

## Mucopolisacaridosis: ¿un reto para el anestesiólogo?

Dra. Beptsy Mayoly Hernández-Sánchez,\* Dra. Silvia Peña-Olvera\*\*

\* Residente de quinto año.

\*\* Médico Anestesiólogo Pediatra adscrito a INP.

Departamento de Anestesiología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.

### INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis son un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, caracterizadas por deficiencia de 11 enzimas lisosomales responsables del metabolismo de los glucosaminoglucanos, lo que propicia acumulación de éstos en diferentes órganos y tejidos; los glucosaminoglucanos son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular<sup>(1)</sup>.

La incidencia es baja, oscilando entre 1 en 100,000 nacidos vivos en la tipo I y 1 en 2 000,000 en la tipo VII con afectación genérica y de grupos étnicos sin diferencia;<sup>(2)</sup> algunos tienen herencia recesiva ligada al cromosoma X como MPS II, las demás son autonómicas recesivas<sup>(3)</sup>.

Los patrones característicos de acumulación forman la base de la clasificación en siete tipos de mucopolisacaridosis (MPS) progresivas<sup>(3)</sup>. Las características clínicas están en relación al defecto enzimático, un fenotipo puede estar causado por más de uno. En el cuadro I se describe los órganos y sistemas afectados en cada fenotipo.

En esta patología existe acumulación excesiva y progresiva de glucosaminoglucanos en los tejidos, originando un fenotipo dismórfico con facies tosca y afectación multisistémica, principalmente esquelética, respiratoria y cardíaca; conforme avanza la edad, el depósito en los tejidos es mayor y las complicaciones secundarias aumentan<sup>(1)</sup>.

Clínicamente se caracteriza por facies típica, conocida como gargolismo o facies hurleriana, la cual a medida que progresa se hace más evidente; consiste en aspecto tosco, escafocefalia, prominencia frontal, pelo y cejas gruesos, puente nasal bajo, protrusión de lengua y cara ancha por engrosamiento de los huesos faciales.

Los pacientes pueden nacer con talla normal y permanecer dentro de las percentiles de talla normal hasta el primer

año de vida, posteriormente hay detención del crecimiento relacionada con las alteraciones óseas (displasia esquelética) múltiples y progresivas<sup>(4)</sup>.

En el cuadro II se mencionan algunas características propias de cada fenotipo.

El diagnóstico puede hacerse en diferentes momentos del crecimiento:

- Prenatal, por estudio de amniocitos o vellosidades coriónicas.
- Neonatal, por determinación de glucosaminoglucanos en orina; ante la sospecha, también se puede determinar mediante cromatografía en capa fina o electroforesis para identificar el tipo de glucosaminoglucano excesivamente excretado.
- Estudio de la actividad enzimática en plasma, leucocitos o fibroblastos<sup>(5)</sup>.

**Cuadro I.** Clasificación general de las mucopolisacaridosis.

MPS I: síndrome de Hurler	1) MPS I, II y VII: Afectan el almacenamiento de tejido blando y el esqueleto con o sin enfermedad cerebral 2) MPS VI: Afecta tanto a los tejidos blandos como al esqueleto 3) MPS IVA, IVB: Se asocian principalmente con trastornos esqueléticos 4) MPS III A-D: Principalmente con trastornos del sistema nervioso central <sup>(3)</sup>
MPS II: síndrome de Hunter	
MPS III: síndrome de Sanfilippo	
MPS IV: síndrome de Morquio	
MPS VI: síndrome de Maroteaux-Lamy	
MPS VII: síndrome de Sly	
MPS IX: síndrome de Natowicz	

