

Guallar M  
Vicente E  
Galindo B  
Llano M  
Vives-Ricomà E  
Carmen L  
Fernández R  
Artal R

Servicio de Otorrinolaringología,  
Hospital Universitario Miguel Servet,  
Zaragoza

# El papel del Otorrinolaringólogo en las mucopolisacaridoses: Nuestra experiencia

The ent role in mucopolysaccharidosis: Our experience

## RESUMEN

Los niños con mucopolisacaridoses precisan de un manejo multidisciplinar en el cual el otorrinolaringólogo juega un papel importante. La exploración del umbral auditivo, la aparición de otitis seromucosa crónica, síndrome de apnea hipopnea del sueño o el manejo de la vía aérea de estos pacientes son un desafío constante para el otorrinolaringólogo. Presentamos un análisis retrospectivo de los hallazgos clínicos, las exploraciones ORL y los procedimientos quirúrgicos en 5 pacientes con mucopolisacaridoses vistos en nuestro hospital en los últimos 10 años (2006-2016).

## PALABRAS CLAVE:

Tumor desmoide. Fibromatosis agresiva.

## SUMMARY

Children with MPS require a multidisciplinary approach in which the otolaryngologist plays an important role. The exploration of the hearing threshold, the existence of chronic serous otitis, OSAHS or the management of the airway in these patients is a constant challenge for the ENT surgeon. This review provides a detailed overview of the ENT manifestations that can occur in patients with MPS and describe the audiological findings and airway pathology found in 5 children diagnosed as having MPS along the last 10 years (2006-2016).

## KEY WORDS:

Desmoid tumor. Aggressive fibromatosis.

## Introducción

Las Mucopolisacaridoses (MPS) engloban un grupo de enfermedades por depósito lisosomal que se asocian a la acumulación de glicosaminoglucanos (GAG) en órganos y tejidos.

Esta acumulación puede llevar a la aparición progresiva de distintas manifestaciones clínicas. Las MPS se dividen en 7 tipos, denominados desde MPS-I hasta MPS-IX (las denominaciones MPS-V y MPS-VIII ya no se usan actualmente), cada uno de ellos asociado a un déficit de enzimas lisosomales. Los pacientes con MPS suelen presentar alteraciones morfológicas (fenotipo toscó), retraso madurativo y psicomotor así como displasias articulares y óseas.

## Objetivos

Este artículo arroja una visión global sobre las manifestaciones ORL de las MPS y describe nuestra experiencia en la Sección de ORL Infantil del H U Miguel Servet con 5 pacientes con MPS durante los últimos 10 años (2006-2016).

## Material y Métodos

Hemos realizado un análisis retrospectivo de los hallazgos clínicos, las exploraciones ORL y los procedimientos quirúrgicos realizados en estos pacientes.

## La afectación ORL en las mucopolisacaridoses

Las mucopolisacaridoses (MPS) son enfermedades raras, con una incidencia de aproximadamente 1 cada 25.000 nacidos vivos. Su herencia es autosómica recesiva (excepto MPS tipo II o Hunter que es ligada al X). El depósito de lisosomas se desarrolla debido al déficit en una enzima, que juega un papel fundamental en el metabolismo de los glicosaminoglucanos (GAG). El depósito progresivo de estos GAG causa el deterioro progresivo de estos pacientes. Según el déficit de alguna de las 11 enzimas descritas, las MPS se dividen en 7 subtipos:

- MPS tipo I o enfermedad de Hurler,
- MPS tipo II o enfermedad de Hunter
- MPS tipo III o enfermedad de San Filippo (la más frecuente)
- MPS tipo IV o síndrome de Morquio
- MPS tipo V
- MPS tipo VI
- MPS tipo VII.



Figura 1: Algunas de las características clínicas de las MPS. Imágenes obtenidas de la web de la Asociación MPS España. <http://www.mpse.org>

Asimismo, se pueden dividir en 3 tipos de afectación clínica:

- 1) Fenotipo tosco con displasia esquelética, hepatoesplenomegalia, hernias abdominales, infecciones, insuficiencia respiratoria, hipoacusia y cardiopatía (en sus formas graves también puede aparecer retraso psicomotor): Así se manifiestan las MPS tipo I o enfermedad de Hurler, II o enfermedad de Hunter y IV.
- 2) Retraso madurativo y trastornos del comportamiento: MPS tipo III o enfermedad de San Filippo.
- 3) Como una displasia ósea severa: MPS tipo IV o enfermedad de Morquio.

