



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

*Seguimiento clínico de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I
en terapia de reemplazo enzimático.*

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

FÉLIX JULIÁN CAMPOS GARCÍA

TUTOR

DRA. EUGENIA DOLORES RUIZ CRUZ

México D.F a Mayo, 2013.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicado a:

Dios

A mis padres y mi hermana, por su invaluable y paciente apoyo.

A mis maestros por sus enseñanzas.

A mis amigos, por su cariño tan sincero.



CONTENIDO

	PÁGINA
I. Resumen.....	3
II. Marco Teórico	6
III. Resultados.....	25
IV. Discusión.....	38
V. Conclusiones.....	40
VI: Bibliografía.....	42
VII: Anexos.....	45





RESUMEN

Título: Seguimiento clínico de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en terapia de reemplazo enzimático.

Autores:

Dra. Eugenia Dolores Ruiz (Unidad de Genética Médica, UMAE CMN “La Raza”)

Félix Julián Campos García (Unidad de Genética Médica, UMAE CMN “La Raza”)

Mario González Vite (Unidad de Medicina Interna Pediátrica, UMAE CMN “La Raza”)

Marco Teórico: La mucopolisacaridosis tipo I, es un error innato del metabolismo por depósito lisosomal, autosómico recesivo, se debe a la deficiencia de alfa-I-iduronidasa, encargada de la degradación de sulfato de heparán y sulfato de dermatán. Dentro de MPS I hay tres subtipos, el fenotipo más grave o síndrome de Hurler (MPS IH), el fenotipo intermedio o síndrome de Hurler/Scheie (MPS IH/S) y el fenotipo atenuado o síndrome de Scheie (MPS IS). El síndrome de Hurler se caracteriza por retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental severo, fenotipo facial tosco, talla baja, disostosis múltiple, infecciones de vías aéreas de repetición, cardiopatía por depósito, hernias de pared y opacidad corneal que en conjunto repercuten en la calidad de vida del paciente. MPS I cuenta con tratamiento de reemplazo enzimático a base de Alfa-L-Iduronidasa recombinante humana, la cual se ha documentado que mejora la sintomatología de los pacientes.

Objetivo: Describir los hallazgos en diferentes órganos y sistemas en los pacientes con MPS IH en terapia de reemplazo enzimático y contrastarlos con lo observado en la literatura internacional.

Material y Métodos: Por ser centro de excelencia diagnóstica de enfermedades lisosomales contamos con pacientes diagnosticados con MPS I en tratamiento de reemplazo enzimático, se hará un análisis retrospectivo del seguimiento de estos pacientes.

Recursos e Infraestructura: *Recursos Humanos.* Médico residente de la especialidad de Genética médica y Médico Investigador principal. *Materiales;* Expedientes de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Mucopolisacaridosis tipo I en el servicio de medicina interna pediátrica, hojas,





lapiceros, computadora, impresora. *Financieros*; La UMAE CMN La Raza cuenta con la autorización de realizar el diagnóstico y brindar el tratamiento de reemplazo enzimático de MPS I.

Análisis Estadístico: Se recabará la información de los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de MPS I en tratamiento de reemplazo enzimático.

Experiencia del Grupo: La Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz es médico genetista con amplia experiencia en diagnóstico y seguimiento en paciente con síndromes de origen genético. El Dr. Mario González Vite es médico pediatra que se ha encargado del seguimiento de los pacientes con enfermedades por depósito lisosomal.



Marco Teórico

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades hereditarias, causadas por la deficiencia de enzimas lisosomales necesarias para degradar los glucosaminoglicanos. Existen 7 tipos de MPSI a pesar de que la clasificación las extiende hasta la tipo IX (Ver tabla 1). La MPS I tiene una incidencia mundial de hasta 1:100,000 recién nacidos vivos, en sus tres variantes: Hurler, Hurler/Scheie y Scheie. La MPS I tiene el epónimo de síndrome de Hurler en honor a Gertrude Hurler (1919).¹

Los glicosaminoglicanos se almacenan en los lisosomas para posteriormente ser excretados en la orina. Están involucradas de 1 a 10 enzimas necesarias para la degradación de sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de queratán y sulfato de condroitín. La enzima deficiente en MPS I es la alfa-L-Iduronidasa.^{1,2}

Las enfermedades por atesoramiento lisosomal son crónicas y progresivas y usualmente muestran expresividad variable y varían en severidad.¹

Número	Epónimo	Número MIM	Locus	Manifestaciones clínicas importantes	Enzima Implicada	Glicosaminoglicanos afectados
MPS IH	Hurler	252800	4p16.3	Opacidad corneal, disostosis múltiple, organomegalia, cardiopatía, retraso mental, muerte en la infancia.	alfa-L-Iduronidasa	Sulfato de Dermatán, sulfato de heparán
MPS IS	Scheie	252801	4p16.4	Opacidad corneal, rigidez de articulaciones, inteligencia normal, esperanza de vida normal.	alfa-L-Iduronidasa	Sulfato de Dermatán, sulfato de heparán
MPS IH/S	Hurler/ Scheie	252802	4p16.5	Fenotipo intermedio entre IH y IS	alfa-L-Iduronidasa	Sulfato de Dermatán, sulfato de heparán
MPS II (Severo)	Hunter (Severo)	309900	Xq28	Disostosis múltiple, organomegalia, sin opacidad corneal, retraso mental, muerte antes de los 15 años.	Iduronato sulfatasa	Sulfato de Dermatán, sulfato de heparán
MPS II (Moderado)	Hunter (Moderado)	309901	Xq28	Inteligencia normal, talla baja, sobrevivencia a la etapa adulta.	Iduronato sulfatasa	Sulfato de Dermatán, sulfato de heparán
MPS IIIA	Sanfilippo A	252900	17q25.3	Retraso mental profundo, hiperactividad, manifestaciones somáticas leves	Heparán N-sulfatasa	Sulfato de heparán



MPS IIIB	Sanfilippo B	252920	17q21	Fenotipo similar a IIIA	alfa-N-Acetil-glucosaminidasa	Sulfato de heparán
MPS IIC	Sanfilippo C	252940	Desconocido	Fenotipo similar a IIIA	Acetil-CoA:alfa-glucosaminido acetiltransferasa	Sulfato de heparán
MPS IIID	Sanfilippo D	252940	12q14	Fenotipo similar a IIIA	N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa	Sulfato de heparán
MPS IIIE	Sanfilippo E	No asignado		No se han reportado pacientes	Glucoronato 2-sulfatasa	
MPS IVA	Morquio A	253000	16q24.3	Disostosis múltiple, talla baja desproporcionada, opacidad corneal, hipoplasia del odontoides, existen fenotipos atenuados.	Galactosa 6-sulfatasa	Sulfato de queratán, condroitín 6-sulfato.
MPS IVB	Morquio B	253010	3p21.33	Fenotipo similar a IVA	Beta-galactosidasa	Sulfato de queratán
MPS IVC	Morquio C	No asignado	?	Morquio no secretor de sulfato de queratán	?	?
MPS V	No se usa, Ahora MPS IS					
MPS VI	Maroteaux-Lamy	253200	5q13-q14	Disostosis múltiple, opacidad corneal, inteligencia normal, sobrevivencia hasta la adolescencia, existen fenotipos atenuados.	N-Acetilgalactosamina 4-sulfatasa (Ariisulfatasa B)	Sulfato de dermatán
MPS VII	Sly	253220	7q21.11	Disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia, amplio espectro fenotípico.	Beta-glucuronidasa	Sulfato de dermatán, sulfato de heparán, condroitín 4-6-sulfato
MPS VIII	No se usa					
MPS IX	-	601492	3p21.2	Tumores periarticulares suaves, talla baja, labio paladar hendido	Hialuronidasa	Hialuronan

FENOTIPO

Mucopolisacaridosis tipo I, variante Hurler (MPS IH)

Los pacientes con MPS IH representan del 50 – 80% de los pacientes con MPS I.¹ Al nacimiento tienen ninguno o muy pocos rasgos fenotípicos. Su desarrollo es normal durante los primeros meses de vida, para posteriormente presentar retraso en el desarrollo psicomotor, el cual es progresivo hasta desarrollar retraso mental severo. El desarrollo psicomotor es normal hasta los 2 – 4 años,





donde comienza la regresión. El carácter de los niños con MPS IH es amoroso y amigable.³

Las dismorfias faciales inician desde los 2 o 3 años de vida. Se presentan a consulta por hernias inguinales o rinitis crónica, caracterizada por descarga nasal persistente, infecciones de vías respiratorias y otitis de repetición, respiración ruidosa y ronquidos. El fenotipo facial es tosco y se caracteriza por frente alta, amplia y prominente, cejas arqueadas, telecanto, párpados prominentes, puente nasal deprimido, dorso y la base de la nariz anchos, punta de la nariz prominente, boca con labios gruesos, macroglosia, engrosamiento de tejido gingival y mejillas prominentes. Presentan hirsutismo, cabello grueso y abundante y piel gruesa.³

La opacidad corneal es el dato clave del síndrome, tiene apariencia de vidrio despulido, y puede llevar a la ceguera. Presentan hipoacusia sensorial, conductiva o mixta de grado variable.⁴

La disostosis múltiple se caracteriza por datos radiológicos de degeneración ósea debido a depósito de glicosaminoglicanos, dando como resultado talla baja. El crecimiento linear se detiene a los 2 – 3 años, la talla máxima es de 97 cm y muy pocos sobrepasan los 100 cm. El cuello es corto, con tórax ancho, xifosis dorso lumbar y rigidez de articulaciones.^{3,4}

Mucopolisacaridosis tipo I, variante Hurler-Scheie (MPS IH/S)

