

Luz María Sánchez-Sánchez,
Edith del Ángel-Cruz,
Luis Alfredo Domínguez-Sansores

Mucopolisacaridosis I. Manejo y vigilancia de tres casos

Hospital Regional de Especialidades 25,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey,
Nuevo León, México

Comunicación con: Luz María Sánchez-Sánchez.
Correo electrónico: luzsanchez68@hotmail.com

Resumen

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad genética infrecuente que conlleva rápido deterioro multiorgánico y consecuencias fatales en los primeros años de vida. Perteneció al grupo de las enfermedades de depósito lisosomal, y como tal es provocada por la carencia de una enzima, en su caso de la enzima α -L-iduronidasa. La terapia de reemplazo enzimático con laronidasa es una opción disponible en México desde 2005 y desde 2006 en el Hospital Regional de Especialidades 25, en Monterrey, Nuevo León, tres pacientes con mucopolisacaridosis tipo I son tratados con laronidasa y su seguimiento clínico es constante. La terapia de reemplazo enzimático es costosa, relativamente nueva y la experiencia clínica con ella es todavía escasa en México, de ahí la importancia de determinar la evolución de los pacientes y valorar la eficacia del tratamiento a partir de los valores basales anteriores al tratamiento. Se presenta la información sobre los cambios físicos, funcionales y bioquímicos de los pacientes referidos.

Palabras clave

mucopolisacaridosis I
enfermedades por almacenamiento lisosomal
iduronidasa
terapia de reemplazo enzimático

Summary

Mucopolysaccharidosis type I or mucopolisacaridosis type I is a rare genetic disease, with a severe and fast multiorganic damage profile and fatal prognosis in the early years of age. It belongs to the lysosomal storage diseases (LSD) group pathologies. As an LSD, mucopolisacaridosis type I is due to the lack of the α -L-iduronidase enzyme. Enzyme replacement therapy (ERT) with laronidase is an effective treatment choice. It is available in Mexico since 2005. In the Hospital UMAE 25 of the Mexican Institute of Social Security (IMSS) in Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, three patients have been treated and followed since 2006, with a close surveillance on their clinical evolution. The ERT with laronidase is expensive, relatively new and with little experience in Mexico, so there is a real need of knowing clinical evolution as well as overall treatment efficacy from baseline pre-treatment stage to date. Data on physical, functional and biochemical changes in these patients is presented.

Key words

mucopolysaccharidosis I
lysosomal storage diseases
iduronidase
enzyme replacement therapy

Introducción

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad infrecuente, con baja tasa de incidencia (aproximadamente 1 entre 100 000 en Estados Unidos), que forma parte del grupo de las denominadas enfermedades por depósito lisosomal, como la esfingo-

lipidosis y las enfermedades de Gaucher y de Fabry, todas asociadas con la carencia de ciertas enzimas, lo que provoca el depósito lisosomal de glucosaminoglicanos; el amplio espectro de los síntomas es provocado por la heterogeneidad y la distribución del material almacenado en los diferentes tejidos. La mayoría de los pacientes presenta un curso fatal, con un

cuadro caracterizado por daño neurodegenerativo severo, dismorfias, trastornos óseos diversos, afectación ocular, anomalías cutáneas y organomegalia.¹

La deficiencia de la enzima α -l-iduronidasa es la causa de la mucopolisacaridosis tipo I. Existen tres fenotipos clínicos de acuerdo con la severidad de la enfermedad: el más severo es el Hurler, mientras que el Hurler-Scheie es el intermedio y Scheie el menos severo, los dos últimos pueden incluso no presentar afección neurológica.² En la forma severa hay deterioro progresivo del sistema nervioso central y la muerte ocurre en los primeros años de la infancia. La terapia de sustitución enzimática es una opción disponible en México desde 2005, y el presente constituye el primer informe sobre su uso en el Hospital de Especialidades 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Monterrey, Nuevo León, el cual desde el 2006 brinda terapia de reemplazo a tres pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, con la enzima laronidasa, forma recombinante de α -L-iduronidasa humana que cataliza la hidrólisis de los residuos α -L-idurónicos. Ya que su uso es relativamente nuevo y el fármaco es costoso, resulta importante evaluar la evolución de los pacientes y la eficacia del tratamiento.^{1,3}

Objetivo

El objetivo es compartir con el resto de especialistas en México, la evaluación de los cambios físicos, funcionales y bioquímicos que se registraron en tres niños con mucopolisacaridosis tipo I, antes y después de administrar el tratamiento de reemplazo enzimático con laronidasa, así como durante el periodo de seguimiento. Se trata de un estudio preexperimental antes y después realizado en el Hospital de Especialidades 25, en Monterrey, Nuevo León.

