

Hallazgos ecocardiográficos de pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo IV-A con mutación c.901G>T en el gen GALNS en un centro de salud de cuarto nivel de Colombia en el periodo de 2012-2019

Echocardiographic findings in pediatric patients with Mucopolysaccharidosis IV-A with mutation c.901G>T in the GALNS gene in a fourth level health center in Colombia between 2012-2019

Liliana Romo-Eraza¹; Raúl Pérez-Restrepo²; Juan Pablo Orozco-Hernández³; Jorge Mario Estrada-Álvarez⁴; Gloria Liliana Porras-Hurtado⁵

¹Médica. Residente posgrado en pediatría. Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira. Risaralda. Colombia.

²Médico. Especialista en Cardiología Pediátrica. Clínica Comfamiliar. Pereira. Risaralda. Colombia.

³Médico. Magíster en Epidemiología. Clínica Comfamiliar. Pereira. Risaralda. Colombia.

⁴Licenciado en Matemáticas. Magíster en Epidemiología y Estadística Aplicada. Clínica Comfamiliar. Pereira. Risaralda. Colombia.

⁵Médica. Doctorado en Medicina Genómica. Clínica Comfamiliar. Pereira. Risaralda. Colombia.

Recibido: 09 de noviembre del 2021 - Aceptado: 26 de octubre del 2022

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La mucopolisacaridosis tipo IV-A es un trastorno de almacenamiento lisosómico poco frecuente, cuya manifestación clínica más evidente es la disostosis múltiple. Alteraciones multiorgánicas se han descrito en este tipo de pacientes, sin embargo, las manifestaciones cardiovasculares no han sido descritas con gran énfasis. Esta investigación tuvo como objetivo principal describir los hallazgos ecocardiográficos en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo IV-A con mutación c.901G>T en el gen GALNS. Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos que incluyó pacientes con diagnóstico confirmado (clínico, bioquímico y molecular) de mucopolisacaridosis tipo IV-A; los pacientes asistieron a una institución hospitalaria en Pereira, Colombia, entre 2012 y 2019, donde se valoraron parámetros ecocardiográficos. Se incluyeron diez pacientes con edades comprendidas entre 3 y 18 años, media de 10. Las anomalías cardíacas identificadas fueron regurgitación mitral trivial RM en 4 de 10 pacientes, dilatación del anillo aórtico en 9 de 10, dilatación de la aorta ascendente, dilatación del arco transversal y del istmo aórtico en 1 de 10, área subaórtica levemente engrosada sin estenosis e hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve en 1 de 10 pacientes. La función ventricular fue normal en todos los pacientes. Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes fueron dilatación del anillo aórtico y regurgitación trivial de la válvula mitral, adicionalmente, pueden encontrarse válvulas mitral y aórtica engrosadas e hipertrofia ventricular izquierda, por lo que es importante una valoración periódica por cardiología pediátrica.

Palabras clave: Mucopolisacaridosis IV. Enfermedades por almacenamiento lisosomal. Cardiopatías. Ecocardiografía.

¿Cómo citar este artículo? Romo-Eraza L, Pérez-Restrepo R, Orozco-Hernández JP, Estrada-Álvarez JM, Porras-Hurtado GL. Hallazgos ecocardiográficos de pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo IV-A con mutación c.901G>T en el gen GALNS en un centro de salud de cuarto nivel de Colombia en el periodo de 2012-2019. MÉD. UIS.2022;35(3): 19-25. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n3-2022002>