Las características clínicas de estos pacientes son intermedias entre el síndrome de Hurler y Scheie. La facies puede ser tosca en la infancia y empeora con la edad debido al acúmulo de sulfato de dermatán y heparán. Pueden tener retraso mental, pero existen pacientes con intelecto normal. Presentan talla baja, opacidad corneal, hernia inguinal y umbilical, disostosis múltiple con mano en garra, hepatoesplenomegalia, mielopatía, hidrocefalia y complicaciones neuromusculares por compresión medular, además de cardiopatía por depósito que progresa a insuficiencia cardíaca y muerte. La sobrevida puede llegar hasta la etapa adulta.^{3,5}



Mucopolisacaridosis tipo I, variante Scheie (MPS IS)

Es el fenotipo leve dentro del espectro de MPS I, anteriormente denominada MPS V. Este síndrome ha sido de particular interés por los oftalmólogos, debido a que los pacientes viven lo suficiente para desarrollar opacidad corneal severa, la cual comienza en la 2da década de la vida. Igualmente existe degeneración pigmentaria de la retina, algunos presentan glaucoma y el deterioro visual que puede llegar hasta la ceguera.^{1,5}

Igualmente presentan disostosis múltiple desde la infancia, con angulación y rigidez de articulaciones. La mano en garra puede ser idéntica al síndrome de Hurler. Padecen genu valgum, pie cavo, síndrome del túnel del carpo y angulación del 1er dedo dando apariencia de dedo en gatillo. Se ha reportado degeneración artrítica de la cadera, con quistes femorales y fracturas patológicas. La talla de estos pacientes es normal para la edad.¹

El fenotipo facial es ligeramente tosco, pero no lo suficiente para pensar inmediatamente en una Mucopolisacaridosis, lo cual retrasa el diagnóstico. Presentan hipertriosis generalizada, hernias inguinales e hipoacusia progresiva.

La esperanza de vida puede ser igual al de la población general, excepto por aquellos casos que desarrollen cardiopatía por depósito, como estenosis o insuficiencia aórtica. Los pacientes con MPS IS, no suelen presentar deterioro neurológico, pero si la compresión de la médula cervical por engrosamiento de la duramadre (paquimeningitis cervicalis)^{1,5}

Bases moleculares y fisiopatología

La MPS I se hereda de manera autosómica recesiva y se debe a la mutación homocigota del gen *IDUA* (4p16.3) que codifica para la enzima α -L-iduronidasa que hidroliza los residuos terminales de ácido α -L-idurónico del sulfato de dermatán y sulfato de heparán.¹

Se han encontrado mutaciones frecuentes en algunas poblaciones. Por ejemplo en la población caucásica existen dos alelos mayores (W402X y Q70X), además un alelo menor (P533R) que se encuentran en al menos la mitad de los pacientes. Ninguno de estos alelos da una proteína funcional, por lo que los heterocigotos simples o compuestos padecen formas severas de MPS I, no existe diferencia en el cuadro clínico y la actividad enzimática.⁶ Por

otro lado, las mutaciones que dan el fenotipo atenuado como MPS IS o MPS IH/S son de sentido equivocado y muy raras.⁷ No existen estudios que correlacionen el tipo de mutación con la respuesta a tratamiento.⁷ En México no existe información sobre la frecuencia de las mutaciones en el gen *IDUA* en los pacientes con MPS I.

La α -L-iduronidasa forma parte de las enzimas lisosomales para la degradación celular. Las enzimas lisosomales son sintetizadas y glicosiladas en el retículo endoplásmico rugoso, posteriormente son transferidas a *cis*-Golgi donde adquieren residuos de manosa-6-fosfato (M6P) el cual sirve de señal para el receptor M6P que se ubica en la membrana lisosomal y citoplásmica, lo cual explica la efectividad de la terapia de reemplazo enzimático.⁸ Los lisosomas reciben sus sustratos por endocitosis, fagocitosis y autofagia. Están involucrados en varios procesos fisiológicos, como la homeostasis del colesterol, la reparación de la membrana plasmática, el remodelado óseo y tisular, defensa celular, así como muerte celular y señalización.⁹

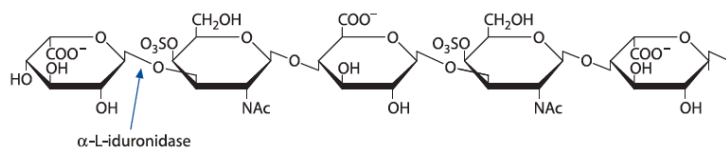


Figura 1: Estructura del sulfato de heparán, donde se muestra el sitio de acción de alfa-L-iduronidasa.²

Las proteínas sustrato (glicosaminoglicanos) de la enzima afectada se localizan en la matriz extracelular, interactuando con colágeno, elastina, fibronectina y laminina. Los glicosaminoglicanos están anclados a la matriz extracelular por proteínas que forman proteoglicanos.^{1,2} El sulfato de heparán contiene una gran cantidad de ácido glucorónico y un grupo sulfato menos que el resto de los glicosaminoglicanos (GAGs). Está implicado en la angiogénesis y anticoagulación. El dermatán sulfato contribuye a la flexibilidad de la piel, está presente en la íntima de los vasos sanguíneos y las válvulas cardíacas.⁸ Cuando existen mutaciones en el gen de la enzima α -L-iduronidasa se produce acúmulo de GAGs lo cual explica el fenotipo facial, cardiovascular, óseo y los cambios en piel.⁸

En seres humanos, el volumen lisosomal en tejidos donde el espacio extracelular está compuesto principalmente por GAGs (córnea, cartílago, hueso y vasos sanguíneos) es de 30 – 70 veces más grande que en pacientes sanos y representa el 20% del volumen celular. El atesoramiento de sulfato de heparán y dermatán resulta en una excreción elevada en orina.⁸

Se han observado otros mecanismos patogénicos para el daño tisular en MPS I como el aumento del estrés oxidativo debido al aumento de la actividad de superóxido dismutasa y catalasa mitocondrial en cerebelo y órganos periféricos. Los glicosaminoglicanos tienen otras funciones como la señalización celular, la distribución de factores de crecimiento, citocinas y morfógenos. El sulfato de heparán estabiliza la interacción ligando-receptor en membrana y favorece la presentación del ligando. Uno de los ligandos mejor estudiados es el FGF2, que se ha relacionado con actividad mitogénica defectuosa, lo cual podría explicar su relación con la muerte neuronal en pacientes con MPS IH.⁸

Diagnóstico.

La medición de glicosaminoglicanos en orina es la primera prueba diagnóstica en caso de sospecha de alguna MPS, es un estudio sensible pero no específico para MPS I.¹⁰ Tiene alto índice de falsos negativos, especialmente en caso de orina diluida (gravedad específica <1.015 g/mL). El estándar de oro para el diagnóstico de MPS I es la determinación de la actividad de alfa-L-iduronidasa en cultivo de fibroblastos o leucocitos, la cual debe ser menor a 2.2 umol/h.^{1,4,5} Posteriormente puede realizarse estudio de secuenciación del gen *IDUA* (por sus siglas en inglés para la *alpha-L-iduronidasa*) para identificar las mutaciones con fines de asesoramiento genético y diagnóstico prenatal.¹

La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)

El tratamiento actual es la α -L-Iduronidasa recombinante humana^{11,12,13} (Laronidasa, Genzyme Corporation, Sanofi) la cual está disponible en México desde el año 2006. Es elaborada a base de tecnología de DNA recombinante en cultivos de células de ovario de ratón chino, esto debido a que no es posible replicar artificialmente todas las condiciones para la modificación post-traducciona de las enzimas.¹¹ Además, estos cultivos permiten la síntesis en



masa de una proteína en específico con relativa facilidad. Sin embargo, los elevados costos de la terapia derivan del proceso de purificación de la enzima.¹¹

En los estudios iniciales su efectividad se midió cuantificando la excreción de glicosaminoglicanos en orina¹⁴ y posteriormente, diversos reportes hablan de la mejora de algunos síntomas. Hasta la fecha existe controversia respecto a la efectividad de la TRE. La mayoría de los estudios^{12,13,14,15,16} coinciden en que la TRE disminuye la hepatoesplenomegalia, mejora la función respiratoria en base al test de caminata por 6 minutos y polisomnografía, disminuye de manera significativa la frecuencia de infecciones de vías aéreas superiores y la hospitalización por complicaciones de las mismas. En los reportes en donde se describe la mejoría en la sintomatología cardiovascular los pacientes tienen un fenotipo atenuado de MPS I.¹⁵ Sin embargo, otros autores proponen que el efecto de la TRE es pequeño o nulo en órganos poco irrigados (como el cardiovascular) principalmente en pacientes con MPS IH.^{17,18}

Los efectos adversos reportados para la TRE son fiebre, eritema, cefalea o rash, los cuales pueden ser prevenidos con la administración de antipiréticos o antihistamínicos. Alfa-L-Iduronidasa no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no se observa una mejoría en la función intelectual en los pacientes con MPS I.¹³

Seguimiento de los pacientes con MPS I

Todos los pacientes deben monitorearse al menos una vez al año. En la Tabla 2 se muestra el resumen de todos los estudios que deben tomarse en los pacientes dependiendo del tipo de MPS I.⁴

Debido a la complejidad el seguimiento clínico se realiza de manera periódica y multidisciplinaria, con cuidados y tratamientos específicos dependiendo de las complicaciones sistémicas. Los pacientes idealmente deben ser evaluados de manera anual, de preferencia con un periodo corto de estancia hospitalaria para facilitar la realización de los estudios. La agenda de estudios debe ser individualizada, de acuerdo a su edad, manifestaciones clínicas actuales, tratamientos y necesidades especiales.^{5,20,21}



