



Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I

RESUMEN

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es la enfermedad de almacenamiento lisosomal prototipo. Se distingue por la deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa, que resulta en la acumulación de glucosaminoglucanos en diferentes tejidos y órganos, con severidad variable y tres síndromes clínicos de acuerdo con la gravedad. Comunicamos el caso de un paciente de 19 años de edad con diagnóstico confirmado de MPS I y tratamiento enzimático con respuesta clínica favorable. El objetivo de este reporte es describir el cuadro clínico, la evolución y el tratamiento de la MPS I, así como el papel del médico internista en el seguimiento de la enfermedad y el tratamiento de las complicaciones.

Palabras clave: mucopolisacaridosis, síndrome de Hurler-Scheie, terapia de reemplazo enzimático.

Luis F Pineda-Galindo
Leslie Moranchel-García

Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, Servicio de Medicina Interna, Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Mucopolysaccharidosis type I: Hurler-Scheie syndrome

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is the prototype lysosomal storage disease. It is characterized by a deficiency of the enzyme α -L-iduronidase, resulting in the accumulation of glycosaminoglycans in different tissues and organs with varying severity and three clinical presentations according to severity. We report the case of a 19-year-old male patient with a confirmed diagnosis of MPS I and enzymatic treatment with a favorable clinical response. The objective of this report is to describe the clinical picture, course and treatment of MPS I, and the role of the internist in disease monitoring and management of complications.

Key words: mucopolysaccharidosis, Hurler-Scheie syndrome, enzyme replacement therapy.

Recibido: 7 de marzo 2014

Aceptado: 10 de septiembre 2014

Correspondencia: Dr. Luis Francisco Pineda Galindo
Departamento de Medicina Interna piso 7
UMAE-Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret
Centro Médico Nacional La Raza
Seris y Zaachila s/n
02990 México, DF
luigi_doc@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Pineda-Galindo LF, Moranchel-García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. Med Int Méx 2015;31:99-105.

ANTECEDENTES

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva dentro del grupo de errores innatos del metabolismo con depósito lisosomal. Su incidencia global es de 0.99-1.99 por cada 100,000 nacidos vivos y 20% de los casos de mucopolisacaridosis tipo I tienen la forma atenuada. La enfermedad muestra una acumulación de sustratos de glucosaminoglucanos: dermatán y heparán sulfato; secundaria a la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, lo que conlleva a disfunción multiorgánica, progresiva, debilitante y fatal. Cada tipo de glucosaminoglucano tiene órganos de depósito principales: el heparán sulfato produce síntomas predominantemente neurológicos y el dermatán sulfato produce miocardiopatía y valvulopatía. Se definen tres manifestaciones clínicas que varían según la intensidad de los síntomas y su edad de aparición: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve).

El caso clínico que comunicamos corresponde a la variedad Hurler-Scheie, que se distingue por infecciones recurrentes de las vías respiratorias y del oído, hernia umbilical, hernia inguinal, facies dismórfica, macrocefalia, macroglosia, opacidad corneal, retraso del desarrollo, hipoacusia, deformidades esqueléticas, rigidez articular y defectos cardíacos, entre otros.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años de edad, producto de un embarazo normoevolutivo de 38 semanas de gestación, interrumpido por cesárea. Al nacer tuvo taquipnea transitoria del recién nacido; durante los primeros meses de vida tuvo un desarrollo motriz inadecuado, facies toscas y malformaciones óseas en la columna vertebral, con infecciones respiratorias de repetición que motivaron su estudio metabólico por el departamento de Genética; a los ocho

meses de edad se estableció el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) con actividad enzimática disminuida de alfa-L-iduronidasa de 0.3 $\mu\text{mol/L/h}$ (2.2-11.7).