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

**Cuadro II.** Características generales de cada tipo de mucopolisacaridosis.

Tipo	Epónimo	Enzima deficiente	GAG afectado	Características
MPS I grave	Enfermedad de Hurler	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	Rasgos faciales toscos: puente nasal deprimido, labios engrosados, macroglosia, alteración en la forma de los dientes, macrocefalia, cuello corto.
MPS 1 atenuada	Enfermedad de Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	Neurológicos: Retraso mental, hidrocefalia comunicante, compresión de médula espinal.
MPS I Intermedia	Enfermedad de Hurler-Scheie	$\alpha$ -L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	Cardiovasculares: Displasia valvular/ insuficiencia aórtica y mitral, hipertrofia ventricular izquierda <sup>(3)</sup> .
MPS II grave	Enfermedad de Hunter grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	Características generales de MPS.
MPS II atenuada	Enfermedad de Hunter menos grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	En las formas menos graves, los signos aparecen más tardíamente, siendo la disfunción neurológica mínima. Pueden presentar una inteligencia normal y sobrevivir hasta etapas tempranas de la edad adulta.
MPS III A	Enfermedad de Sanfilippo A	Heparán N-sulfatasa	Heparán sulfato	En las primeras etapas de la enfermedad se presenta: hiperactividad, hirsutismo y una leve hepatoesplenomegalia.
MPS III B	Enfermedad de Sanfilippo B	N-acetil- $\alpha$ -glucosaminidasa	Heparán sulfato	Pudiendo tener una fascies normal o sólo levemente tosca, destacando lo poblado de las cejas.
MPS III C	Enfermedad de Sanfilippo C	Acetil CoA: $\alpha$ -glucosaminidotransferasa	Heparán sulfato	Etapas intermedias: La regresión neurológica ocurre entre los 6 y 10 años, acompañada de un deterioro rápido de habilidades adquiridas.
MPS III D	Enfermedad de Sanfilippo D	N-acetilglucosamina 6 sulfatasa	Heparán sulfato	Última etapa: deterioro físico por la falta de control muscular, apareciendo problemas para caminar o mantenerse sentados <sup>(1)</sup> .
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	Galactosamina 6 sulfatasa	Keratan sulfato. Condroitin 6-sulfato	Principalmente afecciones musculoesqueléticas: Giba toracolumbar, rigidez articular, genu valgo, compresión de canal medular.
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	Galactosidasa B	Keratan sulfato	Tienen desarrollo psicomotor normal <sup>(2)</sup> .
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	Galactosamina 4-sulfatasa	Dermatán sulfato	Desarrollo mental normal. Alteraciones en la curvatura vertebral, rigidez articular y hernias umbilical e inguinal. Cardíacas: miocardiopatía hipertrófica y/o insuficiencia valvular.
MPS VII	Enfermedad de Sly	Glucuronidasa B	Dermatán y heparán sulfato, condroitín 4 y 6 sulfato	Displasia de cadera, estatura baja, túnel del carpo <sup>(1)</sup> .

El manejo se enfoca a tratar los diferentes síntomas de los sistemas afectados con el propósito de mejorar el estado general y la calidad de vida del paciente y su familia, a través de la intervención de un equipo multidisciplinario.

El tratamiento médico incluye la administración de la enzima deficiente, la iduronidasa-alfa recombinante, que produce mejoría significativa de la visceromegalia, función ventilatoria, apnea de sueño y excreción urinaria de glucosaminoglicanos<sup>(5)</sup>.

El trasplante de médula ósea es útil en caso de enfermedad de Hurler y de Maroteaux-Lamy antes de los dos años de vida, disminuye la progresión de la enfermedad igual que la aparición de signos faciales y afección a órganos específicos<sup>(5)</sup>.

Estos pacientes suelen requerir múltiples procedimientos anestésicos para estudios diagnósticos como tomografía o resonancia y para tratamientos quirúrgicos que pretenden mejorar el curso de la evolución de la enfermedad; las principales son adenoidectomía, amigdalectomía, miringotomía, resolución de hidrocefalia obstructiva, túnel del carpo, etcétera<sup>(1)</sup>.

Las implicaciones anestésicas de la patología comprenden todas las etapas del perioperatorio; se deben considerar las características de la enfermedad, desde una valoración anestésica completa e integral hasta un postoperatorio exitoso.

### Valoración preanestésica

La valoración preoperatoria debe incluir una evaluación adecuada de la vía aérea y de columna cervical, así como de las alteraciones ya existentes a nivel respiratorio, cardiovascular o musculoesquelético con la finalidad de elaborar un plan anestésico adecuado para ese paciente.

En estos pacientes la muerte ocurre por falla cardíaca y enfermedad obstructiva de la vía aérea, aumentando hasta un 20% el riesgo de muerte secundaria a vía aérea difícil. Se debe considerar que la mayoría de las complicaciones son de vías respiratorias, existen múltiples estudios donde se observa un alto índice de reintubación en el postoperatorio inmediato, secundario a un mal manejo de la ventilación<sup>(2)</sup>.