Tabla 2: Seguimiento recomendado para pacientes con MPS I

	General	Valoración Inicial	Cada 6 meses	Cada 12 meses	> 1 Año
Características		X			
Demográficas		X			
Diagnóstico		X			
Historia Clínica		X	X		
Examen Físico		X	X		
Valoraciones Específicas					
Neurológica		X			
TC o IRM Cráneo		X			X
IRM Médula Espinal		X			X
Electromiografía		X			X
Test Cognitivo		X		X	
Audiometría		X		X	
Oftalmología		X		X	
Neumología		X		X	
Espirometría		X	X		
Polisomnografía		X		X	
Cardiología		X			X
Estudios de Gabinete					
Radiografías Huesos Largos		X			X
USG Abdominal		X			X
Estudios de Laboratorio					
Actividad Enzimática		X			
GAGs Urinarios		X	X		
Uroanálisis		X	X		

Valoración del Desarrollo Intelectual

La discapacidad intelectual severa es un marcador de MPS IH, mientras que es moderada o limítrofe en las formas atenuadas de MPS. Todos los niños con MPS IH deben recibir terapia física desde edades muy tempranas, adaptando su ambiente a sus necesidades. La valoración neurocognitiva debe realizarse al diagnóstico y cada año.⁴

Valoración Neurológica

La IRM Cráneo se debe realizar con el objetivo de descartar hidrocefalia comunicante. La medición de la presión intracraneana solo debe realizarse cuando se presentan datos clínicos neurológicos o un incremento acelerado del perímetro cefálico, ya que el papiledema y el vómito en proyectil son raros a pesar de mediciones objetivas de LCR >40 cmH₂O. Los primeros datos de presión intracraneana elevada pueden ser los movimientos oculares anormales y pérdida aguda de la visión en algunos pacientes.^{4,19,20}

La compresión medular resultante de mielopatía cervical no es un dato común en pacientes con MPS IH, sin embargo debe sospecharse en pacientes con debilidad de extremidades y marcha anormal. Igualmente debe valorarse la inestabilidad atlanto-axial ya sea con placas radiográficas con proyecciones específicas o a través de IRM de manera anual o bianual.^{4,5} Se puede complementar el estudio realizando potenciales somatosensoriales, para detectar el inicio de los síntomas y normar la conducta terapéutica.

El síndrome del túnel del carpo es poco frecuente en MPS IH, por lo que la electromiografía sólo debe realizarse en caso de presentar sintomatología clínica.⁵

Manifestaciones Otorrinolaringológicas

Todos los pacientes deben ser considerados para tonsilectomía o adenectomía profiláctica o en caso de sospecha de síndrome de apnea obstructiva del sueño, por lo que se debe realizar una valoración al menos cada año.^{5,20}

Manifestaciones Auditológicas

La pérdida de la audición puede explicarse por otitis medias de repetición, rupturas repetidas del tímpano o daño directo al VIII par. Se recomienda realizar potenciales auditivos o audiometría de manera anual.^{5,20}

Manifestaciones Oftalmológicas

La evaluación oftalmológica debe efectuarse cada año por que desarrollan degeneración retineana y nictalopia como resultado de disfunción de los bastones. También se ha descrito glaucoma de ángulo abierto, sin embargo la opacidad corneal así como su engrosamiento pueden dar falsos positivos.^{22,23}

Manifestaciones Respiratorias

Es una de las áreas más importantes a evaluar en los pacientes con MPS IH, ya que tienen riesgo elevado de padecer insuficiencia respiratoria severa como resultado de neumopatía restrictiva, apnea obstructiva del sueño y/o asma. La mayoría de los pacientes presentan ronquidos y obstrucción parcial de vías respiratorias altas alrededor de los 2 – 3 años de edad, por lo que debe realizarse polisomnografía y pletismografía desde esta edad, ya que los

pacientes se benefician con ventilación por presión positiva externa en la mayoría de los casos. En caso de no haber mejoría con ventilación positiva está indicada la broncoscopia para evaluación integral de la vía aérea.^{5,20}

Manifestaciones Cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MPS I, siendo la enfermedad valvular y la disfunción ventricular izquierda los hallazgos más comunes, pero también se encuentran las arritmias, enfermedad coronaria, además de hipertensión pulmonar y sistémica. Todos los pacientes con MPS I deben tener valoración cardiológica a base de ecocardiograma y electrocardiograma al menos de manera anual o bianual.^{24,25,26}

Manifestaciones Esqueléticas y Tejido Conjuntivo

Una de las causas de mayor discapacidad en MPS IH son las manifestaciones esqueléticas. En MPS IH se hace evidente el fenotipo al presentarse la giba dorsal y escoliosis a los 6 – 14 meses de edad, desarrollando posteriormente disostosis múltiple, caracterizada por platispondilia, xifoescoliosis, displasia o subluxación de cadera, deformidad de huesos largos, genu valgum, mano en garra, así como rigidez articular generalizada. La evaluación debe realizarse de manera anual, con seguimiento estrecho de la deformidad de la columna, con el objetivo de intervenir quirúrgicamente de manera temprana antes que el daño pudiera ser irreversible. La terapia física es fundamental para prevenir una rápida progresión de la rigidez articular, sin embargo en casos severos es controversial la continuación de la terapia debido a que los padres refieren que puede ser dañino y doloroso.^{5,20,27}

Igualmente se debe de prestar especial atención a las hernias de pared abdominal. En la mayoría de los casos, las hernias se reparan antes de la sospecha de MPS I, sin embargo las hernias pueden recurrir por elastogénesis defectuosa y hepatoesplenomegalia progresiva.²⁷



Justificación

La MPS I es una enfermedad lisosomal incapacitante, se considera un problema de gran preocupación para la salud pública y la sociedad por ser un padecimiento crónico degenerativo que implica compromiso multiorgánico y de la imagen corporal, que implica un elevado gasto financiero en las instituciones a cargo de estos pacientes.

Dada su baja frecuencia y el costo del tratamiento, pocos centros alrededor del mundo tienen experiencia en el manejo integral de la MPS IH.

El hospital General “Gaudencio González Garza” CMN la Raza cuenta con reemplazo enzimático desde hace 7 años y los pacientes con MPS I son valorados por el Centro de Excelencia Diagnóstica de Enfermedades Lisosomales para iniciar el tratamiento con TRE. Las características de este centro de referencia facilitan el seguimiento a largo plazo, lo que en otras condiciones no sería posible. Los datos acumulados en este periodo de tiempo no se han analizado, por lo que la oportunidad para describir los fenotipos en diferentes órganos y sistemas es única.

Conocer la evolución de los pacientes bajo tratamiento ayudaría a ubicar los órganos que mejor responden al tratamiento, reconocer aquellos cuya respuesta es parcial de modo que se fortalezca el plan ya establecido en nuestro país para mantener la salud, identificar complicaciones y referir oportunamente a las especialidades adecuadas, reduciendo la frecuencia de éstas, optimizando costos y mejorando la calidad de vida.

Planteamiento del Problema

La MPS I es una enfermedad crónica degenerativa que implica compromiso multiorgánico y de la imagen corporal, con un elevado gasto financiero en las instituciones a cargo de estos pacientes como lo es el IMSS.

La evaluación crítica sobre la evolución a largo plazo de los afectados es difícil, ya que la mayoría de los pacientes corresponden a fenotipos atenuados y son pocos los casos, por lo que no es claro en la literatura, el efecto de la terapia en los diferentes fenotipos y tiempos de tratamiento.

La literatura actual tampoco es concluyente en cuanto a la modificación de la sintomatología y el tiempo en que la TRE muestra su efecto.

No hay publicaciones en población latina al respecto.





Objetivos

- Describir los hallazgos en diferentes órganos y sistemas en los pacientes con MPS IH en terapia de reemplazo enzimático y contrastarlos con lo observado en la literatura internacional.
- Conocer los principales motivos de hospitalización.

Hipótesis

El fenotipo y la comorbilidad en los pacientes con MPS1 en TRE es similar a lo reportado en la literatura.

Material y Métodos

Universo De Trabajo

El estudio se llevará a cabo en el servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Pacientes que tengan el diagnóstico de enfermedad de mucopolisacaridosis tipo 1 que cuenten con terapia de reemplazo enzimático

Diseño Del Estudio

- a. Cohorte, porque es un grupo de pacientes seguidos durante un periodo de tiempo.
- b. Por el control de la maniobra es un estudio observacional
- c. Porque la captación de la información será en expedientes, es retrospectivo.
- d. Analítico

Población Del Estudio

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con Mucopolisacaridosis tipo 1, tratados en el servicio de Medicina Interna Pediátrica, de la UMAE, Hospital General Gaudencio González Garza, del Centro Médico La Raza IMSS del 2007 al 2012.





Criterios De Selección

Inclusión

1. Certeza diagnóstica de Mucopolisacaridosis tipo I con ensayo enzimático en papel filtro.
2. Sexo masculino y femenino.
3. Edad desde recién nacidos a 16 años.
4. Estar en control regular de la enfermedad por parte del servicio de Medicina Interna Pediátrica del HG GGG CMR IMSS.
5. Recibir tratamiento sustitutivo de terapia enzimática con α -L-Iduronidasa, ajustada para peso.

Exclusión

1. Expediente clínico incompleto.

Tamaño De La Muestra

Por la baja frecuencia del padecimiento, se incluirá el 100% de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I que se encuentran en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático en el CMN la Raza.

Definición De Las Variables

Variable Independiente

Terapia de reemplazo enzimático con α -l-iduronidasa

Definición conceptual: Es la administración intravenosa semanal de iduronidasa recombinante humana

Definición operacional: Administración de laronidasa en una dosis de 100 unidades/kg/ semana por vía endovenosa (0,58 mg/kg/sem).

