



# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

[www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)



### Revisión

# Manifestaciones dermatológicas de las mucopolisacaridosis

Johan Conquett Huertas\* y Lina Moreno Giraldo

Programa de Especialización en Dermatología, Universidad Libre, Cali, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de febrero de 2025

Aceptado el 2 de abril de 2025

On-line el xxx

Palabras clave:

Mucopolisacaridosis

Enfermedad de depósito lisosomal

Manifestaciones cutáneas

#### RESUMEN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades metabólicas hereditarias raras, caracterizadas por la acumulación anormal de glucosaminoglicanos (GAG), debido a deficiencias en enzimas específicas, lo que ocasiona afectación multisistémica. Además, la piel y sus anexos pueden verse comprometidos, proporcionando datos relevantes para el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de la enfermedad.

El objetivo del estudio es analizar la literatura científica sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes con MPS, resaltando su importancia para un diagnóstico temprano y un abordaje integral. Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed/Medline, ScienceDirect y SciELO, que abarcó el período desde enero de 2015 hasta el 1 de octubre de 2024. Tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se analizaron en profundidad 10 artículos que aportaron información relevante sobre las manifestaciones dermatológicas en las MPS.

La búsqueda inicial identificó 94 referencias; posteriormente, se seleccionaron 10 artículos. Los hallazgos comunes incluyen facies tosca, piel engrosada, hipertrichosis y pápulas de color marfil, especialmente en áreas superiores de la espalda y brazos. Asimismo, se destacó la presencia de melanocitosis dérmica en los síndromes de Hurler y Hunter (MPS I y II), lo cual podría relacionarse con una mayor acumulación de GAG en la dermis, evidenciando variaciones según el subtipo.

Aunque inespecíficas, las manifestaciones dermatológicas en MPS ofrecen indicios valiosos para la detección temprana. Se hace necesario ampliar los estudios en esta área para optimizar la precisión diagnóstica y el abordaje terapéutico integral.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

#### Skin manifestations of mucopolysaccharidoses

#### ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses (MPS) are rare hereditary metabolic disorders characterized by the abnormal accumulation of glycosaminoglycans (GAG) due to deficiencies in specific enzymes, resulting in multisystem involvement. Additionally, the skin and its appendages may be affected, providing relevant information for the diagnosis,

Keywords:

Mucopolysaccharidosis

Lysosomal storage disease

Skin manifestations

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [conquett15@gmail.com](mailto:conquett15@gmail.com) (J. Conquett Huertas).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2025.04.001>

0213-9251/© 2025 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

management, and prognosis of the disease. The objective of the study is to analyze the scientific literature on cutaneous manifestations in patients with MPS, highlighting their importance for early diagnosis and comprehensive management. A systematic search was conducted in the PubMed/Medline, ScienceDirect, and SciELO databases covering the period from January 2015 to October 1, 2024. After applying inclusion and exclusion criteria, 10 articles that provided relevant information on the dermatological manifestations of MPS were thoroughly analyzed. The initial search identified 94 references; subsequently, 10 articles were selected. Common findings include coarse facial features, thickened skin, hypertrichosis, and ivory-colored papules, especially in the upper regions of the back and arms. Additionally, the presence of dermal melanocytosis in Hurler and Hunter syndromes (MPS I and II) was highlighted, which could be related to a higher accumulation of GAG in the dermis, demonstrating variations according to the subtype. Although nonspecific, the dermatological manifestations in MPS offer valuable clues for early detection. Further studies in this area are necessary to optimize diagnostic precision and comprehensive therapeutic management.

© 2025 Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

## Introducción

Las mucopolisacaridos (MPS) son un grupo de enfermedades raras, metabólicas y hereditarias<sup>1</sup>, caracterizadas por la acumulación anormal de mucopolisacáridos en el cuerpo debido a la deficiencia de enzimas específicas, lo que conduce a una disfunción multiorgánica<sup>2</sup>.