Cursó con desarrollo físico lento con retraso psicomotor, limitación en arcos de movimiento de las extremidades, piel y cabello gruesos, con deformidad torácica, lo que condicionó restricción ventilatoria e infecciones de repetición. A los dos años de edad se realizó amigdalectomía y adenoidectomía. Tuvo hernia inguinal bilateral y umbilical que requirió plastia quirúrgica a diferentes edades. A los cuatro años de edad se estableció neumopatía crónica con patrón mixto severo con reducción de la capacidad respiratoria en más de 50%, que se trató con oxígeno suplementario y CPAP nocturno. Secundario a la displasia esquelética, requirió fijación de la columna lumbar a los 7 años y a los 15 años, fijación cervical con barra de titanio. Se diagnosticó síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño a los 14 años e hipertensión pulmonar con PSAP 50 mmHg, en tratamiento con ARAI y diurético.

Exploración física

Presión arterial: 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca: 68 lpm, frecuencia respiratoria: 17 rpm, peso: 91 kg, talla: 1.47 m. Talla baja, actitud en flexión al estar de pie, facies dismórfica, FMS íntegras con abstracción, cálculo y memoria sin alteraciones, con aceptable desempeño escolar y relaciones personales adecuadas. Escafocefalo, pelo y cejas gruesos, prominencia frontal, cuello corto con imposibilidad para la flexión-extensión, aplanamiento del puente nasal, prognatismo, macroglosia y cavidad oral reducida. Con pectus excavatum, escoliosis y placas a nivel lumbar y cervical. Limitación al movimiento de las articulaciones interfalángicas, hipotrofia muscular distal, fuerza 4/5 en todas las extremidades y reflejos conservados (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Fenotipo típico de mucopolisacaridosis tipo I. Síndrome de Hurler-Scheie: **A.** Rasgos faciales engrosados (fascies hurleriana), escafocefalia, prominencia frontal, pelo y cejas gruesos, puente nasal bajo y cara ancha por engrosamiento de los huesos faciales. **B.** Displasia esquelética, cifosis dorsolumbar. **C.** Cuello corto con hipoplasia de odontoides, costillas horizontalizadas; clavículas pequeñas y engrosadas y escápulas elevadas. Huesos ilíacos pequeños y coxa valga. **D.** Falanges pequeñas, metacarpianos cortos, huesos de carpo irregulares y dedos en gatillo con limitación de la movilidad articular.

Estudios de laboratorio y gabinete

- Determinación en orina: alfacetoácidos (-), aminoácidos azufrados (-), tirosiluria (-), melinuria (-), CTAB +++, toluidina +++++, cromatografía de aminoácidos en orina (normal), ácido urónico 217 $\mu\text{g}/\text{mg}$ (normal: 35 $\mu\text{g}/\text{mg}$). Alfa-L-iduronidasa 0.3 $\mu\text{mol}/\text{L}/\text{h}$ (normal: 2.2-11.7).
- La hematimetría, la bioquímica sanguínea, los estudios de función renal y el perfil tiroideo fueron normales.
- Espirometría: patrón mixto de grado muy severo.

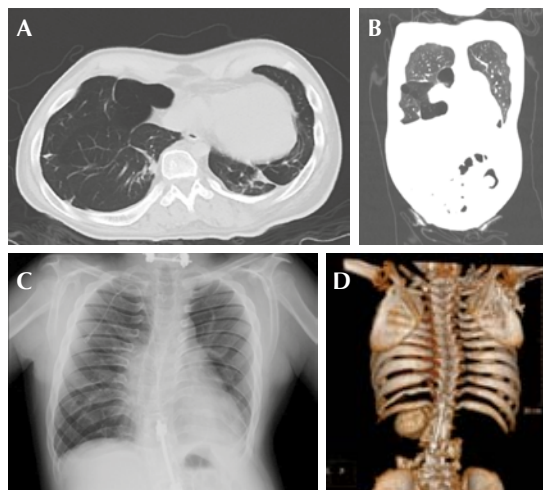


Figura 2. **A.** Patrón en vidrio despulido. **B.** Pulmón derecho con bulas. **C.** Costillas horizontalizadas y escoliosis toracolumbar. **D.** Compresión de L3 y barra de titanio para fijación.