Escala de medición: Nominal

Indicador: Si/No.



VARIABLES DEPENDIENTES

Tabla 3: Consensado de Variables.

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala de Medición
Hidrocefalia	Presión intracraneal mayor a 29 cm de agua y/o perímetro cefálico a +2 DE para la edad.	Nominal	Presente / Ausente
Edema de Papila	Disco óptico brillante.	Nominal	Presente / Ausente
Opacidad Corneal	Pérdida de la transparencia de la córnea, con disminución de la agudeza visual.	Nominal	Presente / Ausente
Inestabilidad Atlanto-Axial	Incremento de la distancia entre el borde posterior del arco anterior del atlas y la cara anterior de la apófisis odontoides del axis mayor de 3,5-5 mm en una radiografía lateral de la columna cervical tomada en posición de flexión, posición neutra y posición de extensión o IRM.	Nominal	Presente / Ausente
Adenoidectomía	Escisión quirúrgica de adenoides por obstrucción de la vía aérea superior.	Nominal	Presente / Ausente
Hipoacusia	Reporte de hipoacusia por audiología.	Nominal	Presente / Ausente
Valvulopatía Cardíaca	Reporte de valvulopatía por ecocardiograma.	Nominal	Presente / Ausente
Trastornos del ritmo cardíaco	Alteración del automatismo, conductividad o excitabilidad de las células cardíacas en electrocardiograma.	Nominal	Presente / Ausente
Disostosis Múltiple	Datos radiográficos compatibles con enfermedad de depósito.	Nominal	Presente / Ausente
Talla Baja	Talla en cm a -2 DE por debajo de	Nominal	Presente /



	la media para la edad		Ausente
Compresión Medular	Datos por IRM de disminución de la luz del canal medular.	Nominal	Presente / Ausente
Cardiomegalia	Silüeta cardiaca aumentada de tamaño por telerradiografía de tórax.	Nominal	Presente / Ausente
Insuficiencia Cardíaca	Valores de FEVI menores del 60%	Nominal	Presente / Ausente
Hepatomegalia	Borde hepático palpable	Nominal	Presente / Ausente
Insuficiencia Hepática	Valores de Pruebas de Función Hepática Alteradas	Nominal	Presente / Ausente

Descripción General Del Estudio

Elaborar una hoja de recolección de datos y tomarlos de la exploración física, resultados de laboratorio y gabinete de los expedientes clínicos de pacientes que tengan el diagnóstico de enfermedad de mucopolisacaridosis tipo I que se encuentran en TRE en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE HG GGG CMR IMSS, hasta diciembre del 2012. Se analizará las características predominantes por órganos y sistemas y compararlas con la literatura internacional.

Análisis Estadístico

La información se procesará con Excel. Se utilizará estadística descriptiva con cálculo de frecuencia y porcentaje para las variables nominales y cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas.

Aspectos Éticos:

Por el tipo de estudio donde se revisarán y analizarán los expedientes, esto se apega a lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4o. publicado en el Diario Oficial de la Federación, el día 6 de abril de 1990.





El riesgo de la investigación de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud de Investigación: se están respetando los artículos 13, 14, 15 y 16, así como el artículo 17 en su inciso I clasificando la presente investigación con **sin riesgo** para los sujetos de estudio, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y la no se contraponen con lo establecido por la *Declaración de Helsinki* (1964) y sus modificaciones Tokio (1995), Venecia (1983) y Hong Kong (1989).

Recursos, Financiamiento Y Factibilidad

Recursos Humanos. Médico residente de la especialidad de Genética médica y Médico Investigador principal.

Recursos Materiales. Expedientes de los pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Mucopolisacaridosis tipo I en el servicio de medicina interna pediátrica, hojas, lapiceros, computadora, impresora.

Recursos Financieros: No se requieren.

Factibilidad

El estudio es factible ya que hay pacientes con diagnóstico de certeza para MPS I en el servicio de medicina interna pediátrica del Hospital Dr. Gaudencio González Garza. Los pacientes han sido valorados (según lo recomendado por las guías internacionales y la guía de práctica clínica del Consejo de Salubridad Nacional) y se encuentran atendidos por los servicios de pediatría, neurología, cardiología, oftalmología, otorrinolaringología, neumología y genética del hospital general “Gaudencio González Garza” del CMN La Raza. Igualmente se obtuvieron valoraciones de ortopedia de sus hospitales de adscripción.

Para la recolección y análisis de datos se cuenta con personal suficiente (Residente y médicos adscritos).





Cronograma

	Enero 2013	Febrero 2013	Marzo-Abril 2013	Mayo 2013	Junio 2013	Julio 2013
ELECCIÓN DE TEMA	■					
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	■	■				
REGISTRO Y AUTORIZACIÓN POR CLIEIS			■			
REVISION DE EXPEDIENTES				■		
CLASIFICACIÓN DE SUJETOS DE ESTUDIO				■	■	
ANALISIS PARA LA CLASIFICACION DE SUJETOS					■	
ANALISIS DE RESULTADOS					■	
ESCRITURA DE LA TESIS						■



Resultados

Fueron evaluados 5 pacientes con diagnóstico clínico y enzimático de Mucopolisacaridosis tipo I en terapia de reemplazo enzimático. Tres de los pacientes de sexo masculino y dos de sexo femenino con edades entre los 4 y 13 años, sin antecedentes de consanguinidad en los padres. Los pacientes 4 y 5 son hermanos diagnosticados al mismo tiempo.

Todos los pacientes fueron diagnosticados durante los primeros 5 años de vida mediante la actividad de alfa-L-Iduronidasa en leucocitos menor a 2.2 Umol/l/h. Según el fenotipo analizado, observamos que 4 pacientes corresponden a MPS I tipo Hurler o fenotipo severo y una (paciente 3) corresponde a fenotipo MPS I Hurler/Scheie o fenotipo atenuado. En 3 pacientes se inició terapia de reemplazo enzimático (TRE) antes de los 5 años de edad, en dos pacientes se inició poco después. El paciente 2 interrumpió en 4 ocasiones la TRE por fiebre y el paciente 3 en una ocasión por no acudir a la infusión. No se reportaron efectos adversos, excepto un evento de gastroenteritis en el paciente 1 durante los 30 minutos posteriores a la infusión (Tabla 4).

Tabla 4

Características Clínicas de los Pacientes con MPS I en TRE

Paciente	Sexo	Edad (Años)	Consanguinidad	Edad al Diagnóstico	Actividad de α -L-Iduronidasa*	Edad de inicio de la TRE	Tiempo de Tratamiento (Años)	Interrupciones
1	Masculino	13	Negativo	2	0.3	7	6	No
2	Masculino	9	Negativo	2	0.30	3	6	4 ocasiones
3	Femenino	8	Negativo	2	0.00	3	5	1 ocasión
4	Femenino	7	Negativo	5	0.00	6	1	No
5	Masculino	4	Negativo	2	0.00	3	1	No

*umol/l/h, rango normal 2.2 - 11.7

Dentro de los antecedentes perinatales (Tabla 5) se observa que todos los pacientes nacieron con talla, peso y Apgar dentro de parámetros normales.

Tabla 5: Antecedentes perinatales

Paciente	Antecedentes Perinatales		
	Peso Al Nacer	Talla Al Nacer	APGAR
1	3250 g	51 cm	Desconoce
2	4170	Desconoce	8/9
3	3200	52	8,9
4	2920	52	9/9
5	3100	52	8/9

Evolución de la Talla

Las curvas de crecimiento en los niños (Figura 2) muestran talla baja por debajo de 3.0 DE con una marcada diferencia entre el paciente 1 y 3, ya que el paciente 3 tiene un ritmo de crecimiento menor a 1 cm por año. En el caso de las niñas (Figura 3) la paciente 3 ha logrado mantener una talla dentro de percentilas normales siguiendo una curva estable de crecimiento durante toda su evolución. A pesar de que la paciente 4 presenta talla baja persistente, sigue una curva de crecimiento continua.