Hasta el momento, se han identificado 8 tipos (incluyendo MPS Plus) de mucopolisacaridos y 12 subtipos, dependiendo de la enzima deficiente, que, si bien comparten algunas características clínicas, varían en cuanto a su gravedad, edad de inicio, métodos diagnósticos y opciones de tratamiento<sup>2</sup>. La incidencia global estimada de todas las formas de MPS es de aproximadamente uno por cada 20,000 nacimientos, siendo la MPS tipo II la más común, ya que representa alrededor del 55% de los casos. Además, la prevalencia de cada tipo y subtipo puede variar según la región geográfica y el grupo étnico, y la mayor parte de los datos epidemiológicos proviene de los programas de cribado neonatal realizados para estos trastornos<sup>3</sup>.

Estos trastornos se presentan con diversas manifestaciones clínicas, incluidos los síntomas neurológicos en MPS I, II, III y VII, como deterioro cognitivo y problemas de comportamiento<sup>4</sup>. Las manifestaciones oculares son comunes en MPS, afectando la córnea, la retina y el nervio óptico, que requieren un diagnóstico y tratamiento tempranos<sup>1</sup>.

También se han identificado de forma común en los pacientes que padecen algún tipo de MPS otras manifestaciones que afectan los sistemas musculoesquelético, gastrointestinal, respiratorio y cardiovascular<sup>1</sup>. Por otra parte, el sistema tegumentario también puede padecer alteraciones, muchas de ellas desde etapas tempranas y, aunque algunas son inespecíficas, pueden dar cuenta de la enfermedad<sup>5</sup> o brindar pautas al personal de salud para sospecharla y llevarlo a solicitar las pruebas necesarias para su diagnóstico y oportuno tratamiento, mejorando así la calidad de vida de los afectados por estas enfermedades. Sin embargo, las investigaciones dirigidas a explorar las manifestaciones cutáneas de este

grupo de enfermedades son escasas, pudiendo ocasionar brechas en la identificación de estos pacientes.

Así pues, el objetivo principal de este trabajo fue revisar las características dermatológicas de los pacientes con MPS y destacar su relevancia para el diagnóstico de estas enfermedades.

## Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en PubMed/Medline, ScienceDirect y SciELO, incluyendo artículos de revisión narrativa y sistemática, estudios originales y reportes de caso publicados en inglés y español, en el periodo comprendido entre enero de 2015 y el 1 de octubre de 2024, con el fin de obtener información actualizada.

Para la búsqueda, se emplearon los términos MeSH: «Mucopolysaccharidoses», «Skin Manifestations», «Dermatologic Manifestations» y «Skin Abnormalities». La selección inicial de artículos se realizó a partir del título y resumen, donde los que no trataban el tema de interés se descartaron, mientras que los que suministraban información relevante fueron seleccionados para su revisión total. Posteriormente, se descartaron los que no aportaban detalles del tema de interés permitiendo filtrar con mayor precisión.

De los artículos seleccionados, se extrajeron datos del autor, título, revista, año de publicación, metodología y los aportes sobre las manifestaciones dermatológicas de pacientes con MPS, para su posterior análisis.

## Resultados

Tras la estrategia de búsqueda, se obtuvo un total de 94 referencias, de las cuales, luego de la revisión del título y resumen, se excluyeron 45; posteriormente, se descartaron 39 artículos por no tener datos relevantes del tema de interés, culminando el proceso con la selección de 10 artículos que