Los niños afectados suelen ser normales al nacer, el fenotipo aparece normalmente a partir de los 6 meses de vida, siendo diagnosticados entre los 2 y 4 años a partir de la determinación de GAG en la orina elevados. Posteriormente se confirma con estudios moleculares, derivando al paciente a Genética (diagnóstico familiar).

La expresión fenotípica, que tiene gran variabilidad desde formas leves a graves con una esperanza de vida de entre 30 y 40 años, es el primer signo en aparecer, por lo que frecuentemente el ORL trata a estos niños antes del diagnóstico. Se debe sospechar la MPS ante la existencia de hipertrofia adenoidea o adenoamigdalas, junto con otitis serosa crónica y alteración importante de los PEATC, que asocia retraso madurativo con fenotipo tosco y otras comorbilidades asociadas.

Tienen una media de 2 cirugías antes del diagnóstico, siendo las más frecuentes: la herniorrafia, derivaciones ventriculares por hidrocefalia, síndrome del túnel carpiano, la colocación de drenajes transtimpánicos y la adenoamigdalectomía. En cualquier niño que se realicen de forma conjunta una cirugía ORL junto con una herniorrafia, derivación ventricular o cirugía musculoesquelética, se debería descartar la existencia de una MPS.

Las manifestaciones clínicas comienzan en la primera infancia, con problemas como otitis media recurrente, hipoacusia mixta y obstrucción de la vía aérea superior (Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño o SAHS, así como dificultad para la intubación por estenosis laringo-traqueal grave).

Según algunas series, el 55,2% de estos pacientes presentan clínica ORL al diagnóstico. La exploración ORL debe de ser completa con evaluación audiológica y fibrolaringoscopia de la vía aérea superior, incluso polisomnografía (PSG) si hay sospecha de SAHS.

Actualmente se pueden tratar con terapia de sustitución enzimática para la MPS tipo I, tipo II y tipo IV así como trasplante de progenitores hematopoyéticos en casos graves. El ORL tiene un papel fundamental en el equipo multidisciplinar que trata a estos pacientes y el tratamiento quirúrgico de la patología ORL mejora de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes.

## Hipoacusia

En los pacientes con MPS, la hipoacusia se debe a distintos motivos: por un lado suelen desarrollar hipoacusia de transmisión debido a otitis serosa crónica, otitis medias de repetición o incluso, a malformaciones de la cadena osicular; por otro lado, la hipoacusia neurosensorial se cree que es debida a la acumulación de GAG en la cóclea, el nervio auditivo y el troncoencéfalo aunque el mecanismo no está claro. En la mayoría de los pacientes aparece una hipoacusia mixta y precisan la colocación de drenajes transtimpánicos y el uso de audífonos. La audición debe ser evaluada de forma periódica, ya que la hipoacusia puede ser tardía y progresiva.

El diagnóstico de la hipoacusia se realiza mediante métodos objetivos, que no requieren la colaboración del paciente, como timpanogramas, potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo y potenciales de estado estable. Las audiometrías conductuales o de observación del comportamiento -recomendables para completar el estudio- son especialmente complejas en estos pacientes.

## Vía aérea difícil y Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño

La vía aérea superior (VAS) de los pacientes con MPS se caracteriza por la hipertrofia del anillo de Waldeyer, macroglosia, hipotonía muscular, alteraciones faciales (hipoplasia mandibular y nariz corta), cuello corto y, generalmente con la progresión de la enfermedad, estenosis laringotraqueales por infiltración por GAG de las mucosas. En la MPS tipo IV o enfermedad de Morquio puede aparecer además inestabilidad atlanto-axoidea, lo que puede condicionar la cirugía e incluso requerir fijación cervico-craneal. Esto condiciona la intubación de los pacientes, siendo más difícil cuanto más avanzada esté la enfermedad; de hecho, es problemática en el 25% de los mismos, llegando incluso a ser imposible. Por esta razón, se recomienda que las cirugías en niños con MPS se realicen por un equipo de cirujanos y anestesiólogos con experiencia y en lugares especializados.

Además, los pacientes con MPS presentan SAHS con una prevalencia que oscila entre el 40-90%, siendo la adenoamigdalectomía el tratamiento de elección. Sin embargo, y debido al resto de malformaciones anatómicas que provocan un colapso multinivel, pueden presentar un SAHS residual postquirúrgico, que requiere el uso de dispositivos de ventilación no invasiva como dispositivos de presión positiva continua en la vía aérea ("Continuous Positive Airway Pressure" o CPAP en sus siglas en inglés). Se recomienda la realización de polisomnografías (PSG) pre y postcirugía, así como un seguimiento estrecho para descartar recidivas posteriores. En casos avanzados de estenosis faringo-laríngeas, el manejo de la VAS requiere la realización de una traqueotomía.

