

Diagnóstico tardío de mucopolisacaridosis tipo IVA en dos hermanos en el sur colombiano

Late Diagnosis of Mucopolysaccharidosis type IVA in Two Siblings in South Colombia

Diagnóstico tardío de mucopolisacaridose tipo IVA em dois irmãos no sul colombiano

María Camila Gutiérrez Vargas, MD^{1*}

Henry Ostos Alfonso, MD, Mg. Genética¹

Recibido: 15 de julio de 2023 • **Aprobado:** 20 de noviembre de 2025

Doi: <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.13480>

Para citar este artículo: Gutiérrez Vargas MC, Ostos Alfonso H. Diagnóstico tardío de mucopolisacaridosis tipo IVA en dos hermanos en el sur colombiano. Rev Cienc Salud. 2025;23(3):1-9. <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.13480>

Resumen

Introducción: la mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV) es un trastorno hereditario autosómico recesivo de almacenamiento lisosomal por mutaciones en el gen de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS). Su incidencia es de uno en cada 75 000 a uno en 200 000 nacimientos, con una distribución por igual en hombres y mujeres. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos, las pruebas bioquímicas y la detección molecular. Desafortunadamente, no existe cura para la MPS IV aunque, se vienen implementado terapias experimentales y están en desarrollo nuevos tratamientos. **Presentación del caso:** dos pacientes hermanos con diagnóstico tardío de MPS IVA; la hermana, de 41 años, con manifestaciones esqueléticas como cifoescoliosis, osteocondrodisplasia de C2/C3, tórax en quilla, enfermedad de Perthes bilateral, pie plano y extraesqueléticas (como limitación de los arcos de movimiento y de la marcha), apnea obstructiva del sueño, rasgos faciales atípicos y baja talla. El hermano, de 44 años, con frente ancha, nariz cóncava, alteraciones dentales, xifoescoliosis, tórax en quilla, acortamiento en extremidades, dolor a la movilización de manos, limitación para la marcha y pie plano. En ambos se identificó en el exoma una variante homocigota en el gen GALNS de significado clínico incierto (VUS), c.850 T > G p. (Phe284Val). **Discusión:** la MPS IVA es un trastorno heterogéneo con un espectro diverso. Estos casos contribuyen a la literatura tanto local como internacional, al presentar

¹ Universidad Surcolombiana (Neiva, Colombia).

María Camila Gutiérrez Vargas, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-8682>

Henry Ostos Alfonso, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2045-0867>

* Autora de correspondencia: camilagvargas06@gmail.com

manifestaciones clínicas y esqueléticas propias de esta patología, además de la confirmación diagnóstica molecular.

Palabras clave: mucopolisacaridosis IVA; enfermedad de Morquio; GALNS; osteocondrodisplasias.

Abstract

Introduction: Mucopolysaccharidosis type IV (MPS IV) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by mutations in the N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) gene. The reported incidence ranges from 1 in 75,000 to 1 in 200,000 live births, with equal sex distribution. Diagnosis relies on clinical assessment, imaging, biochemical testing, and molecular studies. Although no definitive cure exists, experimental and developing therapies are under investigation. *Case presentation:* Two siblings were diagnosed late with MPS IVA. The first, a 41-year-old woman, presented with skeletal abnormalities including kyphoscoliosis, C2/C3 osteochondrodysplasia, pectus carinatum, bilateral Perthes disease, flat feet, restricted range of motion, gait disturbances, obstructive sleep apnea, atypical facial features, and short stature. The second, a 44-year-old man, exhibited a broad forehead, concave nasal bridge, dental anomalies, kyphoscoliosis, pectus carinatum, limb shortening, hand pain, limited gait, and flat feet. Both carried a homozygous variant of uncertain clinical significance in the GALNS gene (c.850T>G; p.Phe284Val). *Discussion:* MPS IVA is a clinically heterogeneous disorder. These cases contribute to both local and international literature by describing characteristic skeletal and clinical manifestations corroborated through molecular confirmation.