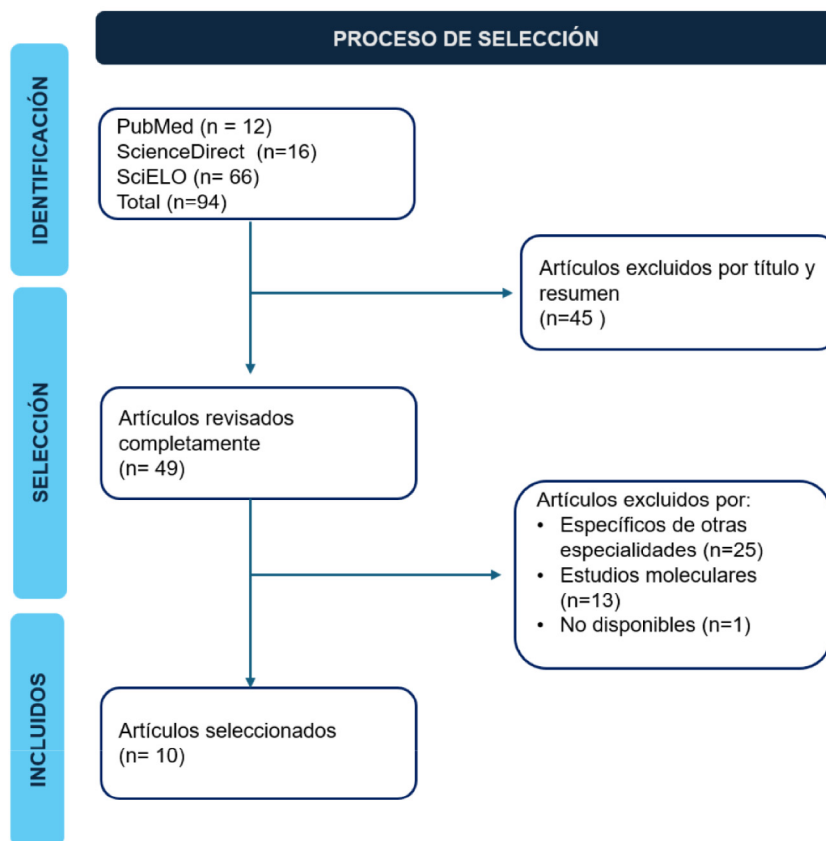


Figura 1 – Flujo de selección de los artículos basado en la metodología PRISMA.

describían las manifestaciones dermatológicas de este grupo de enfermedades (fig. 1). En general, la MPS I, II y III, fueron las más detalladas en estos artículos. Del total de los seleccionados, solo un artículo se enfocó exclusivamente en la descripción clínica de los hallazgos de la piel y sus anexos en pacientes con MPS.

Los hallazgos dermatológicos encontrados al realizar el análisis de los artículos seleccionados se resumen en la tabla 1.

## Discusión

Al analizar los artículos seleccionados, es destacable que las MPS comparten varias manifestaciones dermatológicas que, aunque inespecíficas, son consistentes en múltiples tipos y pueden servir como señales de alerta para los clínicos. Las características comunes incluyen principalmente: facies tosca, piel engrosada, hipertriosis y pápulas de color marfil, especialmente en las regiones superiores de la espalda y brazos, como se puede ver en el síndrome de Hurler (MPS I)<sup>5</sup>.

La melanocitosis dérmica, mencionada en varios estudios, parece ser una manifestación dermatológica relevante, observada principalmente en los síndromes de Hurler y Hunter (MPS I y II) y, ocasionalmente, en otros tipos<sup>6</sup>. La presencia de melanocitosis congénita extensiva en pacientes con MPS no solo proporciona un criterio visual que alerta a los

clínicos sobre la posibilidad de un trastorno lisosomal, sino que también podría correlacionarse con una acumulación más intensa de glucosaminoglicanos (GAG) en la dermis y otros tejidos. En el caso reportado de MPS IIIC (síndrome de Sanfilippo), se destaca que la melanocitosis dérmica congénita podría presentarse, aunque esta asociación es menos común y requiere mayor investigación para ser validada como un marcador en tipos específicos de MPS<sup>6</sup>.

### Particularidades dermatológicas entre algunos subtipos de mucopolisacaridosis

Cada tipo de MPS presenta variaciones en sus características cutáneas. Por ejemplo: la MPS I (síndrome de Hurler) se caracteriza por facies tosca, macroglosia, hernias y, en particular, una marcada disostosis múltiple<sup>5,6,9,13</sup>. La MPS II (síndrome de Hunter) puede presentar pápulas de color marfil y melanocitosis dérmica, y se documenta una alta incidencia de facies tosca y piel engrosada<sup>1,5,7,9,13</sup>. En la MPS III (Sanfilippo), aunque las manifestaciones cutáneas pueden ser menos intensas, los signos de hirsutismo y facies tosca, junto con otros síntomas progresivos, deben motivar una evaluación diagnóstica temprana. Además, el crecimiento rápido en el primer año de vida y la macrocefalia son relevantes para el diagnóstico diferencial<sup>16,10-13</sup>.

