leve	Déficit neurológico leve y polineuropatía
<b>Neuropsicología:</b>	IQ: No se valoro	IQ: No se valoro
<b>Cardiológico:</b>	Insuficiencia mitral y tricuspidea leve	Insuficiencia mitral y tricuspidea leve e insuficiencia aortica mínima
<b>ORL:</b>	Hipoacusia	Hipoacusia y disfunción auditiva bilateral
<b>Oftalmológico:</b>	Opacidad corneal	Opacidad corneal y disminución de agudeza visual importante
<b>Neumológico:</b>	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño	Síndrome de Apnea Hipoapnea del sueño
<b>Digestivo:</b>	Hepatoesplenomegalia	Ausente
<b>Osteomuscular:</b>	Xifosis lumbar	Xifosis lumbar

En relación a estudio enzimático y molecular se encontró deficiencia de Aril Sulfatasa B y mutaciones patogénicas descritas para esta enfermedad. Tabla 8

Paciente	Estudio enzimático	Estudio molecular
<b>1</b>	Arilsulfatasa B ↓	Homocigoto
<b>2</b>	Arilsulfatasa B ↓	Homocigoto c(309c>A) Tyr 103
<b>3</b>	Arilsulfatasa B ↓	Heterocigoto (c215 >G) + (c655>c) (p.Ia 72ag) + (p.Ala 219) Se considera severa
<b>4</b>	Arilsulfatasa B ↓	Homocigoto c.9710T Patogénica

## DISCUSION

De acuerdo a los datos obtenidos en la revisión de los expedientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo VI.

El género más frecuente fue el masculino representando el 75%, sin embargo en la literatura consultada no se menciona un género más frecuente en la enfermedad.

La edad de presentación e inicio de las manifestaciones clínicas se encontraron edades comprendidas entre los 2-4 años de edad, con una media de 2.5 años. Descritas de la misma manera que Politei J. et al en 2014.

Dentro de las manifestaciones clínicas, antes del inicio de la terapia de reemplazo enzimático (galsulfasa), se observó que la mayoría presentaba rigidez articular, hepatoesplenomegalia, hernia umbilical o inguinal y opacidad corneal. Que es semejante al estudio realizado por Politei J. et al en 2014.

Dentro de las alteraciones visuales se observó la opacidad corneal como la más frecuente representando el 100%, en el trabajo realizado por Szentgyörgyi R et al en 2017 solamente refiere un 40%.

Dentro de las manifestaciones pulmonares más frecuentes encontramos a la enfermedad pulmonar obstructiva, síndrome de apnea Hipoapnea obstructiva del sueño, ambas representando el 100% de los casos en comparación con el estudio de pulmonar restrictiva represento un 50%, similares al estudio de Politei J. et al en 2014. Dentro de las manifestaciones cardiológicas se observó que las valvulopatias fueron las más frecuentes, representando el 100%, similar al estudio de Politei J. et al en 2014.

La hipoacusia se presentó al inicio de la enfermedad en el 100% de los casos, tal como se describe en la guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de mucopolisacaridosis Tipo VI 2010.

La presencia de Disostosis múltiple en los pacientes represento el 100% de los casos de igual manera como se describe en la guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de mucopolisacaridosis Tipo VI 2010.

En relación a la evolución clínica de los pacientes descritos en el estudio se observó que la mayoría de las manifestaciones clínicas persistieron o incluso empeoraron a pesar de la terapia de reemplazo enzimático, tal como lo describe Braunlin E et al en 2013.

El diagnóstico de esta enfermedad es por clínica, bioquímica, como enzimática y molecular.

## CONCLUSIONES

La mucopolisacaridosis tipo VI es una enfermedad de depósito lisosomal por la deficiencia de la enzima Aril sulfatasa B, lo que ocasiona acumulación de dermatán sulfato, causando afectación en los diferentes sistemas: nervioso, respiratorio, cardiovascular, osteoarticular, auditivo, visual y gastrointestinal.

El tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (Galsulfasa), ha demostrado una mejoría a nivel sistémico. No previene la progresión de la displasia esquelética, la opacidad corneal ni alteraciones auditivas. Como se demuestra en este estudio, donde a pesar de iniciar la terapia de reemplazo enzimático, la evolución de esta enfermedad es grave.

Estos pacientes cursan con inteligencia normal, las manifestaciones clínicas antes de iniciar terapia de reemplazo enzimático (galsulfasa) fueron déficit neurológico (n=4, 100%) opacidad corneal (n=4, 100%), hipoacusia (n=4, 100%), valvulopatía (n=4, 100%) enfermedad pulmonar obstructiva (n=4, 100%), Apnea Hipoapnea obstructiva del sueño (n=4, 100%) y disostosis múltiple (n=4, 100%).

En México no existía terapia de reemplazo enzimático hasta el 2011.