Los pacientes con mucopolisacaridosis se consideran vía aérea difícil, debido a las características que presentan: rasgos faciales toscos, macrocefalia con frente prominente, nariz con puente deprimido, macroglosia, amígdalas hipertróficas, alteración en la implantación dental, limitación de la apertura bucal por afección de la articulación temporomandibular, epiglotis engrosada, cuello corto con limitación de la movilidad, inestabilidad atlantoaxial, apnea obstructiva del sueño y cifoescoliosis con enfermedad pulmonar restrictiva<sup>(4)</sup>.

En ellos pueden observarse alteraciones respiratorias y cardiovasculares como infecciones respiratorias repetidas, obstrucción de la vía aérea por hipertrofia de la lengua, adenoides y amígdalas, engrosamiento de la mucosa traqueobronquial, reducción de las dimensiones del tórax y del abdomen, apnea obstructiva del sueño<sup>(4)</sup>, valvulopatía, miocardiopatía, fibroelastosis endocárdica, hipertensión sistémica y pulmonar, estenosis arterial difusa, incluyendo coronarias e insuficiencia mitral<sup>(1)</sup>.

Dentro de las alteraciones neurológicas se puede observar hidrocefalia comunicante, disminución de la absorción del líquido cefalorraquídeo en las vellosidades aracnoideas, atrofia cerebral lentamente progresiva, regresión del neurodesarrollo y retardo mental, mielopatía cervical y

compresión medular por engrosamiento de las meninges y tejido conectivo<sup>(3)</sup>.

### CASO CLÍNICO

Se presenta caso de adolescente femenino de 12 años de edad con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo III + síndrome convulsivo + desnutrición moderada con afección de la talla + reflujo gastroesofágico + alteración de la mecánica de la deglución, programada para funduplicatura laparoscópica.

Antecedentes de importancia: producto de G4, consanguinidad (padres primos hermanos); nació de 38 semanas de gestación por parto eutócico, Apgar 8/9, egresado como binomio sano. Crecimiento y desarrollo normal hasta los cuatro años, posteriormente se observan características faciales toscas e inicia con discapacidad intelectual leve en tratamiento con risperidona, oxcarbazepina y clonazepam; a los ocho años deja de caminar y a los 12 presenta crisis convulsivas tipo tónico clónicas, por lo que acude al Instituto Nacional de Pediatría (INP) y se inicia protocolo de estudio a través de un abordaje multidisciplinario, valorado por los servicios de:

- Genética: macrocefalia, frente con estrechamiento bitemporal, cejas oblicuas, anchas, fascies tosca, puente nasal deprimido, labios gruesos, cavidad oral con paladar íntegro, hipertrofia gingival y diastema, pectus excavatum, extremidades hipotróficas, manos con dedos cortos fusiformes, pies con piel seca y onicomiosis. Solicitan ácido urónico y electroforesis de mucopolisacaridos en orina.
- Oftalmología y cardiología sin patologías.
- Gastroenterología: desnutrición severa con afectación de talla, alteración de la deglución, alimentación sólo por sonda nasogástrica, por lo que se sugiere realizar gastrotomía y funduplicatura. Se obtiene GAG orina de 700 y cromatografía con afectación de heparán.

**Exploración física:** peso 21 kg, talla 122 cm, tranquila, no interactúa con el explorador, no fija ni sigue con la mirada, mucosas hidratadas, normocéfala, isocoria, pupilas normoreactivas, fascies tosca, simétrica, lengua sin fasciculaciones, macroglosia, con limitación en la apertura y protrusión, cuello corto, tórax normolíneo con campos pulmonares bien ventilados y ruidos cardíacos rítmicos sin agregados, extremidades hipotróficas, con arcos de movimiento conservados.

**Técnica anestésica planeada:** anestesia general balanceada y, ante predictores de vía aérea difícil, se decide abordaje por video laringoscopia.

Cuenta con vía venosa permeable, se inicia perfusión de dexmedetomidina 0.5 µg/kg/h en área preanestésica, ingresa a sala tranquila y cooperadora. Monitoreo tipo I con TA 92/61 mmHg, FC 88 lpm, saturación O<sub>2</sub> 98%, temperatura 36.1 °C, BIS 98%.