Abstract

Mucopolysaccharidosis IV-A is a rare lysosomal storage disorder, whose most evident clinical manifestation is multiple dysostosis. Multiorgan disorders have been described in this type of patients, however, the Cardiovascular manifestations have not been described with greater emphasis. The main objective of this research was to describe the echocardiographic findings in pediatric patients with type IV-A mucopolysaccharidosis with c.901G>T mutation in the GALNS gene. A descriptive case series study was carried out, which included patients with a confirmed diagnosis (clinical, biochemical and molecular) of mucopolysaccharidosis type IV-A; the patients were attended a hospital institution in Pereira, Colombia, between 2012 and 2019, where echocardiographic parameters were evaluated. Ten patients with ages ranging from 3 to 18 years, average 10, were included. The cardiac abnormalities identified were trivial mitral regurgitation in 4 of 10 patients, aortic annulus dilation in 9 of 10, dilatation of the ascending aorta, dilatation of the transverse arch and aortic isthmus in 1 of 10, slightly thickened subaortic area without stenosis and mild concentric left ventricular hypertrophy in 1 of 10 patients. Ventricular function was normal in all patients. The most frequent echocardiographic findings were dilatation of the aortic annulus and trivial regurgitation of the mitral valve, additionally, thickened mitral and aortic valves and left ventricular hypertrophy may be found, so periodic evaluation by pediatric cardiology is important.

Keywords: Mucopolysaccharidosis IV. Lysosomal Storage Diseases. Heart disease. Echocardiography.

Introducción

La mucopolisacaridosis (MPS) es una enfermedad genética con un patrón de herencia autosómico recesivo que se circunscribe a un grupo de enfermedades del metabolismo lisosomal, consideradas huérfanas por su poca frecuencia, pues poseen una prevalencia mundial estimada, con datos recolectados desde 1975 hasta 2014, de entre 0,07 y 1,3 por 100 000 nacidos vivos^{1, 2}. Del mismo modo, para la población colombiana fue estimada, en el periodo 1998-2007, por Gómez *et al.*, en 0,68 por 100.000 nacidos vivos³. Existen 7 tipos diferentes de mucopolisacaridosis, que se clasifican según la deficiencia enzimática presentada, y generan fenotipos variables de acuerdo con el tejido donde se expresa esta enzima³. Los sistemas comprometidos frecuentemente son el óseo, cardiovascular, respiratorio, neurológico, gastrointestinal y los órganos de los sentidos, principalmente, audición y visión. El compromiso cardíaco ha sido descrito principalmente en los tipos I, II y VI, lo que posiciona a la enfermedad valvular como el defecto cardíaco más frecuente, mientras que la miocardiopatía o el compromiso coronario es raro⁴.

La mucopolisacaridosis tipo IV-A se ha caracterizado principalmente por su compromiso óseo, con múltiples disostosis que limitan la movilidad y causan problemas en audición, visión, sistema respiratorio, neurológico, gastrointestinal y cardiovascular, lo

que compromete la calidad de vida de los pacientes e incrementa la morbimortalidad. Las alteraciones cardiovasculares más frecuentemente asociadas son las valvulopatías y alteración en la elasticidad de los grandes vasos con dilatación de la aorta ascendente, mientras que los trastornos del ritmo y la hipertrofia ventricular son menos frecuentes que en otras mucopolisacaridosis⁴⁻⁸.

Debido a que la manifestación clínica más evidente es la disostosis múltiple, se ha dado menor importancia al compromiso cardiovascular generado en la tipo IV-A, con pocos estudios publicados en el mundo sobre prevalencia de hallazgos ecocardiográficos tempranos de pacientes pediátricos, ya que la mayoría corresponden a reportes de casos^{9, 10}. Lin *et al.*¹¹ reportaron en un grupo de 32 sujetos taiwaneses con mucopolisacaridosis tipo IV-A una alta prevalencia de enfermedad valvular cardíaca e hipertrofia cardíaca, así como disfunción diastólica con fracción de eyección normal y detección de estenosis valvular y regurgitación; estos hallazgos fueron encontrados en más del 30 % de los pacientes evaluados. En este sentido, la enfermedad cardíaca puede emerger silenciosamente en los pacientes y contribuir significativamente a la mortalidad temprana⁸.

La deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), que se encuentra en la región cromosómica 16q24.3, resulta en la acumulación de

los glicosaminoglicanos (GAG) de tipo condroitín-6-sulfato y queratán-sulfato, en una variedad de tejidos^{4,12,13}. A nivel cardiaco, se puede comprometer el endocardio, lo cual llevaría a fibrosis, afectación valvular y compromiso de la aorta ascendente con reducción de la elasticidad, que a su vez generaría dilatación⁴. La afectación cardiovascular es adquirida, a diferencia de la mayoría de las cardiopatías en niños, las cuales son congénitas¹⁴, y se ha reportado en todos los pacientes, de los tipos I, II y VI, una característica común y temprana^{4,8}.

La variabilidad en la expresión clínica de la mucopolisacaridosis IV-A se debe a más de 220 mutaciones reportadas¹², de las cuales tres son las más frecuentes: p.R386C, p.G301C y p.I113F29¹³. La variante patogénica p.Gly301Cys genera un fenotipo severo y fue la mutación más frecuente en dos estudios colombianos (51,6 % y 68,4 %)^{5,15}, con un efecto fundador evidente en la región geográfica del eje cafetero.

Debido a que el condroitín-6-sulfato y el queratán-sulfato son el mayor componente de proteoglicanos en cartílagos y huesos, la manifestación más frecuente de la MPS IV-A es la displasia esquelética, sin embargo, se hace necesario que las consecuencias cardiovasculares sean visibilizadas con el fin de impactar en el manejo multidisciplinario y temprano de la enfermedad. Por tal motivo, el objetivo principal de este estudio fue describir los hallazgos ecocardiográficos en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo IV-A con mutación c.901G>T en el gen GALNS de un centro clínico de Colombia, con el fin de sensibilizar sobre la importancia de la detección temprana de anomalías cardiovasculares que impactan en la calidad de vida y mortalidad de los pacientes.

Materiales y métodos

Pacientes

A continuación, se presenta un estudio descriptivo de serie de casos realizado en pacientes diagnosticados con mucopolisacaridosis IV-A que asistieron a la Clínica Comfamiliar (Pereira, Risaralda) en el período 2012-2019. La Clínica Comfamiliar es un centro de alta complejidad en salud que atiende a pacientes en la región Andina de Colombia. Se identificaron 25 pacientes que habían asistido a consulta por alguna de las especialidades.

Criterios de inclusión

Se decidió incluir a pacientes de 18 años o menos, con diagnóstico confirmado de MPS IV-A por examen físico, imágenes diagnósticas, incluido ecocardiograma realizado en la institución, electroforesis de GAGs urinarios, que presentaran niveles de actividad de la enzima galactosa 6 sulfato sulfatas en suero y que tuvieran la mutación c.901G>T, p.Gly301Cys identificada mediante la secuenciación del gen GALNS. Todos los pacientes fueron evaluados por especialistas en cardiología pediátrica y genética; los datos de talla y peso fueron tomados al momento de realizar el ecocardiograma.

Criterios de exclusión

Pacientes con ecocardiograma no realizados en la institución.

Variables ecocardiográficas

Se realizaron ecocardiogramas transtorácicos bidimensionales en modo M, bidimensionales y con Doppler pulsado y color; se estudiaron variables estandarizadas para todos los pacientes, además, se incluyeron diámetros aórticos: anillo valvular (DAVA), ascendente (DAA), transversa (DTA), istmo (DIA); y diámetros del ventrículo izquierdo: septum en fin de diástole (LVSD), interno en diástole y sístole (LVIDD y LVIDs) de la pared posterior en diástole (LVPWd).

Se calcularon la fracción de acortamiento (FA) y eyección (FE), la masa del ventrículo izquierdo (LVM) y la excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo (TAPSE). Asimismo, se evaluaron defectos valvulares.