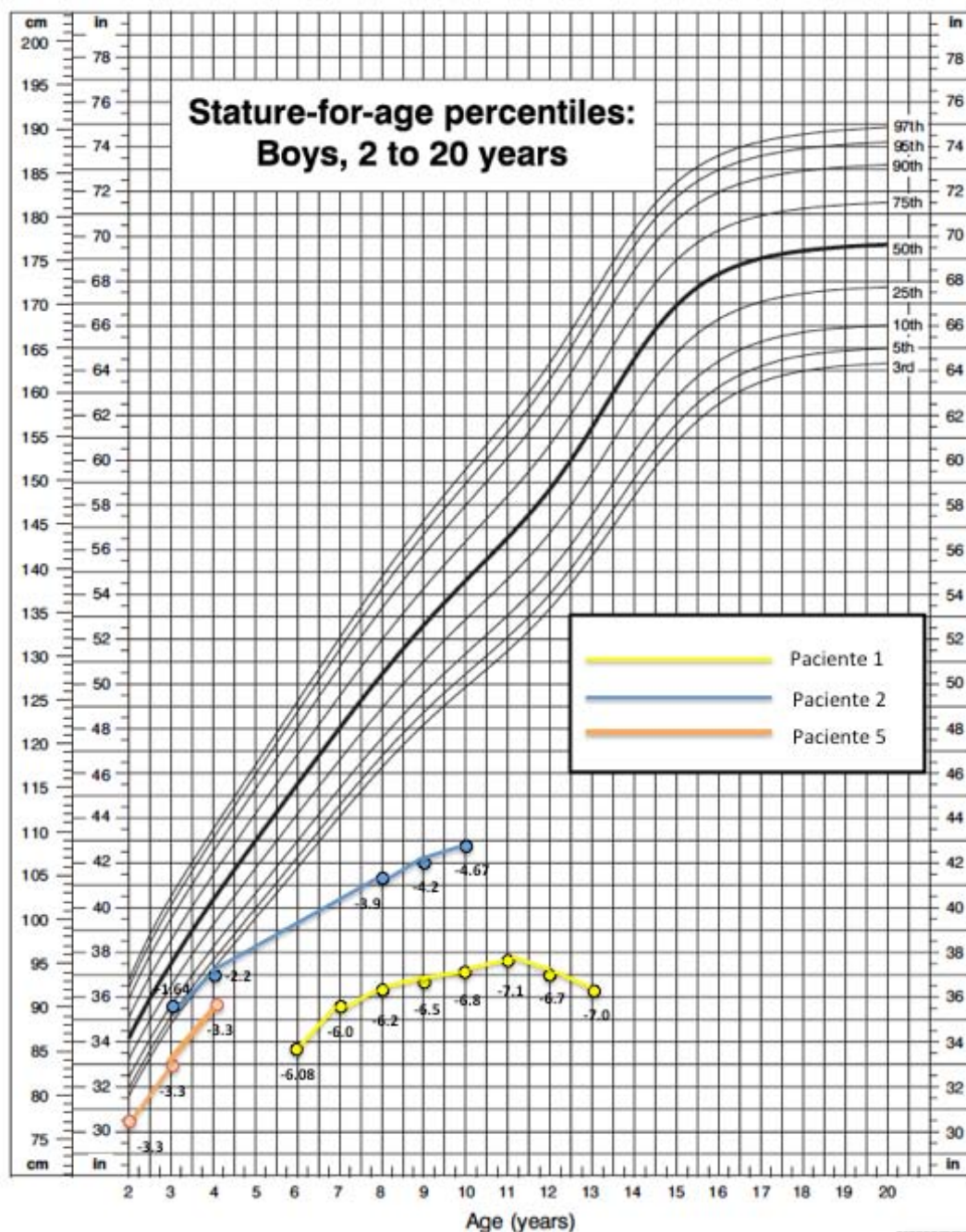


Figura 2: Gráfica percentilar talla para la edad en varones

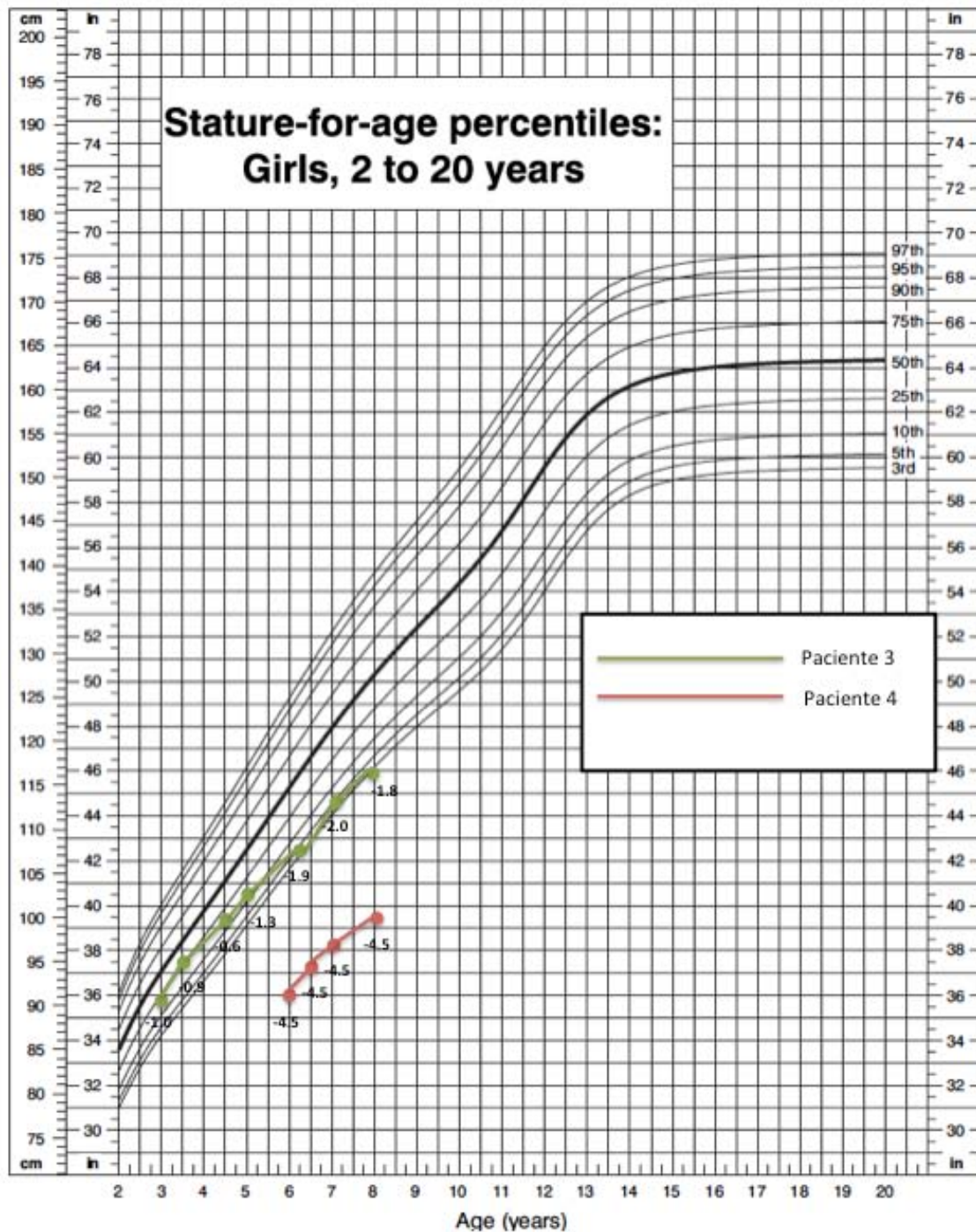


Figura 3: Gráfica percentilar talla para la edad en mujeres

Evolución del Fenotipo Óseo

En todos los pacientes el curso clínico es el descrito en la literatura, con presencia de disostosis múltiple en todos los huesos.

Los cambios más graves se observaron en los pacientes 1 y 2. Conforme ha aumentado la edad (Figura 4 y 5) hay mayor afección en columna y costillas, además de deformidad en tibia por ensanchamiento de la parte proximal de la diáfisis. El paciente 1 presenta dolicocefalia con engrosamiento de huesos de cráneo.

En el caso de la paciente 3 (Figura 6) observamos que el grado de disostosis no avanzó de manera considerable.

El fenotipo de los pacientes 4 y 5 (Figura 7) muestran diferencias importantes. La paciente 4 presenta disostosis múltiple esperada para la edad a diferencia del paciente 5 que tiene una disostosis múltiple más severa a pesar de ser menor que su hermana.

Las placas más representativas de los pacientes se muestran a continuación.

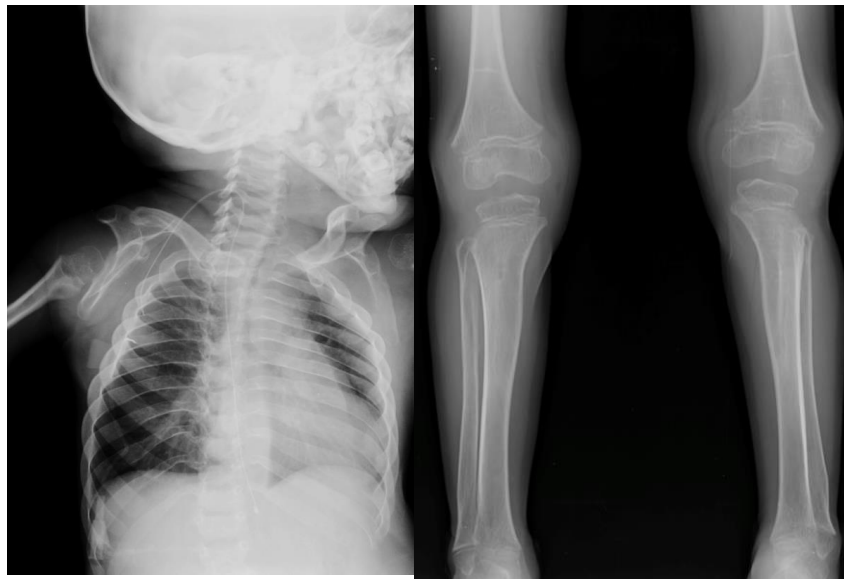


Figura 4: Placas de rayos x del paciente 1. 2009: Tórax y columna (izquierda): Se observa disostosis múltiple en todos los huesos, con una mayor afección en columna, con datos de platispondilia, xifosis, escoliosis y costillas gruesas en forma de “remo”. 2012: Placa de rodillas, tibia y fíbula (derecha): con datos de disostosis múltiple, líneas de detención de crecimiento, corteza ósea irregular.