Métodos

Se recolectaron datos generales (demográficos, diagnósticos, historia médica, examen físico, apariencia general), así como los resultados de exámenes de laboratorio, ultrasonido de abdomen, resonancia magnética de encéfalo, coeficiente intelectual y edad mental, pruebas de función pulmonar, polisomnografía, ecocardiografía, medición de agudeza visual y grosor corneal, evaluación de la función motora y cuestionario de calidad de vida, antes de comenzar el tratamiento y a 24 meses de haberlo iniciado. El seguimiento de los pacientes fue continuo y con los estudios recomendados por las guías de manejo del Consenso Mexicano de Enfermedades Lisosomales, así como por el Registro Internacional de Mucopolisacaridosis Tipo I. Durante el tiempo de seguimiento los pacientes recibieron en forma semanal 0.58 mg/kg de enzima laronidasa (Aldurazyme®, Genzyme Therapeutics, Cambridge, MA, US) en forma de infusión intravenosa.

Resultados

El peso corporal de los pacientes se mantuvo dentro de lo esperado para la edad no así la talla, como es característico de esta enfermedad, por lo que el índice peso/talla y el índice de masa corporal (mayor de 25) estaban alterados. El perímetro cefálico se mantuvo sin cambios. Cada seis meses se realizaron estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática y renal, los cuales se mantuvieron normales a lo largo de dos años de seguimiento. Las inmunoglobulinas IgA, IgG, IgM tampoco se alteraron en el seguimiento y solo la IgE se elevó al doble o triple de los parámetros normales en todos los pacientes.

Cuadro I | Puntuación en la calidad de vida de tres pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, antes y después de dos años de tratamiento con laronidasa

Actividad	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3		Mediana antes	Mediana después	p
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después			
Comer/beber	8.0	3.0	2.0	1	4.0	1	4 (2-8)	1 (1-3)	0.109
Vestirse	10.0	5.0	7.0	2	9.0	4	9 (7-10)	4 (2-5)	0.830
Bañarse	9.0	7.0	0.0	0	7.0	1	7 (0-9)	1 (0-7)	0.109
Arreglarse	10.0	9.0	7.5	2	9.5	2	9.5 (5.5-10)	2 (2-9)	0.109
Lavado de dientes	9.5	7.0	0.0	0	0.0	0	0 (0-9.5)	0 (0-7)	0.317
Uso inodoro	8.0	3.5	5.0	0	3.0	0	5 (0-8)	0 (0-3.5)	0.109
Movilidad	8.0	5.0	8.0	1	4.0	0	8 (0-8)	1 (1-5)	0.109
Andar	10.0	8.0	5.0	1	5.0	0	5 (0-10)	1 (1-8)	0.109
Subir escaleras	10.0	8.0	7.0	0	5.0	0	7 (0-10)	0 (0-8)	0.109

A los nueve meses de tratamiento los títulos de anticuerpos específicos contra la enzima laronidasa eran similares en los tres pacientes. Uno de los niños presentó urticaria durante una infusión, por lo que requirió tratamiento para la desensibilización, al cabo del cual continuó con la laronidasa, sin problemas posteriores. En uno de dos pacientes con insuficiencia valvular mitral o tricuspídea leve al inicio del tratamiento, ésta desapareció a los 24 meses. Todos los pacientes presentaban hipoacusia conductiva que mejoró con tubos de ventilación. Durante el seguimiento a dos años con audiometrías no se observó deterioro de la audición.