Este estudio es de gran ayuda para los pediatras que estén en contacto con este tipo de patologías, así realizaran el diagnóstico oportunamente, enviarse a la clínica de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal, para valoración multidisciplinaria y se inicie tempranamente la terapia de reemplazo enzimático, para evitar progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Giugliani R, Hartmatz P, Wraith J. Diretrizes para tratamento da Mucopolisacaridosis VI. *Pediatrics*. 2008; 2-16.
- 2.- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalencia de enfermedades de almacenamiento lisosomal en Portugal. *Eur J Hum Genet*. 2004; 12:87-9
- 3.- Politei J, Schenone A, Blanco B, Szlagoa M. Mucopolisacaridosis VI: aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático. *Arch. argent. Pediatr*. vol.112 no.3 Buenos Aires jun. 2014.
- 5.- Orientaciones para el manejo clínico de la Mucopolisacaridosis VI Santiago, Minsal. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica Fecha 1ª edición y publicación: 2016
- 6.- Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo VI. Sx. Maroteaux-Lamy. Secretaria de Salud 2010.
- 7.- Campos Pérez V, Villavicencio A, González-Vite M. Hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (5): 523-528.
9. - Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Pediatr Suppl* 2005; 94:61-89
- 10.- Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:51
11. - Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:385-94.

12. - Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Jurkiewicz E, Marucha J, et al. Spinal cord compresión in Maroteaux-Lamy syndrome: case report and review of the literature with effects of enzyme replacement therapy. *Pediatr Neurosurg* 2012; 48:191-8.
- 13.-McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age-a sibling control study. *Clin Genet* 2010; 77:492-
- 14.- Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab* 2011; 104:597-602.
- 15.-Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* 2001; 48 (4): 849-52
- 16.-Swiedler S, M, Beck Bajbouj M, et al. Efecto Umbral de glicosaminoglicanos urinarios y la prueba de la marcha como indicadores de progresión de la enfermedad en un estudio de sujetos con mucopolysac- charidosis VI (síndrome de Maroteaux-Lamy). *Am J Med Genet A*. 2005; 134:144 -150
- 17.- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, et al. Reemplazo enzimático terapia para mucopolisacaridosis VI: una fase 3, aleatorizado, doble ciego, multinacional y controlado con placebo de reco- humana recombinante N -acetilgalactosamina-4sulfatasa (rhASB) y seguimiento en el estudio de extensión de etiqueta abierta. *J Pediatr*. 2006; 148:533-539.
- 18.- Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, et al. Design, baseline characteristics and early findings of the MPSVI clinical surveillance program. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:373-84.
19. - Szentgyörgyi R, Franco L, Rosigke, Kopsa W, Kircher S. Delayed Diagnosis of an Attenuated form of Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome) vía MRI of the Cervical Spinal Cord. *JSM Biochem Mol Biol* 2017 4(1): 1023 -30.

20. - <http://www.neumologia pediátrica.com>
21. - Hendriks CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, et al. Design, baseline characteristics and early findings of the MPSVI clinical surveillance program. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:373-84.
- 22.-Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 12:5-25.
- 23.- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28:1011-7.
24. - Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr* 2008; 97:1577-81.
- 25.- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, et al. Prevalence of 262 / *Arch Argent Paediatr* 2014; 112(3):258-262 / Artículo especial lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12:87-92.
- 26.- Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, et al. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Paediatr* 1997; 156:650-4.

## ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

CONSAGUINIDAD:

AHF:

DIAGNÓSTICO:

FECHA DE DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ FECHA DE INICIO TRE: \_\_\_\_\_

Agudeza visual	SI	NO
Catarata	SI	NO
Glaucoma	SI	NO
Hipoacusia	SI	NO
Miocardopatía	SI	NO
Valvulopatía	SI	NO
Enfermedad pulmonar obstructiva	SI	NO
Enfermedad pulmonar restrictiva	SI	NO
Síndrome de Apnea Hipoapnea		
Obstructiva del Sueño	SI	NO
Hepatomegalia	SI	NO
Esplenomegalia	SI	NO
Disostosis Múltiple	SI	NO
Estudio Enzimático	SI	NO
Estudio mutacional	SI	NO
Retraso neurológico	SI	NO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI EN LA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO MEDICO LA RAZA
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, ciudad de México agosto 2017
Número de registro:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Describir las características clínicas y de esta forma se inicie un abordaje enzimático con la finalidad de iniciar la terapia enzimática de reemplazo, prevenir complicaciones y mejorar calidad de vida del paciente.
Procedimientos:	No se le realizara ningún procedimiento clínico, únicamente se consultara el expediente clínico de su hijo
Posibles riesgos y molestias:	No tendrá ningún riesgo, ya que solo se revisara su expediente clínico de su hijo
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ningún beneficio directo
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La información recopilada será de utilidad para detectar manifestaciones clínicas de su hijo y con ello iniciar de forma preventiva tratamiento en bien de su hijo
Participación o retiro:	Es libre de retirarse del estudio cuando usted así lo decida, sin tener repercusiones en la atención medica
Privacidad y confidencialidad:	Sus datos personales serán protegidos en todo momento, asegurando confidencialidad de datos personales.

En caso de colección de material biológico (si aplica):

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): \_\_\_\_\_

Beneficios al término del estudio: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: \_\_\_\_\_

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Colaboradores: \_\_\_\_\_

Dr. Edwin Abdul Flores Flores

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**