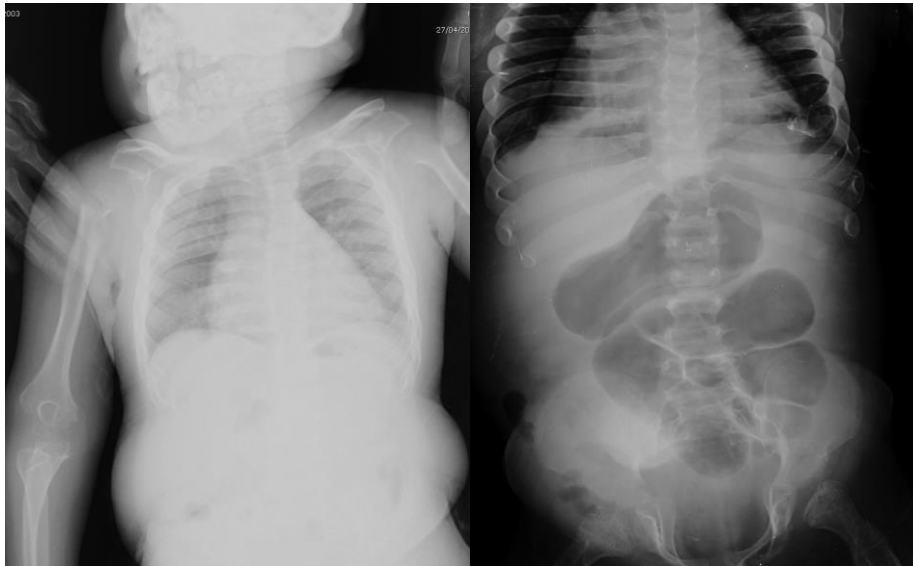


Figura 5: Placas de rayos x del paciente 2. 2009: Placa de tronco Superior (izquierda); columna con platyspondilia, costillas gruesas. Huesos largos con metáfisis y corteza ósea ligeramente irregulares. 2012: Tórax óseo y columna dorsolumbar (derecha); platyspondilia severa, costillas anchas y disostosis múltiple generalizada.

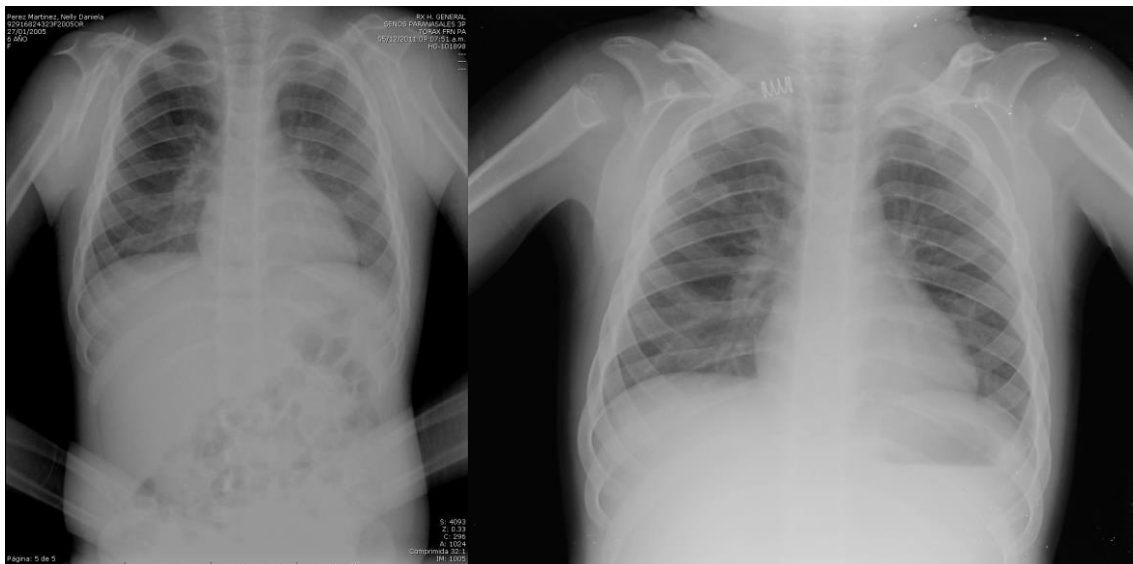


Figura 6 Placas de rayos x del paciente 3. 2009: Placa de rayos x comparativa de manos (izquierda) se aprecia mano en garra, metáfisis anchas, corteza ósea irregular. 2012: Tele de Tórax (derecha), disostosis múltiple, costillas levemente anchas, columna con cuerpos vertebrales irregulares.



Figura 7. 2012: Comparativa de fémur, rodillas y tibias del paciente 4 (izquierda) con líneas de detención de crecimiento, metáfisis irregulares y corteza ósea irregular. 2012: Columna total del paciente 5 (derecha) con disostosis múltiple severa, escoliosis y platiespondilia, costillas anchas, metáfisis anchas e irregulares.

Fenotipo Neurológico

Existe retraso en el desarrollo psicomotor y mental en todos los pacientes, siendo mayor en los pacientes 1 y 2 debido a su incapacidad para la marcha, el lenguaje y su dependencia total para la movilización y alimentación (Tabla 6). En la exploración neurológica, encontramos disminución en los reflejos osteotendinosos de manera generalizada, sin embargo son poco valorables por la presencia de rigidez articular. Los reflejos pupilares son poco valorables en los pacientes 1, 2 y 3 debido a la presencia de opacidad corneal, en los pacientes 4 y 5 son normales. Ningún paciente cuenta con datos clínicos de neuropatía periférica.

Tabla 5: Desarrollo psicomotor en los pacientes con MPS I

Paciente	Desarrollo Psicomotor (Edad de Inicio)					
	Sostén Cefálico	Sedestación	Marcha	Control de Esfínteres	Bisílabos	Frases
1	8 meses	18 meses	2 años	No	No	No
2	5 meses	7 meses	No Camina	No	9 meses	No
3	3 meses	6 meses	9 meses	15 meses	2 años 3 meses	Frases Simples
4	3 meses	9 meses	2 años	4 años	1 año 6 meses	Frases Simples
5	5 meses	7 meses	18 meses	3 años	2 años	Frases Simples

Disponemos de imágenes de resonancia magnética de cráneo (IRMc) de 4 pacientes en los cuales observamos que todos presentan cambios con respecto a lo normal.

El paciente 1 tiene un fenotipo severo ya que presenta macrocefalia, desmielinización, quiste aracnoideo bitemporal, silla turca vacía por aracnoidocele, probable platibasia así como estrechamiento del canal medular en articulación craneocervical por probable subluxación, atrofia córtico subcortical generalizada y ventriculomegalia, en la segunda IRMc se observan los mismos cambios pero más acentuados.

El paciente 2 tiene una IRMc del 2006 en donde se observa atrofia cortical y retraso en la mielinización. En él no se han realizado nuevos estudios de cráneo.

La paciente 3 cuenta con una IRMc de cráneo del 2008 en donde se aprecia mielinización limitada de la corona radiada y de la sustancia blanca subcortical, aumento de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T2. En el 2012 se realizó una nueva IRMc en la cual se observa atrofia cortico-subcortical, quiste aracnoideo bitemporal Galassi I, desmielinización de sustancia blanca con predominio en centros semiovais y lobular. A nivel de C1-C2 se presenta engrosamiento meníngeo.

Los pacientes 4 y 5 presentan retraso en la mielinización principalmente a nivel occipital, resto de las estructuras encefálicas normales.

Las imágenes más representativas se muestran en la Figura 8.

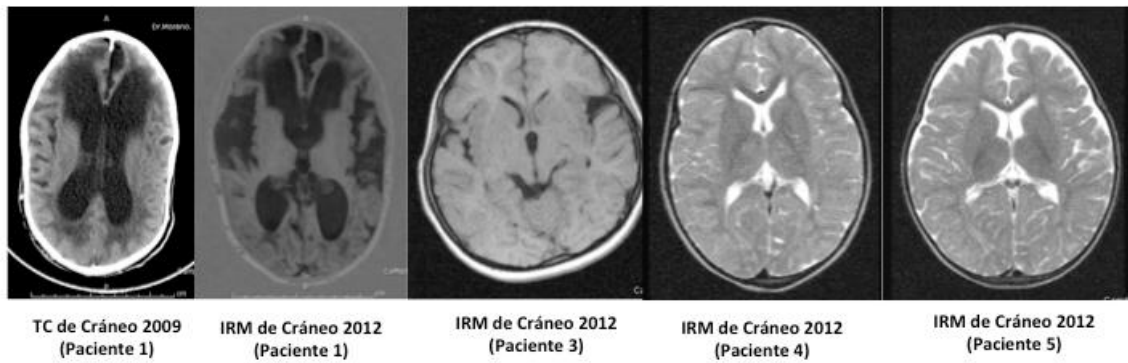


Figura 8: Imagen de resonancia magnética de los pacientes con MPS I en TRE

Evolución del Fenotipo Audiológico

Todos los pacientes mostraron hipoacusia bilateral, predominantemente el grado severo, el cual se presentaba desde antes del inicio de la TRE y no muestran cambios durante la misma. Sin embargo, el desarrollo del lenguaje es diferente en cada paciente, en la Tabla 7 se resumen las características del lenguaje y el diagnóstico audiológico.

Tabla 7: Fenotipo Audiológico y Capacidad de Lenguaje

Paciente	Edad (en años)	Tipo de Hipoacusia	Lenguaje
1	11	Hipoacusia bilateral profunda neurosensorial	No Habla
2	3	Hipoacusia Moderada a Severa Bilateral Neurosensorial	Bisílabos
3	3	Hipoacusia neurosensorial superficial unilateral izquierda.	Frasas Simples
	4	Hipoacusia neurosensorial superficial izquierda por PEA.	
4	5	Hipoacusia neurosensorial severa izquierda y profunda derecha.	Frasas Simples
5	2	Hipoacusia neurosensorial severa bilateral.	Frasas Simples

Fenotipo Cardiovascular

Todos los pacientes han llevado un seguimiento cardiovascular continuo a lo largo del tiempo de su TRE. Como podemos observar en la Tabla 8 el paciente 1 comenzó TRE con cardiomiopatía dilatada e insuficiencia tricuspídea leve; a lo largo de 6 años de TRE desarrolló insuficiencia mitral severa, insuficiencia tricuspídea y la dilatación cardíaca es de mayor tamaño. El paciente 2 comenzó TRE con cardiomiopatía dilatada y sin datos de valvulopatía. A lo largo de 5 años de TRE desarrolló insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea moderada y la dilatación cardíaca aumentó. La paciente 3 inició TRE con insuficiencia mitral moderada, la cual a lo largo de 5 años de TRE evolucionó a severa e insuficiencia cardíaca. Los pacientes 4 y 5 tienen valoraciones cardiovasculares normales al iniciar TRE.