Estas diferencias subrayan la importancia de un enfoque clínico en el que se tengan en cuenta no solo las manifestaciones cutáneas, sino también las variaciones

Tabla 1 – Artículos seleccionados para formar parte de la revisión

Autor	Año	Tipo	Resumen de los aspectos dermatológicos
Zhou et al. <sup>1</sup>	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las características clínicas de la MPS IIA son similares a las de la MPS I, incluyendo cara tosca</li> <li>Las características somáticas de la MPS VI son facies tosca, lengua agrandada e hirsutismo</li> <li>La MPS VII tiene una heterogeneidad fenotípica y múltiples características clínicas sistemáticas que incluyen rasgos faciales toscos</li> <li>Los signos clínicos son evidencia importante para diagnosticar la MPS y distinguir los fenotipos de MPS</li> </ul>
Tran et al. <sup>5</sup>	2016	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las manifestaciones cutáneas de las MPS son en su mayoría inespecíficas, e incluyen rasgos faciales toscos, piel engrosada y crecimiento excesivo de vello</li> <li>Los hallazgos cutáneos específicos incluyen pápulas de color marfil «con forma de guijarros» en la parte superior de la espalda, cambiosacroescleróticos en las manos y melanocitosis dérmica extensa en los síndromes de Hurler y Hunter.</li> </ul>
Romagnuolo et al. <sup>6</sup>	M 2023	Caso	<ul style="list-style-type: none"> <li>La melanocitosis dérmica (MD) congénita extensa, en realidad está asociada con el síndrome de Hurler (MPS tipo I) y el síndrome de Hunter (MPS tipo II), aunque varios informes también describieron esta asociación con MPS tipo VI y otros trastornos de almacenamiento lisosomal</li> <li>Este es el primer informe que destaca la asociación entre la MD congénita extensa y la MPS tipo IIIC</li> </ul>
Gómez et al. <sup>7</sup>	2018	Caso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Un niño de 6 años con MPS II, presentó múltiples pápulas asintomáticas de color blanco marfil con apariencia de «adoquín» en la espalda y la parte superior de los brazos. El examen físico reveló macrocefalia, facies tosca, cuello corto y manos en garra. Se observaron manchas mongólicas persistentes y extensas en la espalda</li> </ul>
Puentes et al. <sup>8</sup>	2020	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se han confirmado varios casos de MPS VI en grupos nativos de Colombia, se han encontrado más de 20 piezas cerámicas de culturas prehispánicas en Colombia que representan jóvenes o infantes con características fenotípicas como macrocefalia, rasgos faciales ligeramente toscos, boca ancha, esternón prominente lo que puede confirmar la presencia de esta enfermedad en estas culturas</li> </ul>
Swetha et al. <sup>9</sup>	2021	Estudio transversal de casos y controles	<ul style="list-style-type: none"> <li>En el estudio se incluyeron 46 pacientes con MPS confirmado. El tipo de MPS se determinó mediante pruebas enzimáticas. La MPS-II fue la más común (14/46; 30%), seguido de MPS-I (13/46; 28%) y el MPS-IV (11/46; 24% IVA-7, IV B-4), el MPS VI (6/46; 13%) y el MPS IIIC (2/46; 4%)</li> <li>Las características clínicas tempranas más comunes observadas en los casos de MPS fueron facies tosca (42/46; 92%). El Perfil facial de varias MPS muestra facies tosca, labios gruesos y boca abierta</li> </ul>
Escolar et al. <sup>10</sup>	2020	Estudio de tipo descriptivo y transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>En los fenotipos de progresión lenta, especialmente en MPS IIIC y MPS IIID. Las características somáticas, como rasgos faciales toscos, pueden aparecer a lo largo de la enfermedad, pero suelen ser menos pronunciadas que en otros tipos de MPS</li> <li>Algunos de los signos tempranos, como rasgos faciales toscos, hirsutismo y sinofridia persistente, son más característicos de la MPS III</li> <li>Los rasgos faciales toscos y el hirsutismo persistente o las cejas gruesas y prominentes deben motivar la derivación a un médico especialista en metabolismo y desarrollo</li> <li>Se debe aumentar la concienciación sobre los dismorfismos faciales y los comportamientos similares a la MPS III mediante videos y fotografías</li> </ul>
Lin et al. <sup>11</sup>	2018	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se realizó un análisis retrospectivo de 28 pacientes con MPS III (tipos IIIA [n = 3], IIIB [n = 23] y IIIC [n = 2]; 15 hombres y 13 mujeres; edad media 8,2 años; rango de edad 2,7-26,5 años) atendidos en 6 centros médicos en Taiwán desde enero de 1996 hasta octubre de 2017</li> <li>Se informó que el hirsutismo era el síntoma físico más prevalente (93%) y el segundo signo inicial más común (64%) en una cohorte taiwanesa de pacientes con MPS III. Los rasgos faciales toscos se encontraron en un (68%) de la población del estudio</li> </ul>
Castellanos et al. <sup>12</sup>	2019	Estudio transversal	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acuerdo con las características clínicas de la población de estudio, el tipo más frecuentes de MPS fue el tipo III, seguida por el tipo II, y en último lugar el tipo VI</li> <li>Se observó que, en la cara, el rasgo dismórfico que demostró el mayor porcentaje fue la lengua protruyente con un 60%, seguido de cejas gruesas con 50%. Mientras que los rasgos dismórficos que se presentaron en menor porcentaje fueron gargolismo 40%, prominencia frontal 33%, nariz ancha 20%</li> </ul>
Suarez et al. <sup>13</sup>	2016	Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> <li>En la MPS I las principales características son: facies tosca, macrocefalia, macroglosia, labios gruesos, cejas pobladas, en MPS II. Las principales características en MPS III son facies tosca, opacidades corneales y macroglosia</li> <li>Los rasgos dismorfológicos no son tan evidentes, presentando así facies tosca, pero de manera sutil, macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente, hirsutismo; en MPS IV facies tosca (no muy marcada); en MPS VI predomina la facies tosca, de forma poco frecuente se pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido; en MPS VII se observan facies tosca, en cuanto al síndrome de deficiencia de múltiples sulfatasas, las personas afectadas pueden presentar, facies tosca, frente amplia, aplanamiento facial e ictiosis severa</li> </ul>

