



PUESTA
AL DÍA

CONSIDERACIONES BUCODENTALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE MORQUIO

Ruíz Sáenz, P. L. López Rodríguez, M. A. Sanz Alonso, J. Buesa Barez, J. M. Martínez González, J. M. Consideraciones bucodentales en pacientes con Síndrome de Morquio. *Cient. Dent.* 2020; 17; 2; 107-114



Ruíz Sáenz, Pedro Luis
Unidad de Estomatología, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid.

López Rodríguez, Mónica A.
Unidad de Enfermedades Sistémicas y Minoritarias, Servicio de Medicina Interna, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Sanz Alonso, Javier
Profesor Asociado de Cirugía Bucal Universidad Complutense de Madrid (UCM).

Buesa Barez, José María
Profesor Asociado del Máster de Cirugía Bucal e Implantología, Hospital Virgen de la Paloma.

Martínez González, José María
Profesor Titular de Cirugía Bucal y Maxilofacial UCM.

Indexada en / Indexed in:
- IME
- IBECS
- LATINDEX
- GOOGLE ACADÉMICO

Correspondencia:

José M^º Martínez-González
Facultad de Odontología
Pza. Ramón y Cajal s/n
28040 Madrid
jmargo@ucm.es
pluisruiz@hotmail.com
Tel.: 913 941 967

Fecha de recepción: 18 de junio de 2019.
Fecha de aceptación para su publicación:
12 de mayo de 2020.

RESUMEN

La mucopolisacaridosis tipo IV (MPS-IV) también conocida como enfermedad de Morquio en recuerdo del pediatra uruguayo Luis Morquio que la describió por primera vez, es una enfermedad congénita causada por la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina 6 sulfatasa o de la enzima B-Galactosidasa. Estas anomalías enzimáticas tienen como consecuencia que se acumulen en diferentes tejidos del organismo cantidades elevadas de mucopolisacaridos.

En la bibliografía se describe con detalle los defectos del esmalte que presentan los pacientes diagnosticados del síndrome de Morquio. Estos defectos son una característica aparentemente constante en la enfermedad y, por lo tanto, hace necesaria las visitas al odontólogo para su control evitándose problemas mayores. Dichos defectos consisten en un esmalte anormalmente delgado, que es áspero debido a los numerosos hoyos diminutos y a una superficie irregular. La delgadez del esmalte da como resultado una forma alterada y decoloración de los dientes que, añadido a los diastemas interdetales, provocan alteraciones en la oclusión. Aparte de estos defectos, el esmalte es histológicamente normal y tiene una dureza y radiodensidad normales. El tratamiento odontológico de los pacientes con MPS-IV requiere colaboración multidisciplinaria, debido a que las manifestaciones orales de la enfermedad pueden aparecer a cualquier edad, resultando en ocasiones tedioso para el paciente y complicado para el profesional. Especial mención merecen las terapias utilizadas como tratamiento sintomático de la enfermedad, así como el manejo de la vía aérea en el caso de intervenciones bajo anestesia general o sedación para tratar ciertas patologías del territorio bucomaxilodental.

DENTAL CONSIDERATIONS OF THE MORQUIO SYNDROME

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type IV (MPS-IV) also known as Morquio's disease in memory of the Uruguayan pediatrician Luis Morquio who described it for the first time, is a congenital disease caused by the deficiency of the enzyme N-acetylgalactosamine 6 sulfatase or enzyme B-Galactosidase. These enzymatic anomalies result in high amounts of mucopolysaccharides accumulating in different tissues of the organism.

The enamel defects presented by patients diagnosed with Morquio syndrome are described in detail in the bibliography. These defects are an apparently constant feature in the disease and, therefore, make visits to the dentist necessary for their control, avoiding major problems. These defects consist of an abnormally thin enamel that is rough due to numerous tiny holes and an irregular surface. The thinness of the enamel results in an altered form and discoloration of the teeth, which added to the interdental diastemas, cause alterations in the occlusion. Apart from these defects, the enamel is histologically normal and has a normal hardness and radiodensity.