El equipo utilizado fue el GE Vivid 7 Dimensión, equipado con sondas de 4-6 MHz. Todos los ecocardiogramas fueron realizados por un solo especialista en cardiología pediátrica; se obtuvo una medición única en un momento dado del tiempo.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva por medio del uso de frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas, y de medias o medianas para las variables cuantitativas, de acuerdo con su distribución normal o no-normal. Posteriormente, se analizaron los diámetros de la aorta y se definió dilatación con un

Z-score $>+2^{16}$; se calculó la superficie corporal usando la fórmula de DuBois¹⁷. Todos los análisis de datos fueron procesados con el software STATA versión 14¹⁸.

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Clínica Comfamiliar, como un estudio “riesgo inferior al mínimo”, de acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia, y acorde con la declaración de Helsinki.

Resultados

Características de base

Se incluyeron un total de 10 pacientes con MPS IV-A y ecocardiograma realizado en la institución; se excluyó un paciente cuyo ecocardiograma era de otra institución. La media de la edad fue de 10 ± 6 años, con el valor mínimo de 3 años y máximo de 18 años. Se presentaron cuatro de diez pacientes (40%) de género masculino. Dos de los pacientes (20%) presentaban coexistencia con otra enfermedad monogénica: un paciente (10%) con neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y otra paciente (10%) con fibrosis quística (FQ); se decidió incluir a estos dos pacientes, ya que no hay reporte de compromiso cardíaco genético directo por estas patologías, y los pacientes tenían la mutación en el gen GALNS reportada en este estudio. La media de la talla fue de 97 ± 8 cm (ver tabla 1).

Tabla 1. Características de base de los pacientes con MPS IV-A evaluados, Comfamiliar Risaralda n = 10

Paciente	Características						
	Sexo	Edad (años)	Talla (cm)	Peso (kg)	SC (m ²)	FC (lpm)	Patología asociada
1	M	3	88	12	0,52	84	-
2	F	4	90	14	0,58	92	-
3	M	5	89	14	0,57	134	NF1
4	M	10	108	17	0,66	78	-
5	F	10	106	18	0,68	83	-
6	F	11	95	15	0,61	77	FQ
7	F	17	105	27	0,9	86	-
8	M	18	94	16	0,63	72	-
9	F	18	103	27	0,91	75	-
10	F	4	110	14	0,67	135	-

Abreviaturas: SC: superficie corporal, FC: frecuencia cardíaca, NF1: neurofibromatosis tipo 1, FQ: fibrosis quística, M: masculino, F: femenino.

Fuente: autores.

Características ecocardiográficas

Las anomalías cardíacas identificadas fueron regurgitación trivial de la válvula mitral (RM) en 4 de 10 pacientes (40%), válvulas mitral-aórtica levemente engrosadas en 1 de 10 pacientes (10%) e hipertrofia ventricular izquierda concéntrica leve en 1 de 10 pacientes (10%).

La media de LVSd, LVPWd, LVIDd y del LVMI fue 4,9 mm, 5,4 mm, 33 mm y $56,1 \text{ g/m}^2$, respectivamente. El Z-score del LVSd fue normal (entre +2 y -2) en todos los pacientes, el del LVIDd y del LVIDs fue <-2 , cada uno en 2 pacientes, y del LVPWd fue $>+2$ en 1 paciente.

La FA tuvo una media de 38%, la FE tuvo una media de 69%, ambas normales al igual que el TAPSE. El paciente número 1 presentó dilatación subjetiva del tronco de la arteria pulmonar con un Z-score de +1,8. Estos y otros parámetros ecocardiográficos se presentan en la tabla 2.

Es importante destacar que 9 de 10 pacientes (90%) presentaron dilatación del anillo aórtico con Z-score $>+2$, y de estos, 3 (33%) presentaron un Z-score $>+3$. Adicional a esto, un paciente presentó dilatación de la aorta ascendente y de la aorta transversa con un Z-score $>+3$, y otro paciente presentó dilatación del istmo aórtico con un Z-score $>+2$. Ninguno de los pacientes tuvo insuficiencia ni estenosis valvular aórtica (ver tabla 3).