Preoxigenación con mascarilla facial 4l/min, inducción inhalada con sevoflurano gradual de 1 hasta 3v% manteniendo ventilación espontánea con BIS en 75%; al corroborar adecuada ventilación con mascarilla facial, se administra fentanyl 60 µg, lidocaína 20 mg intravenoso, y propofol 30 mg intravenoso, posteriormente se realiza intubación al segundo intento mediante videolaringoscopia con Gladescope pala 3 y TOT 6.0 mmDI, numotaponamiento con 1.5 cm<sup>3</sup>. Verificación mediante capnografía y auscultación de campos pulmonares; una vez asegurada la vía aérea se administra cisatracurio 3 mg intravenoso. Mantenimiento transanestésico con fentanyl y dexmedetomidina en ventilación con estabilidad hemodinámica y ventilatoria.

Emersión por lisis metabólica, se extuba despierta con BIS 90%, tranquila, reactiva, con ventilación espontánea, sin incidentes; pasa a Unidad de Cuidados Posanestésicos, donde se mantiene tranquila, analgesia con paracetamol y ketorolaco y una dosis de tramadol 1 mg/kg.

## DISCUSIÓN

Los pacientes con mucopolisacaridosis representan un reto para el anestesiólogo por las múltiples implicaciones anestésicas de esta rara enfermedad, recordando que son pacientes comúnmente sometidos a procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que requieren manejo anestésico. La mayoría de las complicaciones de un paciente con MPS son secundarias al manejo de la vía aérea hasta en un 14%, desde una intubación o traqueotomía de urgencia. En el caso que presentamos se optó por iniciar la ansiólisis desde el área prequirúrgica con perfusión de dexmedetomidina para tener en sala una paciente tranquila, cooperadora y sin riesgo de depresión respiratoria,

que a pesar de su patología y complicaciones neurológicas nos dejó apoyarla manualmente en la ventilación; se realizó inducción inhalatoria con sevoflurano, lo que nos proporcionó un estado de sedación manteniendo ventilación espontánea y al corroborar una adecuada ventilación manual se complementó vía intravenosa utilizando un método alternativo de intubación con videolaringoscopia, teniendo siempre a la mano mascarillas laríngeas o fibrobroncoscopio en caso de ser requeridos.

La valoración preoperatoria es fundamental para evaluar el estado de salud, el riesgo anestésico y las posibles complicaciones secundarias a la afectación de otros sistemas. Siempre se debe tener un pleno conocimiento del paciente a tratar y un plan anestésico alternativo que nos permita tener mayor control del paciente.

## CONCLUSIONES

La MPS es un conjunto de enfermedades que conllevan múltiples complicaciones en el manejo perioperatorio, por lo que el abordaje anestésico debe estar individualizado y planeado de forma anticipada. El uso de ansiólisis preoperatoria se debe realizar sólo en caso muy necesario, con la debida precaución, con dosis adecuadas, medicamentos que no pongan en riesgo la ventilación espontánea y con un adecuado monitoreo del paciente, ya que nos ofrece un estado de bienestar y mayor cooperación del paciente en sala, incluso en caso de una intubación con paciente despierto.

El plan anestésico debe tener alternativas de intubación contando con los diversos dispositivos para el manejo de la vía aérea difícil, siempre considerando individualizar cada caso e implementar medidas de seguridad en todos los pacientes.

## REFERENCIAS

1. Cingi EC, Beebe DS, Whitley CB, Belani KG. Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilippo syndrome type A. *Paediatr Anaesth.* 2016;26:531-538.
2. Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, Yaplito-Lee J, Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Pediatr Anaesth.* 2012;22:737-744.
3. González-Meneses LA, Ramírez AB, Díaz-Rodríguez JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn ter Pediatr.* 2010;1:24-36.
4. Clark BM, Sprung J, Weingarten TN, Warner ME. Anesthesia for patients with mucopolysaccharidoses: Comprehensive review of the literature with emphasis on airway management. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18:1-7.
5. Megens JH, de Wit M, van Hasselt PM, Boelens JJ, van der Werff DBM, de Graaff JC. Perioperative complications in patients diagnosed with mucopolysaccharidosis and the impact of enzyme replacement therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation at early age. *Paediatr Anaesth.* 2014;24:521-527.