fenotípicas según el subtipo de MPS, lo cual resulta esencial para mejorar la precisión diagnóstica y el tratamiento oportuno.

### Importancia del diagnóstico temprano y el tratamiento interdisciplinar

El diagnóstico temprano en MPS puede ralentizar la progresión de las manifestaciones clínicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes, puesto que el tratamiento debe apuntar a retrasar los efectos de la enfermedad y mejorar los síntomas de esta<sup>2</sup>. Intervenciones como el trasplante de células madre hematopoyéticas, las terapias de reemplazo enzimático (ERT) para varias MPS, el auge de la terapia génica (con diversos ensayos clínicos que están en marcha), han demostrado ser efectivas en algunos tipos de MPS; reduciendo los depósitos de GAG en los tejidos, lo que puede aliviar ciertas manifestaciones dermatológicas<sup>14</sup>. Además, se siguen explorando tratamientos complementarios para abordar complicaciones que no pueden corregirse con las terapias actuales<sup>15</sup>. Sin embargo, las opciones terapéuticas deben ser evaluadas, considerando la respuesta clínica en cada subtipo de MPS y la heterogeneidad de los signos.

### Conclusión

Las manifestaciones dermatológicas en MPS proporcionan información relevante para la caracterización de las MPS, especialmente en tipos como el síndrome de Hurler y Hunter, donde las características cutáneas se presentan de manera temprana y distintiva. La detección oportuna y el abordaje interdisciplinario son fundamentales para evitar complicaciones graves, y para mejorar el pronóstico de los pacientes. Los hallazgos dermatológicos, particularmente cuando se combinan con otros signos de compromiso multisistémico, pueden ser herramientas útiles para diferenciar los subtipos y guiar la intervención temprana.

Es importante resaltar que la información encontrada respecto a las consideraciones dermatológicas en este grupo de enfermedades es escasa y son pocas las investigaciones que se han realizado teniendo en cuenta la piel y los anexos.

Por lo tanto, los clínicos deben considerar estos hallazgos cutáneos como indicadores potenciales de MPS y derivar a los pacientes a servicios especializados para realizar pruebas confirmatorias y abordar un manejo integral de la enfermedad; asimismo, es necesario realizar estudios adicionales que describan y analicen los hallazgos dermatológicos de estas enfermedades.