Discusión

Kampmann⁷ et al. hicieron un estudio observacional en Alemania, en el cual realizaron exámenes cardíacos seriados en 54 pacientes menores de 21 años, y encontraron que ninguno de los pacientes presentó estenosis de las válvulas cardíacas del lado derecho, lo cual llevó a concluir que es similar a los hallazgos encontrados en este estudio. Los pacientes con válvula mitral y/o aórtica mínima o levemente engrosadas fueron 26; solo dos pacientes presentaron regurgitación mitral, y todos los pacientes tenían fracción de eyección normal. En el estudio citado, un paciente presentó válvulas mitral y aórtica levemente prominentes, evidenciadas de manera subjetiva, ya que no hay una manera reproducible para cuantificar el engrosamiento valvular por ecografía en niños; la regurgitación mitral trivial se evidenció en el 40% de los pacientes y todos tenían fracción de eyección normal.

Tabla 2. Parámetros ecocardiográficos de pacientes con MPS IV-A, Comfamiliar Risaralda n=10

Paciente	Parámetros															Otros hallazgos
	LVSD (mm)	LVIDd (mm)	LVPWd (mm)	LVIDs (mm)	TAPSE (mm)	LVM (g)	LVMI (g/m ²)	FE (%)	DAVA (cm)	DAA (cm)	DTA (cm)	DIA (cm)	IT (mmHg)	GMM (mmHg)	GPAo (mmHg)	
1	5	35	5	19	22	41	75	77	1,6	1,5	1,4	1	29	-	-	RM trivial, mitral y aórtica levemente prominentes
2	5	28	5	15	-	28	47	79	1,5	1,5	1,3	1,4	-	2	5	-
3	4	35	6	20	-	41	69	76	1,7	1,7	1,3	0,8	20	1,9	4	RM trivial
4	4	35	5	24	18	36	50	62	1,7	1,8	1,7	1,4	24	1,4	5	-
5	6	29	6	19	-	38	52	68	1,6	1,9	1,9	1,3	21	1	4	RM trivial. Área sub aórtica gruesa sin estenosis
6	4	34	5	23	-	34	54	60	1,5	1,6	1,5	1,2	-	1	4	-
7	5	38	5	26	22	47	53	63	2,1	2	1,6	1,3	23	0,9	5	-
8	6	33	7	22	22	52	80	64	1,6	1,5	1,5	1,2	20	-	3	HVI concéntrica leve
9	5	34	5	19	-	39	44	64	1,9	2,5	2,4	1,2	35	1,9	4	RM trivial
10	5	28	5	15	-	-	37	79	1,6	1,5	1,3	1,1	-	-	5	-

Abreviaturas: LVSD: diámetro del septum del VI en fin de diástole, LVIDd: diámetro interno del VI en diástole, LVPWd: diámetro de la pared posterior del VI en diástole, LVIDs: diámetro interno del VI en sístole, TAPSE: excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo, LVM: masa ventrículo izquierdo, LVMI: índice de masa del VI, FE: fracción de eyección del VI, DAVA: diámetro anillo valvular aorta, DAA: diámetro ascendente de la aorta, DTA: diámetro transversal de la aorta, DIA: diámetro del istmo de la aorta, IT: gradiente pico de insuficiencia tricuspídeo, GMM: gradiente medio anterógrado mitral, GPAo: gradiente pico anterógrado válvula aórtica, RM: regurgitación mitral, SubAo: subaórtica. HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo.