Dental treatment of patients with MPS-IV requires multidisciplinary collaboration, because the oral manifestations of the disease can appear at any age, being sometimes tedious for the patient and complicated for the professional. Special mention should be made of the therapies used as a symptomatic treatment of the disease, as well as the management of the airway in the case of interventions under

PALABRAS CLAVE

Mucopolisacaridosis; Síndrome de Morquio; Alteración genética; Síntomas orales; Tratamientos dentales.

general anesthesia or sedation to treat certain pathologies of the bucomaxillofacial territory.

KEY WORDS

Mucopolysaccharidosis; Morquio syndrome; Genetic alteration; Oral symptoms; Dental treatments.

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de trastornos de almacenamiento lisosomal caracterizados por la deposición tisular de glicosaminoglicanos (GAG), anteriormente denominados mucopolisacáridos. Esto es debido, a un defecto enzimático en las vías de degradación de los GAG, que en función de la enzima ausente o cuya actividad esté mermada, dará lugar a los diferentes tipos de mucopolisacaridosis (Tabla 1).

Como en la mayoría de las MPS, no se observa sintomatología en el neonato y, se comienza a sospechar de estos trastornos cuando los niños tienen entre 1 y 3 años, no siendo hasta los 5 años de media cuando se tiene la confirmación del diagnóstico. Los primeros casos de MPS IV fueron descritos por el pediatra uruguayo Luis Morquio, cuando en el año 1929 comunicó el caso de cuatro hermanos de una misma familia con distrofia esquelética severa¹. En ese mismo año James Frederick Brailsford, radiólogo inglés, describió un paciente de cuatro años de edad con la misma condición, dándole el nombre de osteocondrodistrofia. Morquio especificó cambios radiológicos

observables antes de la aparición de los signos y síntomas clínicos que suelen debutar cuando el paciente tiene tres años².

Se trata, pues, de una enfermedad rara autosómica recesiva, con una incidencia variable según el origen geográfico y étnico que oscila entre 1/76.000 de los recién nacidos vivos en Irlanda del Norte hasta 1/450.000 de los nacidos vivos de Holanda y Portugal en el subtipo A, e incluso 1/640.000 en su variante más rara (subtipo B)³⁻⁵.

La esperanza de vida depende de la gravedad de la enfermedad, presentando un margen amplio que oscila entre los 20 y los 70 años. La muerte, generalmente, acontece debido a insuficiencia cardiorrespiratoria por deformidad del esqueleto torácico que compromete la vía aérea, o bien por compresión del canal espinal por luxación a nivel de la apófisis odontoides.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

En las enfermedades de almacenamiento lisosómico, alguna enzima del lisosoma tiene actividad reducida o nula

Tabla 1. Clasificación de las mucopolisacaridosis (MPS).

TIPO	EPÓNIMO	ENZIMA	GAG	GEN	LOCUS CROMOSÓMICO	
MPS I	IH	Hurler	α-L iduronasa	Dermatán/ heparán sulfato	IDUA	4p16.3
	IS	Scheie				
	IH/S	Hurler-Scheie				
MPS II	Hunter	Iduronato L sulfatasa	Dermatán/ heparán sulfato	IDS	Xq28	
MPS III	Sanfilippo	N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa	Heparán sulfato	SGSH	17q25.3	
		α-N acetilglucosaminidasa		NAGLU	17q21.3	
		α- glucosaminido N-acetiltransferasa		HGSNAT	8p11.21	
		N-acetilglucosamina 6-sulfatasa		GNS	12q14.3	
MPS IV	Morquio	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán / condroitín sulfato	GALNS	16q24.3	
		β- galactosidasa	Queratán sulfato	GLB1	3p22.3	
MPS VI	Maroteaux-Lamy	Ariilsulfatasa B	Condroitín sulfato y dermatán sulfato	ARSB	5q14.q	
MPS VII	Sly	β-glucuronidasa	Dermatán/ heparán sulfato	GUSB	7q11.21	
MPS IX	Natowicz	Hialuronoglucosaminidasa	Ácido hialurónico	HYAL1	3p21.31	
	Deficiencia de múltiples sulfatasas	Factor 1 modificador de sulfatasa	Heparán, condroitín y dermatán sulfato	SUMF1	3p26.1	

debido a un error genético, por lo que el sustrato de dicha enzima comienza a acumularse de manera progresiva y se deposita dentro de los lisosomas, que aumentan de tamaño interfiriendo con los procesos celulares^{6, 7}.