- Ecocardiograma transtorácico: insuficiencia tricuspídea y mitral leve con datos de hipertensión pulmonar moderada con PSAP de 50 mmHg, FEV1 75%.
- Tomografía computada: senos paranasales: rinitis crónica, hipertrofia de cornetes y engrosamiento mucoso de las celdillas etmoidales. Cráneo: infarto lacunar en el tálamo derecho y la arteria cerebral media derecha irregular en segmento M1. Tórax: pulmón derecho con bulas en el lóbulo medio y patrón en vidrio despulido en parches. Abdomen: hepatoesplenomegalia infiltrativa, escoliosis toracolumbar derecha y fractura-compresión de L3.

Tuvo seguimiento por el servicio de Pediatría desde su nacimiento hasta la mayoría de edad, momento en que fue referido a nuestra clínica para estadificación de la enfermedad y tratamiento de las complicaciones. El paciente siempre ha mostrado funciones cognitivas normales.

El tratamiento de reemplazo enzimático se inició a los 12 años de edad con iduronidasa recombinante intravenosa a dosis de 0.58 mg/kg semanal (3,500 UI), con evolución favorable a la actualidad y estabilidad clínica.

Después de 18 meses de tratamiento se logró la reducción del daño miocárdico (hipertrofia miocárdica), de las lesiones cerebrales y de la hepatoesplenomegalia, con mejoría de la función respiratoria y menor frecuencia de cuadros infecciosos. En conjunto con un plan de medicina física y rehabilitación se ha alcanzado mejoría en los arcos de movimiento y mayor tolerancia a la actividad física con efecto positivo en su calidad de vida.

DISCUSIÓN

Los pacientes afectados con mucopolisacaridosis tipo I son incapaces de degradar glucosaminoglucanos (GAG); en este caso, sulfato de dermatán y sulfato de heparán.¹

Tradicionalmente se divide en tres síndromes, según la gravedad de los síntomas: síndrome de Hurler, de Hurler-Scheie y de Scheie, entre los que no hay diferencias bioquímicas identificadas y los hallazgos clínicos se solapan, por tanto, los individuos afectados se describen mejor como afectación severa o atenuada; distinción que además influye en las opciones terapéuticas.^{1,2}

Los primeros síntomas de las formas graves de mucopolisacaridosis tipo I inician a partir de los dos meses de edad y evolucionan progresivamente. En las manifestaciones leves o moderadas los síntomas pueden comenzar a los cinco años de edad y suelen diagnosticarse entre los 10 y 20 años. La muerte, que en la forma grave ocurre en su evolución natural antes de los 10 años, con media de 6.25 años, se debe a enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones

respiratorias o a complicaciones cardíacas. En la forma intermedia de la mucopolisacaridosis tipo I se puede sobrevivir hasta la edad adulta y la mortalidad depende de las complicaciones, principalmente las respiratorias por neumopatía obstructiva e infecciones, con esperanza de vida de 20 a 30 años.²

Una característica de esta enfermedad es que sus manifestaciones tempranas típicas son inespecíficas, por lo que se requiere un alto grado de sospecha. El engrosamiento de los rasgos faciales, la displasia esquelética progresiva y la giba lumbar suelen ser evidentes después de un año de edad. La pérdida de audición es común y la discapacidad intelectual es progresiva y profunda, aunque algunos pacientes pueden tener un desarrollo psicomotor normal en la infancia temprana.