### Responsabilidades éticas

Los autores declaran que este trabajo se realizó siguiendo las normas éticas de investigación internacionales, previa aprobación del comité de ética institucional.

### Financiación

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este artículo.

### Puntos clave

- La presencia de piel engrosada, facies tosca, hipertrichosis y pápulas de color marfil, especialmente en la espalda y los brazos, debe hacer sospechar mucopolisacaridosis y motivar una evaluación diagnóstica temprana.
- La melanocitosis dérmica en los síndromes de Hurler y Hunter (MPS I y II) puede estar relacionada con la acumulación de glucosaminoglicanos en la dermis y debe ser considerada como un hallazgo clínico relevante.
- Cada tipo de mucopolisacaridosis presenta variaciones en sus manifestaciones cutáneas; reconocerlas puede facilitar un diagnóstico más preciso y ayudar a diferenciar entre los subtipos.
- La identificación oportuna de signos dermatológicos en las mucopolisacaridosis permite derivar rápidamente a los pacientes a especialistas, lo que favorece un control interdisciplinario y mejora su pronóstico.
- Dado que los hallazgos cutáneos pueden aportar información valiosa para el diagnóstico y seguimiento de las mucopolisacaridosis, es fundamental ampliar los estudios en esta área para mejorar la comprensión y tratamiento de estas enfermedades.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1):1–9. doi:10.5582/irdr.2020.01011.
2. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, et al. Mucopolysaccharidosis: a broad review. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(7):2249–2261. doi:10.4103/ijo.IJO\_425\_22.
3. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan S. Epidemiology of mucopolysaccharidoses update. *Diagnostics.* 2021;11(2):273. doi:10.3390/diagnostics11020273.
4. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: a review. *Mol Genet Metab.* 2021;133(1):8–34. doi:10.1016/j.ymgme.2021.03.002.

5. Tran MC, Lam JM. Cutaneous manifestations of mucopolysaccharidoses. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):594–601. doi:10.1111/pde.12971.
6. Romagnuolo M, Moltrasio C, Gasperini S, Marzano AV, Cambiaghi S. Extensive and persistent dermal melanocytosis in a male carrier of mucopolysaccharidosis type IIIC (Sanfilippo syndrome): a case report. *Children*. 2023;10(12):1920. doi:10.3390/children10121920.
7. Gómez E, Vera A, Ayala M, Martínez L. Image gallery: cutaneous findings in Hunter syndrome. *Br J Dermatol*. 2018; 178(5):329. doi:10.1111/bjd.16433.
8. Puentes MA, Lerma P, Garzón R, et al. A perspective on research, diagnosis, and management of lysosomal storage disorders in Colombia. *Heliyon*. 2020;6(3):e03635. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e03635.
9. Swetha P, Panigrahi I, Saxena A, Kaur A, Thakur R. Clinical and radiological characterisation of patients with mucopolysaccharidosis in a genetic clinic. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2021;9:20200008. doi:10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0008.
10. Escolar M, Bradshaw J, Byers VT, et al. Development of a clinical algorithm for the early diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8:e20200002. doi:10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002.
11. Lin HY, Chuang CK, Lee CL, et al. Mucopolysaccharidosis III in Taiwan: natural history, clinical and molecular characteristics of 28 patients diagnosed during a 21-year period. *Am J Med Genet A*. 2018;176(9):1799–1809. doi:10.1002/ajmg.a.40351.
12. Castellanos LB, Cevallos Cabrera JK, Vera Sánchez LL, Bordelois MI. Caracterización clínica de pacientes con mucopolisacaridosis. Manabí, Ecuador. *Rev San Gregor*. 2019;1(29):24–33.
13. Suarez JL, Higuera PJ, Flórez JS, Contreras GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(4):295–304. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004.
14. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int*. 2012;1:471325. doi:10.1155/2012/471325.
15. McBride KL, Flanigan KM. Update in the mucopolysaccharidoses. *In Seminars Pediatr Neurol*. 2021; 37:100874. doi:10.1016/j.spen.2021.100874.