Actualmente existe una distinción entre dos variantes de la misma enfermedad (Figura 1).

El tipo "A" es el fenotipo más grave que se manifiesta, principalmente, como una displasia esquelética progresiva debido a la alteración del metabolismo del queratán y condroitín sulfato por ausencia de la enzima

galactosamina-6-sulfatasa afectando a nivel de fibroblastos y leucocitos.

El 25% de los afectados por este síndrome presentan la variante más atenuada (MPS IV tipo "B") que, si bien tienen mutaciones definidas y demostrables en el mismo gen, presentan rasgos mucho más leves y menos marcados por alteración del metabolismo del queratán sulfato presentando menor afectación corneal y cardíaca debido a déficit de la enzima beta-galactosidasa⁸.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características físicas pueden conducir a identificar un fenotipo reconocible con baja estatura desproporcionada, con tronco marcadamente corto, cuello corto, pectus carinatum (con forma de barril), brazos y piernas delgados,

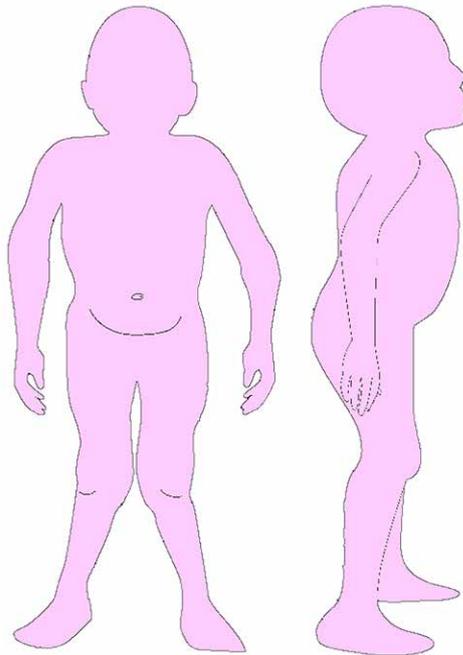


Figura 1. Síndrome de Morquio Tipo A. Fenotipo más grave.



Figura 2. Características físicas: Baja estatura y alteración en miembros inferiores.



Figura 3. Pectus carinatum, engrosamiento facial y cuello corto.



Figura 4. Opacidad corneal, que implica disminución de la agudeza visual.

contracturas en la flexión de las caderas, pies valgus y engrosamiento facial (Figuras 2-6).

Se pueden identificar manifestaciones clínicas esqueléticas en donde al interrumpirse el desarrollo normal y la maduración del cartílago y el hueso aparecen malformaciones y laxitud articular con inestabilidad cervical^{9, 10-19}.

Es evidente la aparición de artritis prematura, hipermovilidad articular sobre todo en muñecas y tobillos, cifosis y cifoescoliosis (Figura 7).

Generalmente el tamaño del paciente al momento del nacimiento es normal, deteniéndose el crecimiento a muy temprana edad (7-12 años), con lo que la estatura promedio en la edad adulta oscila entre 122 cm en varones y 113 cm en mujeres.

Se deben tener en cuenta las manifestaciones extraesqueléticas por su importante contribución a la progresión

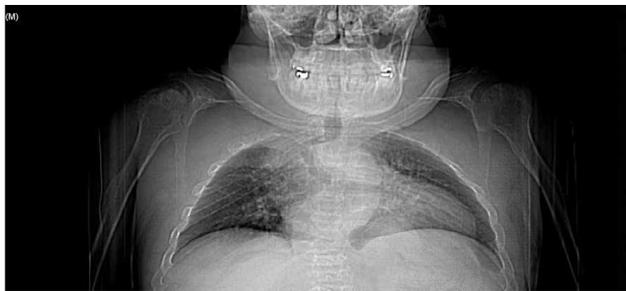


Figura 5. Caja torácica de menor tamaño e inestabilidad cervical.