El grosor corneal de los pacientes fue de 650 a 750 micras, con aumento de 150 a 200 micras respecto a una córnea normal; la opacidad corneal, que en ocasiones limita la visión, es característica de la enfermedad. En dos pacientes que recibieron trasplante corneal años antes de iniciar el tratamiento, las córneas trasplantadas continuaban sin opacar. Si bien la agudeza visual estaba disminuida, mejoraba notablemente con lentes de corrección. Solo un paciente presentaba glaucoma en un ojo (izquierdo). El hígado y el bazo disminuyeron 2 a 4 cm con la terapia de reemplazo enzimático.

Los tres pacientes tenían fenotipo Hurler-Scheie, sin afectación cognitiva, con coeficientes intelectuales y edades mentales normales. La resonancia magnética del encéfalo mostró anomalías como hidrocefalia ex vacuo, hiperseñalización en sustancia blanca, atrofia importante, pequeños quistes en los espacios perivasculares en todos los pacientes, más evidentes en el paciente de mayor edad. No se identificó correlación entre los hallazgos de la resonancia magnética y el estado cognitivo. En los tres niños las pruebas de velocidad de conducción nerviosa del nervio mediano indicaron ausencia de respuestas sensitivas compatible con síndrome del túnel del carpo, aun cuando ninguno manifestaba síntomas relacionados con el hallazgo.

En cuanto a la función motora, se encontró disostosis múltiple y afección articular importante, lo cual limita la realización de las actividades cotidianas. El paciente de mayor edad presentaba mayor limitación motora debido a que la mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad progresiva. Se utilizó el cuestionario MPS HAQ en su versión en español, diseñado y validado en 2004 especialmente para pacientes con mucopolisacaridosis. Se evaluaron 37 reactivos: siete relacionados con comer/beber, nueve con vestirse, tres con bañarse, dos con arreglo personal, dos con higiene dental, cuatro con uso del inodoro, cinco con movilidad, tres con marcha y dos con el uso de escaleras. Los reactivos fueron evaluados tomando como parámetro de medición una escala del cero al 10, donde cero corresponde a nada difícil y 10 a extremadamente difícil. Los resultados se muestran en el cuadro I.

En las pruebas de función pulmonar se hizo evidente la mejoría en la capacidad vital funcional y en el volumen espiratorio final. Un paciente utilizaba presión positiva continua en la vía aérea y oxígeno para dormir, que le fueron retirados al año de tratamiento por la mejoría reportada en las polisomnografías (cuadro II).

Cuadro II Pruebas de función pulmonar en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, antes y después de dos años de tratamiento con laronidasa

	Antes	Después	<i>p</i>
Saturación (%)	93.00	96.00	0.109
FVC (%)	56.60	65.10	0.109
FEV (%)	56.60	69.80	0.109

FVC = capacidad vital funcional, FEV = volumen espiratorio final

Discusión

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad genética debida a la deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa, que ocasiona la acumulación progresiva de sustrato (glucosaminoglicanos) en todos los órganos y tejidos del organismo.^{1,3}

En la presente investigación se evaluaron tres pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, bajo tratamiento con sustitución enzimática con laronidasa (Aldurazyme®) desde noviembre de 2006, en el Hospital Regional de Especialidades 25 en Monterrey, Nuevo León. Se evaluaron los cambios físicos, bioquímicos y la calidad de vida después de dos años de tratamiento.³ Con el cuestionario MPS HAQ —diseñado especialmente para pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y con el que se evalúa la capacidad para realizar actividades cotidianas como comer/beber, vestirse, arreglarse, usar el inodoro, bañarse, arreglarse, moverse, etcétera— en todos los pacientes se observó mejoría en la puntuación después de dos años de tratamiento, sin embargo, los cambios no fueron estadísticamente significativos debido a que no fue posible reunir una muestra más grande por lo inusual de la enfermedad.³⁻⁵

Es importante señalar que el paciente de mayor edad tenía 13 años cuando inició el tratamiento enzimático y para entonces mostraba infiltración facial deformante y afección osteomuscular que le impedía la deambulación, por lo que necesitaba el apoyo de una silla de ruedas. Por su parte, el hermano menor de este paciente comenzó la terapia de reemplazo enzimático a los nueve años de edad, y al cabo de dos años su movilidad estaba bastante bien conservada, sin datos de deterioro. Consideramos que el inicio de la sustitución enzimática en etapa más temprana ha detenido la progresión de la enfermedad, como se ha informado en la literatura,^{2,6} sin embargo, serán necesarios más estudios al respecto.