Fuente: autores

Tabla 3. Puntuaciones Z-score de las mediciones cardíacas en pacientes con MPS IV-A, Comfamiliar, Risaralda

Paciente	Anillo aórtico	Aorta ascendente	Arco transversal	Istmo aórtico	LVSD	LVIDd	LVPWd	LVIDs
1	3,58	1	0,77	0,78	0,87	1,45	0,53	0,12
2	2,44	0,62	0,01	2,53	0,53	-1,24	0,27	-2,12
3	3,33	1,91	-0,19	-0,85	-0,8	1,03	1,6	0,19
4	2,45	0,37	1,13	1,77	-1,33	-0,14	-0,24	0,7
5	1,79	1,95	1,84	1,29	1,33	-2,07	-0,24	-1,19
6	2,04	0,95	0,73	1,35	-1,07	0,32	0,27	0,97
7	3,66	1,70	0,33	0,76	-0,25	-0,09	-0,67	0,72
8	2,57	0,21	0,67	1,27	1,6	-0,08	2,93	0,53
9	2,73	3,99	3,02	0,29	-0,25	-1,15	-0,67	-1,72
10	2,24	1,37	-0,45	0,54	0,27	-2,03	-0,13	-2,74

Se resalta en negrilla las variables con Z-score >+2 DE y <-2 DE.

Fuente: autores.

Leong *et al.* realizaron un estudio multicéntrico descriptivo en Malasia, en el que identificaron los perfiles clínicos, bioquímicos y genéticos de niños y adultos con MPS IV-A; realizaron ecocardiograma a 15 pacientes, y encontraron que la mayoría (60 %) presentó regurgitación de la válvula mitral, seguido de engrosamiento de la válvula mitral en el 33 % de los pacientes. La fracción de eyección media fue normal¹⁹.

Adicionalmente, en este estudio evidenciamos que la dilatación del anillo aórtico se presentó en la mayoría de los pacientes (90 %); también hubo dilatación de la aorta ascendente y transversa en un paciente e hipertrofia ventricular izquierda en un paciente. Estos hallazgos ya habían sido reportados en la literatura^{4, 20}, pero en nuestra cohorte la dilatación del anillo aórtico fue casi universal (90%). La limitación de este estudio fue obtener una ventana acústica adecuada, debido a las alteraciones estructurales del tórax y a la enfermedad pulmonar crónica en pacientes con MPS IV-A, no fue posible obtener la función diastólica ni analizar los volúmenes de la aurícula izquierda en todos los pacientes, por lo que estos datos fueron omitidos.

En otros estudios se han identificado mutaciones con fenotipo variable²⁰, en las cuales no se encontró asociación con alteraciones cardiovasculares. La mutación descrita en este estudio, c.901G>T, p.Gly301Cys, genera un fenotipo severo, por esto el compromiso cardiaco. Dos pacientes que presentaban adicionalmente neurofibromatosis y fibrosis quística no presentaron alteraciones cardiacas diferentes a las reportadas en los demás pacientes, lo que confirma la evidencia sobre el no compromiso cardiaco aislado específico en estas dos patologías genéticas.

Las limitaciones de este estudio fueron el tamaño pequeño de la muestra debido a la baja prevalencia de la MPS IV-A y un riesgo de sesgo de los hallazgos en ultrasonido por ventanas ecocardiográficas difíciles, atribuible a malformaciones torácicas y a la enfermedad pulmonar descritas en este síndrome.

En este estudio no se analizaron los cambios cardiovasculares de los pacientes con terapia de reemplazo enzimática, lo anterior fundamentado en que cuando se realizó la evaluación por cardiología

pediátrica pocos pacientes recibían terapia con reemplazo enzimático, además, solo se realizó una valoración por lo que desconocemos los cambios secundarios a la terapia.

Además, aparte de la MPS tipo IV-A, hay otras patologías genéticas que cursan con talla baja y enanismo, pero en estas entidades las cardiopatías congénitas o adquiridas son raras y no se han reportado hallazgos cardiovasculares similares a los descritos en este estudio. En la acondroplasia se han reportado raramente cardiopatías congénitas como comunicación interventricular²¹ y adquiridas como hipertensión arterial²². En la hipofosfatasa, la displasia diastrófica (enanismo diastrófico) y el síndrome hipoplasia cartílago-cabello no han reportado manifestaciones cardiovasculares, todo esto nos lleva a concluir que los hallazgos encontrados se deben al depósito lisosomal de GAG y no a la talla baja de los pacientes²³.