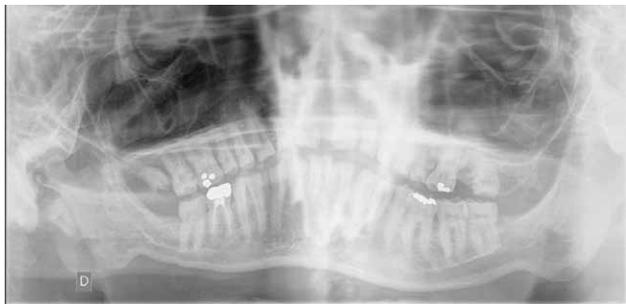


Figura 6. Malformaciones esqueléticas con interrupción del desarrollo normal y maduración del cartílago. Códilo bífido.



Figura 7. Artritis e hipermovilidad articular, sobre todo en muñecas.

de la enfermedad y, por consiguiente, su impacto en la calidad de vida del paciente (Tabla 2).

Dentro de éstas, las más importantes mencionadas en la literatura son las siguientes^{20, 21-24}:

- **A nivel ocular**, la opacidad corneal es menos frecuente y más lentamente progresiva lo que implica una disminución de la agudeza visual la existencia de fotofobia
- **A nivel auditivo**, con pérdida de audición mixta, tanto conductiva como neurosensorial, de manera moderada y en casos más severos sería necesario el uso de audífonos.
- **A nivel cardiovascular**, muy común la enfermedad coronaria leve que rara vez desarrollan cardiopatía. Pero si existe incompetencia valvular deberán tomarse las medidas preventivas oportunas.
- **A nivel respiratorio**, la enfermedad pulmonar restrictiva puede ser secundaria al menor tamaño de la caja torácica, y en casos de obstrucción valorar tonsilectomía o adenoidectomía. Importante mencionar también las infecciones respiratorias recurrentes, así como la apnea obstructiva del sueño y la traqueomalacia.
- **A nivel dentario**, el esmalte es uniformemente anormal, delgado, rugoso e hipoplásico. Afecta a ambas

Tabla 2. Manifestaciones clínicas MPS IV-A. (+) Frecuentes.

Huesos y articulaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Talla muy corta (+) • Hipoplasia de odontoides (+) • Pectus carinatum (+) • Cifoescoliosis (+) • Deformidad en muñecas, codos y hombros (+) • Laxitud articular (+) • Aplanamiento cabeza fémur (+) • Genu valgo (+) • Dificultad para caminar (+)
Cara	<ul style="list-style-type: none"> • Rasgos faciales aplastados • Prognatismo mandibular, boca ancha • Dientes espaciados con hipoplasia de esmalte (+)
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidad corneal difusa (+)
Auditivo	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción valvular
Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Apnea obstructiva del sueño
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de inestabilidad cervical. Mielopatía (+)

dentaciones, y provocando una marcada frecuencia de fracturas dentarias, desgastes o abrasiones y caries. Existe un importante componente lingual en maloclusión, diastemas en toda la arcada y prognatismo mandibular, así como bruxismo y patología de ATM. Incisivos con forma de pala y molares cóncavos que favorece las lesiones de caries y sensibilidad dentinaria.

- **Problemas de obesidad**, debido a un bajo nivel de actividad que en muchos casos reduce la movilidad al máximo siendo imprescindible el uso de silla de ruedas desde la adolescencia.

Las anomalías musculoesqueléticas y el almacenamiento de GAG en las vías respiratorias aumentan el riesgo de los pacientes sometidos a anestesia. Estudios como el de Theroux y cols.,²⁵ Walker y cols.,²⁶ y Chaudhuri y cols.,²⁷ evalúan un enfoque perioperatorio y postoperatorio tras la administración de sedantes o anestéticos intravenosos, en relación al mantenimiento de las vías respiratorias e informa de los hallazgos positivos obtenidos mediante broncoscopia flexible, en la vía aérea superior e inferior durante estos procedimientos.

Son, por tanto, enfermedades multisistémicas que requieren un enfoque multidisciplinar para su tratamiento y manejo adecuado.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Ante la sospecha clínica de encontrarse ante una MPS, la primera prueba a realizar es una determinación de GAG en orina. Si se hallan en cantidades normales se podrá descartar casi con total seguridad que se trate de este tipo de enfermedad.

Si por el contrario, hay una determinación positiva en orina de glicosaminoglicanos, el siguiente paso será determinar la actividad enzimática de aquella que sospechemos como causa de la enfermedad²⁸.