Tabla 8: Cambios Ecocardiográficos en los pacientes con MPS I en TRE.

Paciente	Edad (años)	Pico de Gradiente Transvalvular			Insuficiencia (Severidad)			Aurícula Izquierda	DDVI	FEVI (%)	PSAP (mmHg)	Septum (mm)	Otros
		Mitral	Aórtico	Tricúspide	Mitral	Aórtico	Tricúspide						
1	5	0	0	25	N	N	Leve	19	21	73	33	7	Ninguno
	6	0	0	0	N	N	N	Sin Dato	Sin Dato	80	70	7	Ninguno
	7	0	0	30	N	N	Leve	31	24	73	40	8	Cardiomiopatía Dilatada
	8	0	0	0	N	N	N	Sin Dato	33	72	40	7	Cardiomiopatía Dilatada
	9	0	0	60	N	N	Moderada	Sin Dato	31	74	74	13	Cardiomiopatía Dilatada
	10	0	0	65	N	N	Moderada	Sin Dato	36	75	75	7	Cardiomiopatía Dilatada
	11	82	0	30	Severa	N	Leve	17	Sin Dato	78	30	7	Cardiomiopatía Dilatada
2	1	0	0	0	N	N	N	18	32.9	63	40	7	Cardiomiopatía Dilatada
	4	0	0	0	N	N	N	Sin Dato	Sin Dato	63	40	6	Cardiomiopatía Dilatada
	7	0	0	0	N	N	N	16.8	31	79	74	13	Cardiomiopatía Dilatada
	8	0	0		N	N	Moderada	Sin Dato	36	70	75	7	Cardiomiopatía Dilatada
	9	30	4	39	Leve	N	Moderada	17	47	75	55	9	Cardiomiopatía Dilatada
3	2	78	0	0	Moderada	N	N	20	31	83	30	10	Ninguno
	6	85	0	0	Severa	N	N	17	31	70	30	8	Ninguno
	7	110	0	0	Severa	N	N	17	27	60	30	8	Ninguno
4	5	0	0	0	N	N	N	13	35	73	12	4	Ninguno
5	2	0	0	0	N	N	N	11	29	82	12	5	Ninguno

DDVI: Diámetro diastólico Ventrículo Izquierdo, FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, PSAP: Presión sistólica de la Arteria Pulmonar, N: Normal.

En la figura 9 se muestran los ecocardiogramas de los pacientes 1 y 3, donde se puede apreciar la valvulopatía por depósito al observarse válvulas engrosadas e irregulares, generando insuficiencia valvular severa.

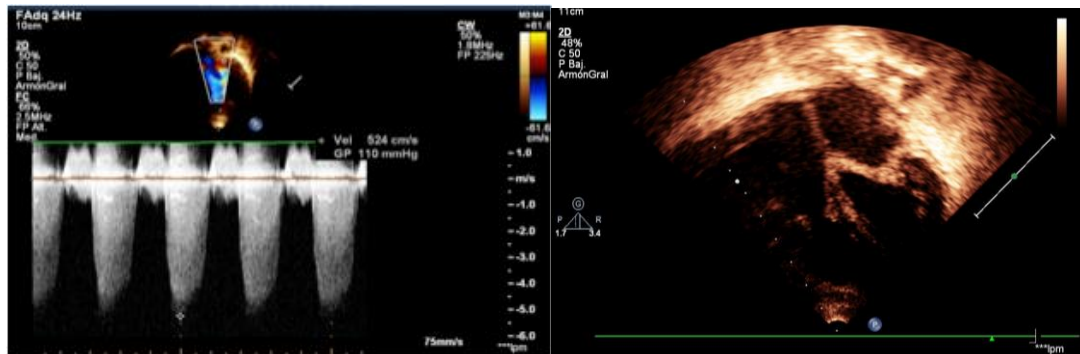


Figura 9: Ecocardiograma del paciente 1 (Derecha), corte transversal de 4 cámaras. Ecocardiograma del paciente 3 (Izquierda), determinación del pico de gradiente transvalvular mitral.

Fenotipo Respiratorio

Las hospitalizaciones por neumonía son menos frecuentes (Tabla 9), sin embargo persisten las infecciones de vías respiratorias altas (IVRA) requiriendo administración de antibióticos casi de manera permanente. El paciente 1 es el único paciente con amigdalectomía que se ha visto beneficiado con una menor frecuencia de IVRA, sin embargo el paciente tiene diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva del sueño severa que requiere uso de ventilador a presión positiva externo (BiPAP).

Tabla 9: Fenotipo Respiratorio

Paciente	Eventos de Neumonía	Hospitalizaciones Antes de la TRE	Hospitalizaciones durante la TRE	Frecuencia de eventos IVRA/mes	Amigdalectomía	SAOS	Uso de BiPAP
1	3	3	3	<1	Si	Si	Si
2	2	1	2	2	No	No	Si
3	0	2	0	2	No	No	No
4	0	1	0	2	No	No	No
5	0	0	0	2	No	No	No

*TRE: Terapia de Reemplazo Enzimático, IVRA: Infección de vías respiratorias altas, SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño, BiPAP: Ventilador a presión positiva.



Fenotipo Oftalmológico

Todos los pacientes presentan opacidad corneal y tienen afectada la agudeza visual en mayor o menor grado. Los pacientes 1 y 2 tienen mayor compromiso. La paciente 3 tiene una mejor agudeza visual que el resto, pero ha ido disminuyendo. Los pacientes 4 y 5 son los menos afectados. En la Tabla 10 se resumen las valoraciones oftalmológicas de los pacientes por año.

Tabla 10: Fenotipo Oftalmológico

Paciente	Edad (años)	Agudeza Visual	Opacidad Corneal	Edema de Papila
1	6	Observa siluetas	Si	No
	11	Observa siluetas	Si	No
2	4	Sigue objetos	Si	No
	6	AO 20/470	Si	No
	8	20/1400	Si	No
3	3	OD: 20/200, OI: 20/70	Si	No
	4	OD: 20/100, OI: 20/20	Si	No
	6	AO 20/50	Si	No
4	5	20/63	Si	No
5	2	Poco cooperador	No	No

Fenotipo Hepático

Todos los pacientes desarrollaron hepatomegalia, sin embargo es importante remarcar que el borde hepático la paciente 3 ya no es palpable por debajo del borde costal. El resto de los pacientes se mantienen sin cambios. Ninguno de los pacientes muestra datos bioquímicos de insuficiencia hepática. Actualmente ninguno de los pacientes presenta esplenomegalia.





Discusión

Los pacientes con MPS I en TRE presentan una evolución clínica similar en varios órganos y sistemas comparados con la literatura internacional, como es la evolución de la talla, el fenotipo óseo, neurológico y respiratorio. Sin embargo existen discrepancias en el fenotipo cardiovascular, oftalmológico y hepático.

La talla y el fenotipo óseo van de la mano con lo reportado. Los pacientes con MPS IH tienen un avance lento del cuadro clínico. Como es de esperarse la talla es muy baja para la edad aunque se observa un incremento constante de pocos centímetros por año en 4 pacientes y sólo uno de ellos mostró detención del crecimiento, cuando la talla alcanzó 100 cm a los 10 años.

Ya es conocido que la TRE no tiene efecto en el fenotipo de SNC, incluido el audiológico, por lo que es igual a aquellos pacientes sin tratamiento. Todos los pacientes tienen un desarrollo neurológico anormal con retraso mental de moderado a profundo, además de hipoacusia neurosensorial en diversos grados. En la IRMc se observaron alteraciones ya descritas como desmielinización, disminución en el grosor de la corteza cerebral con ventriculomegalia. No obstante, la presencia de quistes encefálicos es un hallazgo no informado en la literatura, dato que está presente en dos de cinco pacientes, lo cual llama la atención pues no existe una explicación fisiopatológica propuesta. Este hallazgo podría no estar relacionado con el padecimiento, por lo que antes de establecer una asociación es conveniente aumentar el número de casos observados a cinco años.^{13,14,15,29}

El fenotipo respiratorio concuerda con la literatura internacional ya que mejora notoriamente en los pacientes con TRE, lo cual se ve corroborado en nuestros pacientes al tener

Observamos que hubo una menor frecuencia de ingresos hospitalarios por neumonía en respuesta a TRE como sucede en otros pacientes afectados. Por lo general estos requieren de ventilación positiva externa y se esperaría que todos los niños estudiados necesitaran de este apoyo, sin embargo en sólo dos casos hubo necesidad de utilizar BiPAP. Igualmente sería esperado que la mayoría de los pacientes presentaran SAOS, situación que sólo ocurrió en un paciente.¹³ Sólo un caso cuenta con pletismografía el cual presenta patrón obstructivo respiratorio.