Conclusión

El compromiso cardiovascular es evidente en los pacientes con MPS IV-A objeto de este estudio. Los pacientes incluidos con la mutación c.901G>T, p.Gly301Cys, que genera un fenotipo severo, pueden presentar un mayor compromiso cardiaco, sin embargo, se requirieron estudios de genotipo-fenotipo para confirmar dicha asociación. La posibilidad de una afectación cardiaca en estos pacientes debe ser controlada ecocardiográficamente, con seguimiento periódico por cardiología desde la infancia temprana, para evitar un mayor impacto en la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. Además, es importante que la valoración de los pacientes con MPS IV-A sea realizada por un equipo multidisciplinario integral que incluya genética, pediatría, neumología, cardiología, otorrinolaringología, oftalmología, neurocirugía, anestesiología, nutrición, psicología y equipo rehabilitador.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiación

Esta investigación no recibió financiación alguna.

Referencias bibliográficas

1. Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr.* 2008;97(11):1577–1581.
2. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet.* 1997;101(3):355–358.
3. Gómez AM, García-Robles R, Suárez-Obando FJB. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomedica.* 2012;32(4):602–609.
4. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Ital J Pediatr.* 2018;44(S2):122.
5. Kato Z, Fukuda S, Tomatsu S, Vega H, Yasunaga T, Yamagishi A. A novel common missense mutation G301C in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in mucopolysaccharidosis IVA. *Hum Genet.* 1997;101(1):97–101.
6. John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child.* 1990;65(7):746–749.
7. Kampmann C, Abu-Tair T, Gökce S, Lampe C, Reinke J, Mengel E, et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome). *PLOS ONE.* 2016;11(9):e0162612.
8. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(6):1183–1197.
9. Ireland MA, Rowlands DB. Mucopolysaccharidosis type IV as a cause of mitral stenosis in an adult. *Br Heart J.* 1981;46(1):113.
10. Barry MO, Beardslee MA, Braverman AC. Morquio's syndrome: severe aortic regurgitation and late pulmonary autograft failure. *J Heart Valve Dis.* 2006;15(6):839–842.
11. Lin HY, Chen MR, Lin SM, Hung CL, Niu DM, Chuang CK, et al. Cardiac features and effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with Mucopolysaccharidosis IVA. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):148.
12. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, Mackenzie WG, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167(1):11–25.
13. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, Smith M, Barrera L, Chinen Y, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(6):931–945.
14. Agarwal N, Taneja S. Acquired heart disease in children is not necessarily rheumatic. *Trop Doct.* 2019;49(3):181–184.
15. Tapiero-Rodríguez SM, Acosta Guio JC, Porras-Hurtado GL, García N, Solano M, Pachajoa H, et al. Determination of genotypic and clinical characteristics of Colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet.* 2018;11:45–57.
16. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(8):922–934.
17. Faisal W, Tang HM, Tiley S, Kukard C. Not all body surface area formulas are the same, but does it matter?. *J Glob Oncol.* 2016;2(6):436.
18. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 14.* College Station, TX: StatCorp LP. 2015.
19. Leong HY, Abdul Azize NA, Chew HB, Keng WT, Thong MK, Mohd Khalid MKN, et al. Clinical, biochemical and genetic profiles of patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome) in Malaysia: the first national natural history cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):143.
20. Alizad A, Seward JB. Echocardiographic features of genetic diseases: part 4. *Connective tissue. J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(4):325–330.
21. Nakanishi K, Kawasaki S, Amano A. Ventricular septal defect closure in a patient with achondroplasia. *Cardiol Young.* 2017;27(1):184–185.
22. Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, Berkowitz I, Bober M, Carter E, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias. *Am J Med Genet A.* 2020;182(1):150–161.
23. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1-25.