Keywords: IVA mucopolysaccharidosis; Morquio disease; GALNS; osteochondrodysplasias.

Resumo

Introdução: a mucopolissacaridose tipo IV (MPS IV) é um distúrbio hereditário autossômico recessivo, de armazenamento lisossômico devido a mutações no gene N-acetilgalactosamina-6-sulfatase (GALNS). Sua incidência varia de 1 em 75 000 a 1 em 200 000 nascimentos, com distribuição igual entre homens e mulheres. O diagnóstico é baseado em manifestações clínicas, achados radiológicos, testes bioquímicos e detecção molecular. Infelizmente, não existe cura para o MPS IV-A, embora terapias experimentais tenham sido implementadas recentemente e novos tratamentos estejam em desenvolvimento. *Apresentação do caso:* dois pacientes irmãos com diagnóstico tardio de MPS IV-A são apresentados, sendo o primeiro de 41 anos, feminino, com manifestações esqueléticas como cifoscoliose, osteocondrodisplasia C2/C3, pectus carinatum, doença bilateral de Perthes, pés chatos e extraesqueléticos, como limitação dos arcos de movimento e da marcha, apneia obstrutiva do sono, traços faciais atípicos e baixa estatura. O segundo tem 44 anos, masculino, com testa larga, nariz côncavo, alterações dentárias, cifoscoliose, pectus carinatum, encurtamento dos membros, dor ao mobilizar as mãos, limitação para andar, pés chatos. Em ambos, foi identificada no exame de exoma uma variante homozigótica no gene GALNS de significado clínico incerto (VUS), c.850T>G p.(Phe284Val). *Discussão:* a MPS IV-A é um transtorno heterogêneo com um espectro clínico amplo. Nossos casos contribuem tanto para a literatura local quanto internacional ao apresentar manifestações clínicas e esqueléticas dessa patologia, bem como confirmação diagnóstica molecular.

Palavras-chave: mucopolissacaridose IV-A; doença de Morquio; GALNS; osteocondrodisplasias.

Introducción

La mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV) es un trastorno hereditario autosómico recesivo, de almacenamiento lisosomal por mutaciones en el gen de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS), que genera deficiencia de enzimas degradadoras de glucosaminoglicanos, como el queratán-sulfato y el condroitín-6-sulfato, que generan alteraciones en el tejido conectivo y óseo (1-5). Se clasifica en 3 subtipos MPS IV: A, B y C (2). La incidencia de la MPS IV es de uno en cada 75 000 a uno en 200 000 nacimientos, con una distribución por igual en hombres y mujeres (1). La prevalencia es variable dependiendo de la región, pero se estima que para el subtipo IVA es de uno en 76 000 a uno en 640 000 nacimientos (3,6,7). En Colombia, la prevalencia para MPS IV, desde 2016 hasta la semana epidemiológica 5 de 2019, fue de 0.3 por cada 100 000 habitantes (8), menor que la reportada en el resto del mundo.

La MPS IV la describieron por primera vez y en simultáneo, en 1929, Luis Morquio y James Brailsford, por lo que también se conoce como la enfermedad de Morquio-Brailsford (2-4). Sin embargo, se han encontrado representaciones en cerámica de 2000 años de antigüedad de este síndrome, en culturas prehispánicas del suroeste de Colombia (9). Las manifestaciones clínicas inician en los 2-3 primeros años de vida, y aunque, usualmente, al nacer no presentan ninguna alteración, se caracteriza por un fenotipo variable.