### Nuestra experiencia en el Hospital Infantil

Durante los últimos 5 años, hemos visto y tratado a 5 pacientes con esta patología. Fueron derivados desde su ORL de área o desde el Servicio de Pediatría, en 3 casos por hipertrofia adenoidea o adenoamigdalas y en 2 casos por sospecha de hipoacusia. Todos excepto uno fueron derivados antes del diagnóstico de mucopolisacaridosis. Se les diagnosticó entre los 2 y los 3 años de vida y presentan 2 tipos distintos de MPS: 2 pacientes con MPS tipo II o enfermedad de Hunter y 3 pacientes tipo III o enfermedad de San Filippo (2 IIIA y 1 IIIB). Se les ha realizado un seguimiento de entre 1 a 10 años, con una media de 3,6 años. Los 3 pacientes con más edad presentan un retraso psicomotor grave y los 2 más jóvenes leve.

Los pacientes con MPS tipo II requirieron adenoamigdalectomía por SAHS grave a los 4 años y 22 meses de edad respectivamente, con PSG postquirúrgicas normales. Se encuentran en tratamiento sustitutivo con Idursulfasa (Elaprase). Ambos pacientes se intervinieron ya con el diagnóstico de MPS, por lo que se pudo realizar un manejo perioperatorio adecuado con estancia en UCI tras la intervención. El paciente intervenido a los 22 meses de edad sufrió tras la cirugía una bronquitis aguda que requirió su reingreso hospitalario. A todos estos pacientes se les realiza un control con PSG anual.

Los 3 niños con MPS tipo III requirieron adenoidectomía, uno de ellos en 2 ocasiones. No presentaron clínica de SAHS, en un caso se realizó una PSG que fue negativa. En 2 casos se intervino antes del diagnóstico.

No hemos encontrado ningún caso intervenido además de herniorrafia pero sí uno de hidrocele (a la vez que la adenoidectomía).

En cuanto a la audición, todos los pacientes presentaron otitis serosa crónica y se les ha intervenido además de colocación de DTT, de forma repetida en 2 de ellos. No hemos encontrado diferencias en la audición en cuanto al tipo de MPS. Se les ha realizado PEATC en varias oca-

siones, con y sin drenajes, ya que no hemos conseguido realizar una audiometría conductual concluyente a pesar de intentarlo en varias ocasiones. En un paciente se han realizado además unos Potenciales de Estado Estable y en otro unos Potenciales Visuales tipo Flash para valorar su agudeza visual. El patrón auditivo observado era de hipoacusia mixta moderada bilateral con umbrales en aproximadamente en 60 db por lo que se recomendó el uso de audífonos en 4 pacientes. En la actualidad los 4 pacientes se encuentran adaptados, aunque es difícil valorar el rendimiento de los audífonos por su retraso psicomotor y del lenguaje. Un paciente afecto de MPS tipo III no ha seguido revisiones después de la adenoidectomía y DTT, siendo sus últimos PEATC tras la cirugía normales.

### Conclusiones

Los niños con MPS requieren un abordaje multidisciplinar en el cual el ORL tiene un papel importante ya que suele ser el primer especialista en tratar e intervenir al paciente. Se debe sospechar ante un niño de entre 2-4 años que presente SAHS de forma precoz o una otitis serosa crónica con alteración significativa de los PEATC, así como fenotipo tosco y un retraso madurativo importante, incluyendo el lenguaje. La exploración del umbral auditivo, el control de la otitis serosa crónica, el SAHS o el manejo de la vía aérea es un reto constante para el ORL. Un diagnóstico precoz de la enfermedad permite iniciar antes terapias sistémicas, lo que implica un mejor pronóstico, así como una mayor seguridad perioperatorias en futuras intervenciones.

### Bibliografía

1. Saturnino Santos, Laura López, Luis González y M. Jesús Domínguez. Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con mucopolisacaridosis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(6):411-417.
2. Cagil Gökdogan, Senay Altinyay, Ozan Gökdogan, Hakan Tutar, Bülent Gündüz, Ilyas Okur, Leyla Tümer, Yusuf Kemal Kemaloglu. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015.
3. M. Mesolella, M. Cimmino, E. Cantone, A. Marino, M. Cozzolino, R. Della Casa, G. Parenti, M. Iengo. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2013;33:267-272.
4. Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:27-31.
5. Asociación MPS España. <http://www.mpsesp.org>