Esta determinación se suele realizar en leucocitos o fibroblastos aunque la técnica más óptima y adecuada es la prueba de manchas de sangre seca (Dryed Blood Spots-DBS), consistente en espectrometría de tándem de masas en gota de sangre seca. Una actividad enzimática menor de 10% es muy sugestiva de MPS, y si fuese menor del 2% es diagnóstico de la misma²⁰⁻²⁸.

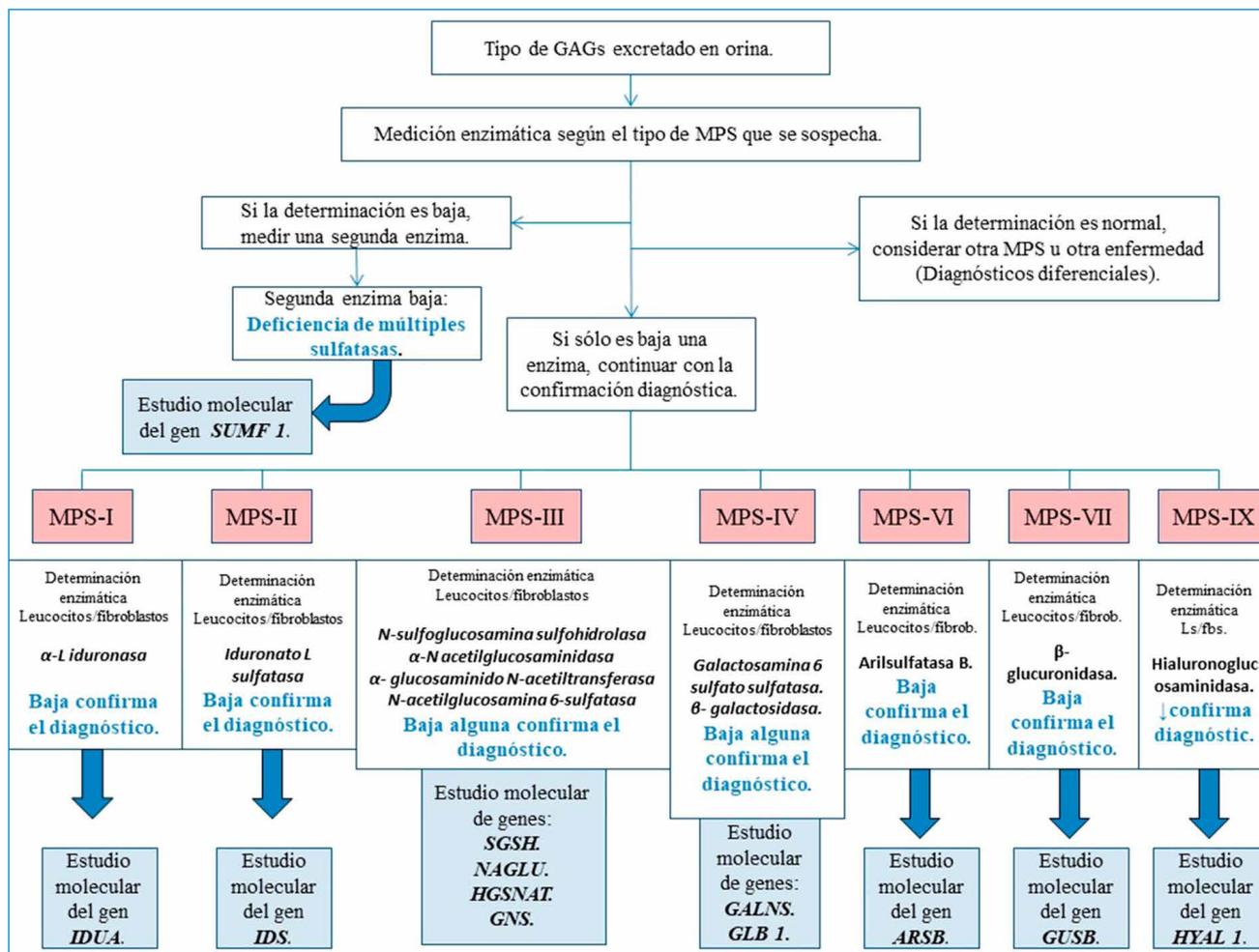


Figura 8. Algoritmo diagnóstico en mucopolisacaridosis²⁸.

