

# Mucopolisacaridosis de tipo I Hurler: Informe de un caso

## *Mucopolysaccharidosis I, Hurler syndrome: A case report*

Milagros Amorín<sup>a</sup>, Andrea Carlin<sup>a</sup> y Dra. Ana Prötzel<sup>b</sup>

### RESUMEN

La mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I), es una enfermedad genética autosómica recesiva de origen lisosomal, caracterizada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa. La deficiencia en el catabolismo de los glucosaminoglucanos resulta en su acumulación en diferentes tejidos y órganos. La incidencia global de la MPS I es de 0,99-1,99/100 000 nacidos vivos. Existen tres presentaciones clínicas: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve). Presentamos el caso de un niño de 10 años de edad a quien se le diagnosticó MPS I, de variedad grave en el año 2006, mediante medición de la actividad enzimática de  $\alpha$ -L-iduronidasa en leucocitos. Este caso es el único con diagnóstico confirmado y tratamiento enzimático hasta el momento, en el Perú. Presenta infecciones respiratorias recurrentes, hernia umbilical, opacidad corneal, rasgos toscos, macroglosia, hipoacusia, rigidez articular, estenosis de la válvula pulmonar leve-moderada, manos en garra, retardo mental y retraso del crecimiento. Recibe terapia de reemplazo enzimático desde el año 2008, mostrando mejoría de los síntomas viscerales, más no del daño neurológico.

**Palabras clave:** mucopolisacaridosis, síndrome de Hurler, MPS I, trastorno genético, terapia de reemplazo enzimático, TRE.

### SUMMARY

Mucopolysaccharidosis I (MPS I) is a rare, recessively inherited, lysosomal storage disorder caused by deficiency on the enzyme  $\alpha$ -L-iduronidase. This defect results in accumulation of heparan and dermatan sulfate in different tissues and organs due to a deficiency in the catabolism of glycosaminoglycans. The overall incidence of MPS I is 0.99-1.99/100.000 live births. There are three clinical presentations: Hurler (severe), Hurler Scheie (mild) and Scheie (mild). We report the case of a 10-years-old male patient diagnosed with Hurler syndrome, the severe presentation, 5 years ago by enzyme  $\alpha$ -L-iduronidase activity measurement in leukocytes; with a history of recurrent respiratory infections, umbilical hernia, corneal opacity, coarse facial features, macroglossia, hearing loss, stiffness of joints, cardiac compromise, claw hands, mental retardation and stunted growth. After enzyme replacement therapy the patient has shown improvement of visceral symptoms, but the neurological damage continuous in progress.

**Key words:** mucopolysaccharidosis, Hurler syndrome, MPS I, Hurler, genetic disorder, enzymatic replacement therapy, ERT.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.e103>

a. Estudiantes, Escuela de Medicina Humana, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

b. Servicio de Genética, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

### Correspondencia:

Milagros Amorín: milagros\_amorin@hotmail.com.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 1-3-2012

Aceptado: 2-5-2012

### INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I), un trastorno lisosomal de origen genético de tipo autosómico recesivo se debe a la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa. Fue descrita entre los años 1900 y 1913 por Thompson y comunicada, por primera vez, en 1917 por Hunter.<sup>1</sup>

Esta deficiencia enzimática impide el catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAGS), lo cual resulta en disfunción multiorgánica por acumulación progresiva de dermatán y heparán sulfato en diferentes órganos y tejidos.<sup>2,3</sup>

Se definen tres presentaciones clínicas: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve).<sup>4</sup> La MPS I es una enfermedad muy poco frecuente, su incidencia global es de 0,99-1,99/100 000 nacidos vivos<sup>2</sup>; un 20% de los casos de MPS presentan la forma atenuada.<sup>5</sup>

El síndrome de Hurler, cuya edad de aparición de síntomas varía según la gravedad del cuadro, se caracteriza por infecciones recurrentes del tracto respiratorio y del oído, hernia umbilical, hernia inguinal, rasgos toscos, labios gruesos, cejas pobladas, macrocefalia, macroglosia, opacidad corneal, retraso del desarrollo, retraso mental, hipoacusia, deformidades esqueléticas, rigidez articular y defectos cardíacos, entre otros.<sup>2,5</sup>

El objetivo de este informe es describir el cuadro clínico, la evolución y el tratamiento de la MPS I Hurler en un paciente de 10 años de edad del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en Lima-Perú, debido a que es el único caso de MPS I con diagnóstico confirmado que recibe terapia de reemplazo enzimático en este país hasta la fecha.

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente de sexo masculino de 10 años y 5 meses de edad, producto de segunda gestación, nacido a término de parto vaginal, sin complicaciones. Peso al nacer: 3950 g.