Entre las características se encuentran la displasia esquelética axial y apendicular como alteraciones esternales (tórax hundido/quilla), en la columna (cifosis, escoliosis, vértebras en cuña, inestabilidad o mielopatía), en las extremidades (piernas en X, cuello femoral valgo o pie plano), baja talla, dentales (hipoplasia odontoidea o caries dental), visuales (opacidad corneal, retinopatía pigmentaria, cambios en el disco óptico y glaucoma), trastornos de la marcha (“marcha en pato”) y facies toscas (1-5). También pueden presentar complicaciones cardiovasculares, como regurgitación aórtica y mitral, engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica, estenosis aórtica, hipertrofia ventricular y *core* pulmonar (10,11); al igual que respiratorias secundarias a la deformidad en el tórax y las vías aéreas (12), siendo estas dos comorbilidades, junto con las complicaciones cervicales en la médula espinal, las causas de muerte más frecuentes en ausencia de tratamiento entre los 20 y los 30 años (13,14).

El diagnóstico se basa en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiológicos, los exámenes de laboratorio —como la actividad de GALNS en la orina, gotas de sangre— y la secuenciación de ADN a través de una secuenciación de próxima generación y la disponibilidad de paneles de genes para grupos de enfermedades o síntomas (5). Por desgracia, no existe cura para la MPS IVA, aunque se han aprobado dos terapias para el manejo médico, como lo son la terapia de remplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas (1-3,5,10). Sin embargo, hacen falta más estudios para comprobar su eficacia. Además, se deben manejar las complicaciones, como correcciones quirúrgicas ortopédicas y la obstrucción traqueal (3). En el momento se están estudiando terapias emergentes, como la

terapia con enzimas de degradación de sustratos, la terapia génica con virus adenoasociados, la nanomedicina y la terapia farmacológica con chaperonas (3). En este estudio se describen las características clínicas, radiológicas y moleculares de un caso de MPS tipo IVA en el sur colombiano.

Presentación de los casos

Caso 1

El caso corresponde a una mujer de 41 años, con antecedentes familiares en primer grado de retraso mental (padre) y trastorno de la marcha (hermano); además, antecedente personal de trastorno óseo sin estudios. Consultó al servicio de genética por un trastorno de la marcha y baja talla. Se le realizaron los siguientes estudios imagenológicos: radiografía de caderas en 2021, con aplanamiento de la cabeza femoral bilateral, artrosis coxofemoral severa y enfermedad de Perthes bilateral.

De acuerdo con una resonancia magnética nuclear (RMN) de su columna de 2022, sufría de discopatía con reducción asimétrica irregular de cuerpos vertebrales y deslizamiento anterior de C2/C3, que sugirió osteocondrodisplasia. Por su parte, una polisomnografía del mismo año, indicó apnea hipopnea obstructiva de grado moderado.

Estudios metabólicos indicaron con respecto a la β -galactosidasa: 99 nmol/mg (valor de referencia: 80-557 nmol/mg), galactosa-6-sulfato sulfatasa: 0.0 nmol/mg (valor de referencia: 2.6-35.9 nmol/mg), arilsulfatasa B: 199.3 nmol/mg prot/h (valor de referencia: 120-617.5 nmol/mg prot/h), MPS I α -iduronidasa: 10.85 y MPS VI arilsulfatasa: 7.62 nmol/ml/h. También se le realizó una secuenciación completa del gen GALNS, que identificó una variante homocigota de significado clínico incierto (VUS) en el gen GALNS variante ADN/proteína c.850 T>G p. (Phe284Val), *missense*, homocigota, un aminoácido conservado evolutivamente, que se relaciona con MPS IVA (rs144067930), de herencia autosómica recesiva.

En el último examen físico se destacó un peso de 55 kg, talla de 131 cm, índice de masa corporal de 32 m²/kg, perímetro cefálico de 55 cm, frente ancha, nariz cóncava, cifoescoliosis, tórax en quilla, acortamiento leve de las extremidades, dolor a la palpación de manos, arcos de movimiento de cadera limitados para la marcha y pie plano. No se evidenciaron alteraciones luego de la revisión orofaríngea, cardiopulmonar, abdominal, genitourinaria y neurológica. Dado lo anterior, diagnosticó MPS tipo IV, y se le brindó asesoría genética a la paciente. Así mismo, se remitió a endocrinología, neumología, oftalmología y reumatología, para manejo multidisciplinario.