Algunas estimaciones indican que al menos 80% de los individuos con mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) tienen manifestaciones graves de la enfermedad, las personas con enfermedad atenuada tienen una esperanza de vida mayor y representan una fracción más grande de los individuos con MPSI que, además, puede ser subdiagnosticada.³

El diagnóstico de la mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) se basa en la demostración de la actividad deficiente de la enzima lisosomal α -L-iduronidasa en los leucocitos de sangre periférica, los fibroblastos cultivados o de plasma. La excreción urinaria de glucosaminoglucano (heparán y sulfato de dermatán) es una prueba preliminar útil.^{4,5}

Existen dos opciones de tratamiento contra la mucopolisacaridosis tipo I (MPSI): la terapia de reemplazo enzimático, propuesta en 1964 por De Duve, y el trasplante de médula ósea, propuesto en 1981 por Hobbs y su grupo. Ambas opciones son en la actualidad los pilares del tratamiento en las enfermedades lisosomales.⁶ El trasplante de médula ósea es el tratamiento



de primera línea porque, además de disminuir los síntomas viscerales, detiene el progreso del daño neurológico. Sin embargo, éste sólo está indicado cuando aún no existe deterioro cognitivo ni daño en el sistema nervioso central porque no se ha evidenciado corrección de un deterioro previo. En determinados pacientes, antes de los dos años de edad, puede aumentar la supervivencia, reducir la tosquedad facial y la hepatoesplenomegalia, mejorar la audición y mantener la función normal del corazón, pero no mejora significativamente las manifestaciones esqueléticas o la turbidez en la córnea.⁷ Debido a la morbilidad y mortalidad asociadas, actualmente se limita su uso para niños con MPS I grave. El efecto benéfico del trasplante de médula ósea resulta de la sustitución de los macrófagos deficientes por macrófagos del donante, que constituyen una fuente continua de la enzima capaz de acceder a los diferentes sitios de almacenamiento.⁸

La terapia de reemplazo enzimático altera la tasa de progresión de la enfermedad; es decir, puede modificar su curso natural, pero no revoca todos los síntomas, principalmente el deterioro neurológico, porque no atraviesa la barrera hematoencefálica. En la actualidad se investigan diversos medios para alcanzar el sistema nervioso central. Estos enfoques incluyen la instilación de enzima a través de inyección directa al líquido cefalorraquídeo, bombas continuas, implantes de microcápsulas y la producción de proteínas recombinantes quiméricas.^{9,10}

La terapia de reemplazo enzimático con laronidasa (Aldurazyme) se autorizó para el tratamiento de las manifestaciones no relacionadas con el sistema nervioso central de la mucopolisacaridosis tipo I. Disminuye la hepatomegalia y la apnea del sueño y mejora el crecimiento lineal, la movilidad de las articulaciones y la respiración en sujetos con enfermedad atenuada; el momento de inicio del tratamiento sustitutivo es determinante.

El régimen de dosis actual implica la premedicación con antiinflamatorios y antihistamínicos y la infusión intravenosa semanal durante cuatro horas. Todos los informes publicados indican que la terapia de reemplazo enzimático es bien tolerada; aunque la mayoría de las personas tratadas desarrollaron anticuerpos IgG, no se han reportado efectos clínicos aparentes. Sin embargo, estos anticuerpos pueden disminuir el beneficio terapéutico mediante un aclaramiento más rápido de la enzima.¹⁰ La eficacia de la terapia de reemplazo enzimático depende de la capacidad de las enzimas recombinantes de entrar en las células y localizar a los lisosomas.¹¹

Se ha sugerido que la terapia de reemplazo enzimático previa a un trasplante de médula ósea puede reducir las complicaciones pulmonares y cardíacas del trasplante y mejorar la eficacia clínica.^{12,13}

La terapia física es otro aspecto crítico del tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I. Los ejercicios de rango de movimiento parecen ofrecer algunos beneficios en la preservación de la función articular y deben comenzarse temprano, porque una vez producida la limitación articular significativa, el aumento de la amplitud de movimiento no puede lograrse sin trasplante de médula ósea.