El cuadro clínico cardiovascular sigue su curso a pesar de la TRE. Los tres pacientes con más de 5 años de TRE desarrollaron valvulopatía y dos de ellos presentan cardiomiopatía dilatada que ha ido aumentando. Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con MPS IH sin TRE, siendo la enfermedad valvular y disfunción ventricular las principales complicaciones. Existen reportes que mencionan regresión de la cardiomegalia y ausencia de valvulopatías²⁶ pero algunos de esos pacientes tienen fenotipos atenuados.²⁵ Otros reportes son más conservadores acerca del efecto de la TRE en la evolución cardiovascular^{15, 28} pues proponen que el efecto de la TRE es mínimo pero no insignificante en el sistema cardiovascular, que explicarían el por qué del deterioro de los datos ecocardiográficos. A pesar que la TRE se administró en tiempo y forma, el fenotipo cardiovascular empeoró durante el seguimiento, sin embargo los pacientes se conservan asintomáticos.

Las características oftalmológicas en tres de los pacientes no son congruentes con lo reportado en la literatura internacional que describe mejoría en el fenotipo clínico^{22,23} y en este estudio se observa que la opacidad corneal continúa agravándose a pesar de la TRE. No obstante, es importante remarcar que no se reporta presencia de edema de papila, lo cual es una complicación común en los pacientes, con o sin TRE. Con los pacientes 4 y 5 tienen poco tiempo de terapia y son jóvenes por lo que se decidió no contrastar los hallazgos obtenidos.

De igual manera el fenotipo hepático no corresponde con otros reportes porque la mayoría de niños continuaron con borde hepático a 4 cm del borde costal. Las observaciones en todos los grupos de pacientes confirman la regresión completa de la hepatomegalia en el 100% de los casos tratados, independientemente del subtipo clínico del padecimiento. Este resultado solo se obtuvo en la paciente con MPS I H/S.

Existe un reporte de seguimiento en Monterrey, México²¹ el cual informa de tres pacientes con MPS I en TRE. Los resultados son similares a los encontrados en este trabajo respecto a la evolución que se observó en corazón, la opacidad corneal y el retraso mental a pesar de tres años de tratamiento. La posible explicación acerca de la discrepancia entre la información internacional y la nacional de la que disponemos, puede deberse a un sesgo de selección de la muestra en los estudios





de otros países, que por incluir a pacientes con fenotipo atenuado pueden observar mejores resultados con el tratamiento.

El presente estudio mostró en forma indirecta que el seguimiento de los pacientes en TRE del hospital cumple la mayoría de las recomendaciones de las guías clínicas internacionales⁵ y nacionales.²⁰ Sin embargo, será motivo de otro trabajo el evaluar su pertinencia y cumplimiento.

Los niños con este padecimiento requieren de una hospitalización anual por un periodo corto de tiempo para poder ofrecerles una evaluación integral y multidisciplinaria. Nuestro sistema de salud carece de una estructura accesible que permita realizar de manera eficiente los estudios de seguimiento en corto tiempo y en el mismo lugar. Esto aunado con la dificultad para cooperar de los pacientes y la fatiga de los padres, propicia la falta de apego a la vigilancia de la salud. Las esferas menos atendidas fueron la audiológica, neurológica y psicológica, lo que impidió analizar la evolución en el tiempo por falta de datos suficientes.

Los pacientes con MPS IH con la historia natural de la enfermedad fallecen a los 7 años. Aquellos que han iniciado tratamiento de manera oportuna (antes de los 5 años) han vivido hasta los 15 años sin interrumpir la terapia. Todos los pacientes de este estudio aún no han rebasado esta edad y continúan en tratamiento.³⁰

Conclusiones

1. Los pacientes con TRE muestran un avance lento de las complicaciones neurológicas, oftalmológicas, cardiovasculares y óseas.
2. Las hospitalizaciones por complicaciones respiratorias disminuyeron desde el primer año de TRE.
3. El quiste aracnoideo observado en dos de los pacientes no está reportado como parte del cuadro clínico del padecimiento.
4. La disminución de la hepatomegalia solo se observó en la paciente con fenotipo atenuado, en el resto de los pacientes hubo poca respuesta.





Bibliografía

1. Valle, Beaudet, Vogelstein, et al. Scriver's The online metabolic & molecular bases of inherited disease. 2010. McGraw Hill. Chapter 136.
2. Nelson DL, Cox MM. Leningher principles of biochemistry. 5th edition. 2009. p. 253
3. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sánchez L, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in latin america as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:1029-1037.
4. Muenzer J, Wraith J, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19.
5. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I registry. *Eur J Pediatr* 2012; on line.
6. Matte U, Yogalingam G, Brooks D, et al. Identification and characterization of 13 new mutations in mucopolysaccharidosis type I patients. *Mol Genet Metab* 2003; 78: 37-43.
7. Bertola F, Filocamo M, Cassati G, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 european patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel alpha-L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mut* 2011; 32: E2189-E2210.
8. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis* 2012; 27:121-129.
9. Saftig P, Klumperman J. Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function. *Nature Rev. Mol. Cell Biol* 2009; 10:623-635.
10. Tomatsu S, Montañó A, Oguma T, et al. Dermatan sulfate and heparán sulfate as a biomarker for mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:141-150.
11. Desnik RJ, Schuchman EH. Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders. *Nature Rev Genet* 2002; 3:954-966.
12. Wraith E, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a





- multinational study of recombinant human alpha-l-Iduronidase. *Pediatrics* 2007;120:e37.
13. Edmond J, Beck M, Lane R. Enzyme replacement therapy in patients who have Mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-l-iduronidasa (laronidasa). *Pediatrics* 2007; 120:e37
 14. Coppa GV, Buzzega D, Zampini FM, et al. Effect of 6 years of enzyme replacement therapy on plasma and urine glycosaminoglycans in attenuated MPS I patients. *Glycobiology* 2010; 20(10):1259-1273.
 15. Gabrielli O, Clarke L, Bruni S, et al. Enzyme replacement therapy in a 5 month old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5 year follow-up. *Pediatrics* 2010; 125:e183
 16. Anbu AT, Mercer J, Wraith JE. Effect of discontinuing of laronidase in a patient with mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 230–231.
 17. Yano S, Moseley K, Pavlova Z. Postmortem studies on a patients with Mucopolysaccharidosis type I: histopathological findings after one year of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2009; Short Report #158
 18. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, et al. Mucopolysaccharidosis I under enzyme replacement therapy with laronidase – A mortality case with autopsy report. *J. Inherit. Metab. Dis* 2005; 28:1146–1148.
 19. Thomas JA, Jacobs S, Kierstein J, et al. Outcome after three years of laronidase enzyme replacement therapy in a patient with Hurler syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29:762.
 20. Guía de práctica clínica. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-338.10.
 21. Sánchez LM, Del Ángel E, Domínguez LA. Mucopolisacaridosis I, manejo y vigilancia de tres casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50(2):197-201.
 22. Cáceres-Marzal C, García-Reymundo M, Solana J, et al. Decreased corneal opacity and improved visión in a patient with mucopolysaccharidosis I (Hurler-Scheie) treated with enzyme replacement therapy. *Am J* 2008; 146A:1768-1770.





23. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, et al. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(10):1353-1356.
24. Braunlin E, Harmatz P, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with Mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:1183-1197.
25. Harada H, Uchiwa H, Nakamura M, et al. Laronidase replacement therapy improves myocardial function in Mucopolysaccharidosis I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 103:215-219.
26. Hirth A, Berg A, Greve G. Successful treatment of severe heart failure in an infant with Hurler Syndrome. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:820.
27. Tyłki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, et al. Efficacy of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:151–157.
28. Brands MMMG, Frohn-Mulder IM, Hagemans MLC, et al. Mucopolysaccharidosis: Cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:227–234
29. Wang RY, Cambray-Forker EJ, Ohanian K, et al. Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patients with MPS I and II. *Mol Genet Metab* 2009; 98:406–411.
30. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie síndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* 2008, 3:24.





Anexo 1: Hoja de Captura de Datos para Pacientes con MPS IH

Tabla 3: Seguimiento Específico para Niños con MPS IH

Nombre: _____ NSS _____
 Edad _____ Año de Diagnóstico _____
 Año de Inicio de Terapia de Reemplazo Enzimático _____

IRM Cráneo					
¿Datos de Hidrocefalia?	Si / No				
Otros datos fenotípicos					
Perímetro Cefálico					
Rx Columna Cervical					
Inestabilidad Atlanto-Axial	Si / No				
Potenciales Somatosensoriales					
Sólo en caso de sospecha clínica de compresión medular o inestabilidad	Si / No				
Electromiografía					
Sólo en caso de sospecha clínica					
Valoración Otorrinolaringológica					
Adenectomía	Si / No				
SAOS	Si / No				
Valoración por Audiología					
Hipoacusia	Si / No				
Valoración Oftalmológica					
Opacidad Corneal	Si / No				
Edema de Papila	Si / No				
Valoración Cardiológica					
Año					
Telerradiografía de Tórax					
Electrocardiograma					
Ecocardiograma					
Gradiente Transvalvular (mmHg)					
Mitral					
Aórtico					
Tricúspide					
Insuficiencia (Severidad)					
Aurícula Izquierda (mm)					
DDVI					
FEVI (%)					
PSAP (mmHg)					
Septo IV (mm)					
Otros Hallazgos					
Valvulopatía	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Cardiomegalia	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Insuficiencia Cardíaca	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Valoración Ortopédica					
Columna					
Huesos Largos					
Manos y Pies					
Cadera					
Terapia Física					
Disostosis Múltiple	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Gastroenterología					
Hepatomegalia	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No	Si / No
Complicaciones de la Terapia de Reemplazo Enzimático					
Hospitalizaciones y Valoraciones					
Otros Estudios					





Continuación Anexo 1

Antecedentes Familiares	
Consanguinidad	
Gesta	
Peso	
Talla	
APGAR	
Desarrollo psicomotor	
Sostén Cefálico	
Sedestación	
Marcha	
No Habla	