Por último, se debería realizar diagnóstico genético y localizar la mutación génica responsable de la enfermedad. A todo este proceso es a lo que se conoce como algoritmo diagnóstico en MPS (Figura 8).

En cuanto al tratamiento, hasta el momento actual ha sido encaminado fundamentalmente en cuidados de soporte tales como AINEs para el dolor y artritis; bifosfonatos para osteoporosis; oxigenoterapia y la presión positiva continua en la vía aérea (Continuous Positive Airway Pressure-CE-PAP); numerosas intervenciones quirúrgicas; fisioterapia en todas sus versiones; tubos de drenaje tubárico; adenoidectomía; amigdalectomía; herniorrafias y patología valvular^{28, 29}.

Hay escasa experiencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pero los estudios existentes no dan evidencia satisfactoria de su beneficio. La terapia génica aún se encuentra en etapas preclínicas, y existe el fármaco llamado Vimizim® (terapia de reemplazo enzimático), producido por recombinación en una línea de células humanas con objeto de reducir el acúmulo de queratán sulfato y, así mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, penetrando en la placa del cartílago de crecimiento²⁶⁻³⁰.

Se debe realizar un seguimiento y monitorización periódica de estos pacientes para valorar la evolución y poder controlar, y prevenir la aparición de complicaciones y evaluar la efectividad de los tratamientos aplicados. Esto incluye también el ámbito bucodental, las revisiones periódicas y actuaciones preventivas tanto a nivel cariológico como a nivel periodontal^{31, 32}.

REPERCUSIONES ODONTOLÓGICAS

Según la experiencia de algunos autores³²⁻³⁸, corresponden hasta en un 69% de las alteraciones extraesqueléticas y se debe dar un enfoque multidisciplinar y cirugías combinadas a la vez que se brinda un manejo seguro de la vía aérea, incluso para evaluaciones de diagnóstico de modo que se pueda conseguir una mayor atención al paciente sin riesgos adicionales^{33, 34}.

Es posible que se produzca un compromiso significativo de las vías aéreas por multitud de factores en la primera infancia, incluidos los depósitos de GAG de las vías aéreas superiores e inferiores³⁵.

En la mayoría de los niños se pueden observar características dentales como cúspides puntiagudas, incisivos en forma de pala, esmalte delgado y superficies bucales con hoyos. Además, la ATM puede verse afectada con una reabsorción severa de la cabeza del cóndilo³⁶ (Figuras 9-11).

El examen histológico de los molares primarios exfoliados mostrará una banda de porosidad aumentada a continuación de las estrías de Retzius en la parte exterior del esmalte. Estas alteraciones del desarrollo se asocian ocasionalmente con defectos menores localizados en la superficie del esmalte³⁷.



Figura 9. Problemas de oclusión, macroglosia y grandes diastemas dentales.



Figura 10. Esmalte adelgazado, rugoso e hipoplásico.



Figura 11. Gran susceptibilidad a desgastes, abrasiones y caries dentales.

Conviene enfatizar además la importancia de una vigilancia cercana al desarrollo dental y al cuidado bucal de manera regular para prevenir el desgaste de los dientes, la pérdida de la altura vertical de la superficie oclusal y el riesgo subsecuente de disfunción de la articulación temporomandibular (ATM).

Los pacientes con síndrome de Morquio, a menudo, necesitan tratamiento de ortodoncia para la corrección de la maloclusión, lo que a su vez mejora la función masticatoria. Se podrían corregir las inclinaciones labiales de los dientes anteriores superiores e inferiores y se cerrarían los espacios interdentes para una correcta higiene, evitándose así la aparición de caries³⁷.

Se han formulado hipótesis sobre la posibilidad de que el tratamiento de ortodoncia temprano y la observación a largo plazo en un paciente con síndrome de Morquio pueden mejorar de manera considerable el curso de los trastornos musculoesqueléticos de la ATM. Hasta la fecha, no existen informes de casos que describan el tratamiento precoz de ortodoncia en dichos pacientes, pero cabe esperar que como en cualquier paciente en edad infantil, dichos tratamientos además de ser menos agresivos, sean más eficaces y rápidos que en el adulto³⁸.