Las investigaciones actuales se encaminan al desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento, especialmente eficaces para el sistema nervioso central, lo que cambiaría definitivamente las expectativas de vida de estos pacientes.¹⁴

Muchos hallazgos clínicos en individuos con mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) se superponen con los de otras enfermedades lisosomales, en particular otras mucopolisacaridosis, incluidas la MPS II, MPS IV-A, la deficiencia múltiple de sulfatasa, mucopolisacaridosis I (sialidosis tipo II), mucopolisacaridosis II, mucopolisacaridosis

III alfa/beta y alfa-manosidosis, por lo que es determinante realizar estudios bioquímicos y de genética como parte del diagnóstico diferencial.^{14,15}

Aunque el diagnóstico suele realizarse a edades tempranas, el papel del médico internista en este tipo de padecimientos consiste en la vigilancia posterior de la evolución del paciente y la prevención y tratamiento de las complicaciones secundarias, entre las que destacan las infecciones respiratorias, la afección cardíaca con alta posibilidad de endocarditis bacteriana y la atención especial a los riesgos anestésicos durante los múltiples procedimientos quirúrgicos a los que requieren ser sometidos.¹⁵

Después del diagnóstico inicial, la evaluación periódica se encamina a establecer el grado de enfermedad realizando un análisis esquelético para determinar la afectación de la columna vertebral. El examen oftalmológico incluye la medición de la agudeza visual y la presión intraocular, el examen con lámpara de hendidura de la córnea y la evaluación de la función de la retina. La evaluación cardíaca con ecocardiografía valora el tamaño y la función ventricular. La evaluación de la audición y la consideración de tubos de ventilación se requieren en caso de otitis media recurrente. También debe realizarse: examen del estudio del sueño, imágenes craneales, preferentemente resonancia magnética, evaluación de la médula espinal y la implicación de los nervios periféricos, del desarrollo y evaluación de los familiares en riesgo para consejo genético y diagnóstico prenatal.¹⁵

CONCLUSIÓN

En el caso de enfermedades poco comunes o de baja prevalencia como ésta, la detección y la intervención tempranas son decisivas para su evolución porque el inicio oportuno del trata-

miento permite la estabilidad clínica, cognitiva y funcional, lo que favorece la supervivencia y la posibilidad de llegar a una edad adulta. La terapia de reemplazo enzimático constituye el pilar del tratamiento a pesar de sus limitaciones y alto costo.

REFERENCIAS

1. Clarke LA, Heppner J. Mucopolysaccharidosis type I. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2002;1993-2013.
2. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: Findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* 2012;171:911-919.
3. Amorín M, Carlin A, Prötzel A. Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome: a case report. *Arch Argent Pediatr* 2012;110:103-106.
4. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, Van Kuijk M, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inher Metab Dis* 2011;34:1029-1037.
5. Tatapudi R, Gunashekhar M, Raju PS. Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent* 2011;2:66-68.
6. Gabrielli O, Clarke L, Bruni S, Coppa G. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics* 2010;125:183-187.
7. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol* 2010;148:356-372.
8. Valayannopoulos V, Boddaert N, Barbier V, Le Merrer M, et al. Cognitive and neuroradiological improvement in three patients with attenuated MPS I treated by laronidase. *Mol Genet Metab* 2010;100:20-23.
9. Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs* 2005;19:1-7.
10. Sardón O, García Pardos C, Mintegui J, Pérez Ruiz E y col. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alfa-L-iduronidasa. *An Pediatr* 2005;63:61-67.
11. Kakkis E, Muenzer J, Tiller G, Waber L, Belmont J, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-188.
12. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:531-535.
13. Tyłki-Szymanska A, Marucha J, Jurecka A, Syczewska M, Czartoryska B. Efficacy of recombinant human alpha-L-



- iduronidase (laronidase) on restricted range of motion of upper extremities in mucopolysaccharidosis type I patients. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:151-157.
14. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:55.
 15. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. The International Consensus Panel on the management and treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:19-29.