En los tres pacientes la talla estaba por debajo del percentil cinco, mientras que el peso se mantenía en percentiles normales para la edad (de acuerdo con tablas antropométricas para niños mexicanos normales), por lo que la relación peso/talla

no era la adecuada y el índice de masa corporal era elevado (obesidad).

Si bien los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I presentan macrocefalia y la hidrocefalia es una complicación común,^{7,8} los tres niños mantuvieron el perímetro cefálico sin cambios respecto a la medición inicial. La resonancia magnética mostró alteraciones de la sustancia blanca, quistes periventriculares, atrofia e hidrocefalia ex vacuo en los tres pacientes, si bien las alteraciones más importantes se observaron en el niño de mayor edad.

Los tres niños tenían un coeficiente intelectual normal y una edad mental acorde con su edad cronológica, por lo tanto no encontramos correlación entre el grado de alteraciones anatómicas observadas en la resonancia magnética y el estado cognitivo, a diferencia de lo señalado en otros estudios donde se pudo correlacionar la alteración de la sustancia blanca y la atrofia con el deterioro cognitivo.^{3,9} Consideramos que los hallazgos estructurales y los cambios degenerativos por depósito se deben a la progresión de la enfermedad.¹⁰ El tratamiento enzimático no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no detiene ni influye en las alteraciones neurológicas de los pacientes.³⁻⁵

El síndrome del túnel carpiano es una condición frecuente en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, y aun cuando ninguno de los tres niños refería sintomatología, todos presentaban ausencia de respuestas sensitivas de los nervios medianos, determinada con pruebas de velocidad de conducción en las extremidades superiores, compatible con síndrome del túnel del carpo, tal como se reporta en la literatura.¹¹ Consideramos que la ausencia de sintomatología se debe a que la mucopolisacaridosis tipo I es una condición crónica y lentamente progresiva a la que el niño se va adaptando con el tiempo, por lo que el diagnóstico del túnel del carpo debe buscarse con estudios de velocidad de conducción nerviosa no obstante que el paciente no refiera síntomas.

En la literatura se informa que la afección cardiológica más frecuente es la insuficiencia valvular y la fibroelastosis endocárdica.^{12,13} Uno de los pacientes presentó insuficiencia mitral leve y otro tuvo insuficiencia tricuspídea leve; a los dos años de tratamiento, uno permanecía sin cambios y en el otro se corrigió el problema valvular. Llama la atención que el paciente aparentemente más afectado fenotípicamente no tuvo alteraciones cardíacas, lo que demuestra la heterogeneidad de la enfermedad.^{2,7,14-16} La afección pulmonar más frecuente en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I es de tipo restrictivo. Las pruebas de función pulmonar mostraron mejoría en la capacidad vital funcional, volumen espiratorio final y la saturación después de dos años de tratamiento con laronidasa.³⁻⁶

Las alteraciones del sueño y las apneas prolongadas con desaturación se presentaron en un solo paciente, quien antes de iniciar el tratamiento ameritaba presión positiva continua en la vía aérea, oxígeno y una posición de casi 90 grados para dormir. Dos años después el niño mostró mejoría en la

polisomnografía que permitió retirar el apoyo con mascarilla y el oxígeno suplementario.

Se ha informado que la enzima laronidasa puede causar anemia, trombocitopenia y elevación de IgG;^{1,3,5} sin embargo, en nuestros pacientes la biometría hemática, química sanguínea y prueba de función hepática no mostraron alteraciones antes y después de dos años de tratamiento, por lo que concluimos que el tratamiento enzimático no ha afectado la función renal, hepática o hematológica.^{17,18} En cuanto a lo inmunológico, la IgG en los pacientes estudiados se mantuvo normal, pero se elevó la IgE en todos y solo uno presentó urticaria durante la infusión de la enzima después de casi un año de estar en tratamiento semanal.