Estos pacientes muestran arcos maxilares y mandibulares espaciados con un hábito de empuje lingual a la vez que también suelen presentar un labio superior sobresaliente, inclinación labial de los dientes anteriores superiores e inferiores y esmalte delgado. El hábito de empuje de la lengua suele desaparecer después de la aplicación de un aparato de ortodoncia removible. La dentición espaciada en los arcos superior e inferior mejora después del tratamiento con un dispositivo fijo con cable de arco de bucle de cierre (0.017 x 0.025) y bandas en los molares superiores e inferiores, sin utilizar dispositivos de borde debido a la fragilidad y mala calidad del esmalte³⁸.

El labio superior sobresaliente y la inclinación labial de los dientes anteriores superiores e inferiores también mejoran después del tratamiento, pero no se logra la intercuspidación óptima de los dientes. Estudios como el de Meza Cabrera y cols.,³⁹ o bien como el de Kuratani y cols.,⁴⁰ sugieren que el tratamiento de ortodoncia temprana podría mejorar la maloclusión en un paciente con síndrome de Morquio, pudiendo lograr una mejoría de la función masticatoria durante un período de retención a largo plazo.

Por otro lado, cabe mencionar que estos pacientes debido a los problemas musculoesqueléticos habitualmente están

en tratamiento con bifosfonatos, por lo que conviene extremar las precauciones a la hora de realizar tratamientos quirúrgicos los cuales deben realizarse de la manera más atraumática posible, y bajo profilaxis antibiótica.

Además, en los casos de afectación valvular severa conviene realizar profilaxis de la endocarditis previa a tratamientos dentales invasivos mediante la pauta habitual de 2 gr de amoxicilina 1 hora antes de la intervención, y en alérgicos a la penicilina, 600 mg de clindamicina⁴¹.

Debido a la talla baja y alteraciones en columna cervical quizás sea necesario adaptar al sillón dental accesorios o cojines para mayor comodidad del paciente en tratamientos prolongados asegurándonos de mantener permeable la vía aérea y sin hiperextender demasiado la columna cervical.

Hay que tener en cuenta en la administración de fármacos, ya sea tanto por vía oral para controlar el postoperatorio, como en casos de sedación o anestesia general, que las dosis deberán ajustarse al peso e índice de masa corporal (IMC) del paciente.

En conclusión, hasta el día de hoy, no existe ninguna cura para individuos afectados de estos desórdenes, pero existen maneras de manejar los diferentes retos y problemas de salud que tendrán tanto pacientes como familiares. El trasplante de médula ósea ha sido utilizado para el tratamiento de MPS IV, pero con muy poco éxito. La comunidad científica continúa buscando una forma mejor y más efectiva para tratar estos desórdenes para darles más oportunidades a estos individuos en el futuro.