Caso 2

El segundo caso corresponde a un hombre de 44 años, hijo de padres no consanguíneos, hermano mayor del caso 1, con antecedentes familiares referidos en el caso 1. Entre sus antecedentes patológicos se encuentran: baja talla, caída de uñas y pérdida temprana de la dentición. Consultó al servicio de genética por un trastorno de la marcha y hermana con enfermedad de Morquio.

Se le realizaron estudios radiográficos de columna, cuyo reporte fue normal. En cuanto a los estudios enzimáticos, estos fueron normales, incluidos β -galactosidasa en 165 nmol/mg (valor de referencia: 80-557), galactosa-6-sulfato sulfatasa: 0.0 nmol/mg (valor de referencia: 2.6-35.9), arilsulfatasa B: 158.7 nmol/mg prot/h (valor de referencia: 120-617.5), MPS I α -iduronidasa: 4.2 (valor de referencia: 1.5-20.1) y MPS VI arilsulfatasa: 3.43 nmol/ml/h (valor de referencia: 2.9-43.2).

En el exoma clínico completo por técnicas de nueva generación se identificó la misma variante en el gen *GALNS* del caso 1. En el examen físico, su peso era de 50 kg; la talla, de 131 cm, y el perímetro cefálico, de 55 cm. Evidenciaba frente ancha, nariz cóncava, pérdida de dientes en la arcada superior y pequeños los de la arcada inferior, xifoescoliosis, tórax en quilla, acortamiento leve en las extremidades, dolor al mover las manos, cadera limitada para los movimientos de la marcha y pie plano. Por último no se registraron alteraciones en las revisiones orofaríngea, cardiorrespiratoria, abdominal y genitourinaria.

Dado lo anterior, se diagnosticó con MPS tipo IV. Se le brindó asesoría genética sobre el riesgo de transmisión a posibles hijos del 25 % en cada gestación. El paciente continuará en manejo interdisciplinario por parte de dolor y cuidados paliativos, medicina interna, ortopedia y traumatología, y reumatología.

Discusión

La enfermedad de Morquio es un trastorno de herencia autosómica recesiva, donde en un tercio de los casos los hermanos tendrán esta patología (4,15), como el hermano de nuestra paciente con sintomatología similar y diagnóstico confirmatorio por exoma de secuenciación de próxima generación; por ello, se recomienda extender estudios genéticos a toda la familia para brindar un diagnóstico oportuno y asesoría genética familiar. El gen identificado fue *GALNS*, ubicado en el cromosoma 16q24.3, del cual se han reportado más de 300 variantes (5), en su mayoría *missense* y homocigotas como nuestra variante, la cual ha sido reportada en otro caso en Reino Unido (16).

El reconocimiento clínico es fundamental para el diagnóstico, y pese a ser una patología heterogénea, se han descrito cuatro manifestaciones frecuentes: la baja talla (49.9%), piernas en X (45.1%), cifosis (44.4%), tórax en quilla (43.6%) y marcha anormal (37.8%) (17,18).

De los anteriores, en este estudio se reportaron tres (baja talla, cifosis, tórax en quilla y trastorno de la marcha). La baja talla es una característica clave, pues se alcanza una altura promedio entre los 85 y los 100 cm (2). Aunque nuestros pacientes superan este promedio, en fenotipos leves se han descrito alturas superiores a 140 cm, e incluso se ha asociado la altura con la gravedad de la enfermedad (4). Sumado a lo anterior, la ausencia de deterioro neurológico nos orienta hacia la sospecha de MPS IV de otros tipos de MPS (2,19).