Los anticuerpos específicos contra la enzima fueron medidos después de un año de tratamiento, y los tres pacientes presentaron titulaciones similares de aproximadamente 3200, por lo tanto no se encontró relación entre la elevación de IgE y las titulaciones de los anticuerpos específicos *adversus* laronidasa y la posibilidad de presentar reacciones alérgicas. Si bien los tres pacientes del estudio son hermanos y deben tener el mismo genotipo, los resultados hacen evidente el gran polimorfismo clínico de la mucopolisacaridosis tipo I.^{1,3,5}

Conclusiones

La presentación de los tres casos permite observar los cambios físicos, funcionales y bioquímicos en la mucopolisacaridosis tipo I, tratados con la enzima laronidasa en un centro hospitalario del Instituto Mexicano del Seguro Social. La metodología fue consistente en la medida en que los pacientes fueron atendidos en el mismo centro. Se recolectaron datos generales, exámenes de laboratorio, ultrasonido de abdomen, resonancia magnética nuclear de encéfalo, pruebas cognitivas, pruebas de función pulmonar, polisomnografía, ecocardiografía, agudeza visual y grosor corneal, función motora y calidad de vida.

No obstante que los pacientes son hermanos y deben tener el mismo genotipo, mostraron importante heterogeneidad clínica. Durante su evaluación se observó que la talla estaba más afectada que el peso y que la relación peso/talla estuvo alterada y el índice de masa corporal elevado. En los tres pacientes se encontró insuficiencia cardíaca leve, que en uno desapareció a los dos años de tratamiento. Todos cursaron con hipoacusia, sin embargo no hubo deterioro en la audición a los dos años de tratamiento. En los tres se observó grosor corneal aumentado y disminución de la agudeza visual, que mejoraba con lentes de corrección. La función pulmonar y la calidad de vida mejoraron con el tratamiento, aunque no se pudo demostrar significación estadística. Los hallazgos en la resonancia magnética no se correlacionan con el estado cognitivo. El hígado y el bazo disminuyeron con la terapia de reemplazo enzimático α -laronidasa, que no alteró la función renal, hepática o hematológica.

Referencias

1. Wraith JE. Advances in the treatment of lysosomal storage disease. *Dev Med Child Neurol* 2003;43(9):639-646.
2. Simonaro CM, D'Angelo M, Haskins ME, Schuchman EH. Bone and joint disease in the mucopolysaccharidosis. *Am J Hum Genet* 2003;73:449.
3. Brooks DA. Alpha-L-iduronidase and enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Biol Ther* 2002;2(8):967-976.
4. Kakkis ED. Enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharide storage disorders. *Expert Opin Invest Drugs* 2002;11(5):675-685.
5. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344(3):182-188. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM20011183440304>
6. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidasa). *J Pediatr* 2004; 144(5):581-588.
7. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. En: Scriver CR, Beaudet al, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-3452.
8. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *J Pediatr* 2004;144(Suppl 5):S3-S14.
9. Sá G, Teixeira J, Cruz R, Barbot C, Martins E. Aspectos neuroimágenes en la mucopolisacaridosis: correlación con el retraso mental. *Rev Neurol* 2006;43(12):760-762.
10. Stephan MJ, Stevens EL Jr, Wenstrup RJ, Greenberg CR, Gritter HL, Hodges GF, et al. Mucopolysaccharidosis I presenting with endocardial fibroelastosis of infancy. *Am J Dis Child* 1989;143(7):782-784.
11. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg* 2003;69(5):387-395.
12. Gilbert-Barness E. Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 2004;34(1):15-34.
13. Stephan MJ, Stevens EL Jr, Wenstrup RJ, Greenberg CR, Gritter HL, Hodges GF, et al. Mucopolysaccharidosis I presenting with endocardial fibroelastosis of infancy. *Am J Dis Child* 1989;143(7):782-784.
14. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(Suppl 5):S27-S34.
15. Cohen SA. The important role of the pediatricians in recognizing clusters of symptoms in patients with mucopolysaccharidosis I. San Francisco, USA: National Conference of the American Academy of Pediatrics; 2004.
16. Hall CW. Enzymatic diagnosis of the genetic mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol* 1978;50:439-456.
17. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Laronidase). *J Pediatr* 2004;144(5):581-588.
18. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144(Suppl 5):S27-S34.