BIBLIOGRAFÍA

1. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch Med Inf* 1929; 32: 129-35.
2. Rivera-Colon Y, Schutsky EK, Kita AZ, Garman SC. Th estructure of human GALNS reveals the molecular basis for mucopolysaccharidosis IVA. *J Mol Biol* 2012; 423: 736-51.
3. González-Meneses A, Barcia A, Díaz JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010; 1: 24-36.
4. Al-Maawali A, Surendra J, Roshan K. Spectrum of paediatric lysosomal storage disorders in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2012; 12: 295-9.
5. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4.700 high-risk Colombian Subjects. *J Inherit Metab Dis* 2013; 11: 109-16.
6. Wijburg F, Wegrzyn G, Burton B, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III and IV, and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2013; 102: 462-70.
7. Wolfe BJ, Ghomashchi F, Kim T, Abam CA, Sadilek M, Jack R, y cols. New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis by tandem mass spectrometry. *Bioconj Chem* 2012; 23: 557-64.
8. Maceira-Rozas MC, Atienza-Merino G. Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el periodo neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2006: 21-124.
9. Caciotti A, Garman SC, Rivera-Colón Y, y cols. GM1 gangliosidosis and Morquio B disease: An update on genetic alterations and clinical findings. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 782-90.
10. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, y cols. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): Clinical review and current treatment: A special review. *Curr Pharm Biotechnol* 2011; 12: 931-45.
11. Wood TC, Harvey K, Beck M. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 293-307.
12. Tomatsu S, Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, y cols. Impact of enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation in patients with Morquio A síndrome. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 1937-53.
13. Algahim MF, Almassi GH. Current emerging management options for patients with Morquio A syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 45-53.
14. Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2012; 10: 323-8.
15. Tong CK, Chen JC, Cochrane DD. Spinal cord infarction remote from maximal compression in a patient with Morquio syndrome. *J Neurosurg Pediatr* 2012; 9: 608-12.
16. Pagel PS, Almassi GH. Perioperative implications of Morquio syndrome in a 31-year-old woman undergoing aortic valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23: 855-7.
17. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidosis. *Rheumatology* 2011; 50: 49-59.
18. Vairo F, Federhen A, Baldo G y cols. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 245-55.
19. Rowan DJ, Tomatsu S, Grubb JH, Montano AM, Sly WS. Assessment of bone dysplasia by micro CT and glycosaminoglycan levels in mouse models for mucopolysaccharidosis type I, IIA, IVA and VII. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 235-46.
20. Feillet F, Wiedemann A, Jeannesson E, Jaussaud R, Joumeau P. Mucopolysaccharidosis. *J Paediatr* 2016; 51: 1-14.
21. Fonseca FR, de Santana Sarmiento DJ, Vasconcelos Medeiros PF, Diniz DN, dos Santos MT. patients with mucopolysaccharidosis have tendencias towards vertical facial growth. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 2539-46.
22. Gelb MH, Scott CR, Turecek F. Newborn screening for lysosomal storage diseases. *Clin Chem* 2015; 61: 335-46.
23. Infante C, Rosas LM, Benavides B. Manual de ortopedia maxilar: modelo diagnóstico de maloclusiones para pacientes en crecimiento. Universidad Nacional de Colombia. Facultad de odontología 2009.
24. Baz AB, Akalin S, Arik H, Ergün A. Proximal realignment surgery for unilateral chronic patella dislocation in Morquio syndrome: a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011; 45: 466-9.
25. Theroux MC, Nerker T, Ditro C, Mackenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 901-7.
26. Walker RW. Management of the difficult airway in children. *J R Soc Med* 2001; 94: 341-4.
27. Chaudhuri S, Duggappa AK, Mathew S, Venkatesh S. Safe intubation in Morquio-Brailsford syndrome: A challenge for the anesthesiologist. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29: 258-61.
28. Khedhiri S, Chkioua L, Ferchichi S, Miled A, Laradi S. Polymorphisms in Tunisian patients with N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene deficiency: Implication in Morquio A disease. *Diagn Pathol* 2011; 6: 11-7.
29. Amigo O, Burrows R, Muzzo S. Mucopolysaccharidosis tipo IV. Síndrome de Morquio. *Rev Chil Pediatr* 1979; 50: 61-4.
30. McLaughlin AM, Farooq M, Donnelly MB, Foley K. Anaesthetic considerations of adults with Morquio's syndrome: A case report. *Br Med Clin Anaesthesiol* 2010; 10: 2-6.
31. Kanazawa T, Yasunaga Y, Ikuta Y, Harada A, Kusaka O, Sukegawa K. Femoral head dysplasia in Morquio disease type A: Bilateral varus osteotomy of the femur. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 18-21.
32. James A, Hendriksz JC, Addison O. The oral health needs of children, adolescents and young adults affected by a mucopolysaccharidosis disorder. *J Inherit Metab Dis* 2011; 11: 51-8.
33. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, y cols. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IV-A. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 54-64.
34. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, y cols. The Morquio A clinical assessment program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; 109: 54-61.
35. Palmucci S, Attina G, Lanza ML, y cols. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging* 2013; 4:443-59.
36. anjurjo-Crespo P. Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type II. *Rev Neurol* 2007; 44: S3-S6.
37. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, y cols. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 201-10.
38. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R y cols. International guidelines for the management and treatment of morquio a syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2014; 167: 11-25.
39. Meza Cabrera IA, Álvarez J. Síndrome de Morquio. A propósito de un caso. *Rev Fac Cien Sal* 2010; 12: 41-3
40. Kuratani T, Miyawaki S, Murakami T, Yamamoto TT. Early orthodontic treatment and long-term observation in a patient with Morquio syndrome. *Angle Orthod* 2005; 75: 881-7.
41. Braulin EA, Harmatz PR, Scarpa M y cols. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 1183-97.