Otras manifestaciones clínicas identificadas en nuestros casos son la frente ancha, la nariz cóncava, la cifoescoliosis, el tórax en quilla, el acortamiento leve de las extremidades, dolor a la palpación de manos, arcos de movimiento de cadera limitados para la marcha, pie plano, pérdida dental, que hacen parte de las manifestaciones extraesqueléticas junto al prognatismo, boca ancha, opacidad corneal, hipoplasia odontoidea, hipoacusia e hiperlaxitud articular (2). La cifoescoliosis se presenta en el 85 % de los casos (20) y se considera, con el trastorno de la marcha, manifestaciones tempranas (4). El conjunto de baja talla, cifoescoliosis y tórax en quilla nos alerta a evaluar la función pulmonar, dado que secundario a las deformidades torácicas, de las vías respiratorias y a la compresión medular, que pueden generar complicaciones respiratorias como apnea obstructiva del sueño, ronquidos, limitaciones de resistencia y neumonía recurrente (4).

Los hallazgos imagenológicos contribuyen a la confirmación diagnóstica. Usualmente, en la primera infancia inician los cambios vertebrales, en especial en la región cervical (4), donde se destacan la displasia y la inestabilidad cervical, respectivamente, en el 65 % y en el 49 % (20). Como se evidenció en el reporte de la RMN del caso 1, en el cual es muy probable que a largo plazo requiera uno o múltiples procedimientos quirúrgicos para descompresión medular y aliviar la sintomatología secundaria. Por otro lado, en la pelvis se generan una serie de deformidades esqueléticas, como el ensanchamiento de las alas ilíacas con estrechamiento de los huesos ilíacos, aplanamiento de los acetábulos y del rodete, limitación en los arcos de movimiento de las articulaciones de la cadera por la osteoartritis temprana. Además, la necrosis avascular de la epífisis femoral se presenta en el 57.9 % de los pacientes menores de 10 años (4). Probablemente, en el caso 1 sea secundaria a la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, que tiene un curso de necrosis; luego, progresa a través de la fragmentación, reconstitución y curación con el tiempo sin tratamiento (21). Todo lo anterior contribuye a la discapacidad en la marcha, motivo de consulta de ambos casos. Además, en el caso 2 no reportan estudios imagenológicos de pelvis para evaluar posibles alteraciones estructurales, por lo cual se recomienda que se le realice en próximos controles.

Para la confirmación diagnóstica se eligió la secuenciación completa del gen *GALNS*, que permitió confirmar el diagnóstico, pese a que las pruebas bioquímicas fueron negativas. Es de resaltar que se ha demostrado superioridad diagnóstica de la secuenciación de ADN sobre las pruebas enzimáticas (3). Con relación al enfoque terapéutico, para la paciente, consistirá principalmente en seguimiento multidisciplinario y terapias físicas, dado el diagnóstico

tardío de la enfermedad, secundario al desconocimiento de esta patología y la residencia rural dispersa, ya que la edad media de diagnóstico es a los 4.7 años (4) y nuestros pacientes fueron diagnosticados pasada la quinta década de la vida. Con relación a la implementación de terapias alternativas, como la terapia de remplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas, suponen un riesgo-beneficio alto, dado que hacen falta datos concluyentes sobre su efectividad, pues hasta el momento no mejoran las afectaciones esqueléticas; sin embargo, hay algunos estudios con efectos modestos a nivel de tejidos blandos (2), aun cuando falta evidencia sólida. Además, estos no se han usado en población de gran edad, como nuestros pacientes.

Conclusión

La MPS IVA es un trastorno heterogéneo con un espectro diverso de manifestaciones clínicas, radiológicas, moleculares y bioquímicas. Los pacientes con esta enfermedad requieren seguimiento periódico interdisciplinario, terapia física, asesoramiento genético y reproductivo. Nuestros casos presentan manifestaciones clínicas y esqueléticas propias de esta patología, además de la confirmación diagnóstica genética.

Agradecimientos

A la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Contribución de los autores

Todos los autores han realizado conjuntamente y a partes iguales la argumentación y la redacción de este artículo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

1. Hung S, Hernández G, Briceño Y, Silvestre R, Barrios MC. Morquio syndrome as a rare cause of disproportionate short stature: pathophysiological, diagnostic and therapeutic approach: about a case. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2016;14(3):217-25.
2. Cadena Arteaga JA, Lasso Andrade FA, Achicanoy Puchana DM, Achicanoy Puchana DF, Caicedo Morillo GN, Medina Bravo PA, et al. Mucopolysaccharidosis type IV: report of 5 cases of Morquio syndrome. *Radiol Case Rep.* 2021 Feb 1;17(2):385-91. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.11.012>
3. Sawamoto K, González JVÁ, Piechnik M, Otero FJ, Couce ML, Suzuki Y, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, treatment, and management. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041517>
4. Padash S, Obaid H, Henderson RDE, Padash Y, Adams SJ, Miller SF, et al. A pictorial review of the radiographic skeletal findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IV). *Pediatr Radiol.* 2023;53(5). <https://doi.org/10.1007/s00247-022-05585-3>
5. Zanetti A, D'Avanzo F, AlSayed M, Brusius-Facchin AC, Chien YH, Giugliani R, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): a review and classification of GALNS gene variants and reporting of 68 novel variants. *Hum Mutat.* 2021 Nov 1;42(11):1384-98. <https://doi.org/10.1002/humu.24270>
6. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(3):310-3. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20314>
7. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-40. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.05.016>
8. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Comportamiento epidemiológico de las enfermedades huérfanas. Colombia, 2016 hasta semana epidemiológica 05 de 2019 [internet]. p. 4-27. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/BoletinEpidemiologico/2019%20Bolet%C3%ADn%20epidemiol%C3%B3gico%20semana%205.pdf>
9. Pachajoa H, Rodríguez C. Possible case of sirenomelia in the Tumaco-Tolita pottery pre-Columbian culture, 2000 years before the epidemic focus of sirenomelia in Cali-Colombia. *Am J Med Genet A.* 2011 Sep;155(9):2327-8. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32923>
10. 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 Jun 14;14(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1105-6>
11. Holzgreve W, Gröbe H, von Figura K, Kresse H, Beck H, Mattei JF. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet.* 1981 Jul;57(4):360-5. <https://doi.org/10.1007/BF00281685>
12. Theroux MC, Nerker T, Ditro C, MacKenzie WG. Anesthetic care and perioperative complications of children with Morquio syndrome. *Pediatric Anesthesia.* 2012 Sep 1;22(9):901-7. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2012.03904.x>

13. Tomatsu S, Montano A, Oikawa H, J. Rowan D, Smith M, Barrera L, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 May 2;12(6):931-45. <https://doi.org/10.2174/138920111795542615>
14. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inher Metab Dis*. 2007 Apr;30(2):165-74. <https://doi.org/10.1007/s10545-007-0529-7>
15. Pachajoa H, Ruiz-Botero F, Hernández-Amariz MF, Eichler S, Castillo-Giraldo AO. Síndrome de Morquio: nueva mutación del gen GALNS en dos hermanos del sur-occidente colombiano. Análisis clínico, molecular y bioinformático. *Rev Mex Pediatr*. 2016 Sep 5;83(3):85-92.
16. Morrone A, Tylee KL, Al-Sayed M, Brusius-Facchin AC, Caciotti A, Church HJ, et al. Molecular testing of 163 patients with Morquio A (mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 novel GALNS mutations. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):160. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.03.004>
17. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, Kecskemethy H, Theroux M, Thacker M, et al. Molecular genetics and metabolism special edition: diagnosis diagnosis and prognosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2018 Sep 1;125(1-2):18. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.05.004>
18. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep;110(0):54. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.002>
19. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: a review. *Mol Genet Metab*. 2021 May 1;133(1):8-34. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.03.002>
20. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, et al. The Morquio A Clinical assessment program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab*. 2013 May;109(1):54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.01.021>
21. Ailabouni R, Zomar BO, Slobogean BL, Schaeffer EK, Joseph B, Mulpuri K. The Natural History of Non-operatively managed Legg-Calvé-Perthes' disease. *Indian J Orthop*. 2022 May 1;56(5):867. <https://doi.org/10.1007/s43465-021-00543-x>