El primer signo de MPS I que presentó fue cifosis dorsolumbar y sufría de infecciones respiratorias recurrentes con marcada congestión nasal que interferían con el sueño, por lo que acude al Instituto Nacional de Salud del Niño a los 2 años de edad. Al siguiente año surgen los demás signos: macrocefalia, facies "tosca", base nasal pla-

na, retardo psicomotor, inadecuado desarrollo del lenguaje, opacidad corneal, hirsutismo, rigidez articular especialmente en manos, hepato-esplenomegalia y talla corta. Se envió muestra de orina al Japón, donde informaron GAGS urinarios elevados y definieron el diagnóstico de mucopolisacaridosis no especificada. A los 3 años, se le realiza una adenoidectomía. A los 4 años, se le detecta

un “soplo cardíaco”, por lo que acude a Cardiología Pediátrica del Hospital Rebagliati y es derivado al Servicio de Genética, donde se realiza el estudio en papel de filtro y luego la determinación enzimática de  $\alpha$ -L-iduronidasa en leucocitos (0,33%) y la determinación del valor enzimático en leucocitos (0,033 nmol/mg), con lo cual se confirma el diagnóstico de MPS I a los 4 años y 7 meses de edad.

FIGURA 1: Paciente a los 4 años de edad cuando se le realizó el diagnóstico, presenta fenotipo típico de MPS I



El fenotipo característico de esta patología ya era evidente antes de empezar la terapia de reemplazo (Figura 1); se aprecian facciones toscas, macrocefalia, nariz ancha con puente nasal plano (Figura 2), hirsutismo, cifosis dorsolumbar (Figura 3), deformación de manos con apariencia de “mano en garra” (Figura 4), opacidad corneal difusa y macroglosia.

A los 5 años y 8 meses inicia terapia de reemplazo enzimático con laronidasa (Aldurazyme®); hubo necesidad de colocar catéter venoso central, por ser muy difícil el acceso venoso periférico. A las 8 semanas de tratamiento presentó marcada mejoría de los síntomas respiratorios y el sueño se hizo ininterrumpido. Dejó de acudir al hospital por síndromes obstructivos bronquiales. Nunca

FIGURA 2: Puente nasal bajo



FIGURA 3: Cifosis dorsolumbar



usó métodos invasivos de ventilación durante el sueño y la disminución de la hepatoesplenomegalia fue notable. Inicialmente, mejoró la amplitud de movimientos de las manos, pero no cumplió una adecuada terapia física por no poder acudir a ellas regularmente. Por otro lado, fue operado a los 6 años de una hernia umbilical.

A un año de la TRE, se le realizó una prueba cuantitativa de GAGS urinarios, que resulto negativa; creatinina: 37,5 mg/dl, unidades CPC/g de creatinina: 168,4 y albician blue: 8,21 mg de GAG/mmol de creatinina. Asimismo, la única prueba de control al año de la TRE que se realizó fue una RNM cerebral que mostró cráneo dolicocefálico, atrofia cerebral cortico-subcortical, sinusitis maxilar, etmoiditis y mastoiditis bilaterales.

Tras casi 4 años de tratamiento, su capacidad visual y auditiva están muy deterioradas, la rigidez articular no ha mostrado mejoría significativa, camina con apoyo y el deterioro neurológico continúa avanzando; sin embargo, la terapia enzimática mejoró su calidad de vida, pues el número de hospitalizaciones por complicaciones de la enfermedad se redujo. (Figura 5)

## DISCUSIÓN

La MPS I tendrá mejor evolución y pronóstico si se realiza un diagnóstico precoz e intervención temprana. Los signos y síntomas del síndrome de Hurler pueden ser detectados en los primeros meses de vida si se tiene en mente esta entidad. En las formas atenuadas (Hurler-Scheie y Scheie), los signos de sospecha pueden aparecer después del primer año de vida.<sup>6</sup>

Existen dos opciones de tratamiento para la MPS I: el tratamiento enzimático sustitutivo, propuesto en 1964 por De Duve; y el trasplante de médula ósea (TMO) de donante emparentado, propuesto en 1981 por Hobbs y cols., quienes observaron una mejoría clínica en un lactante con síndrome de Hurler luego del TMO. Ambas opciones son hasta la actualidad los pilares del tratamiento en las enfermedades lisosomales.<sup>7</sup>

El TMO es el tratamiento de primera línea porque, además de disminuir los síntomas viscerales, detiene el progreso del compromiso neurológico.<sup>7</sup> Sin embargo, éste solo está indicado cuando aún no existe deterioro cognitivo, ni daño en el sistema nervioso central (SNC).<sup>1</sup> Asimismo, puede ser realizado con un donante relacionado consanguíneo histocompatible, de preferencia un hermano sano, o con un donante no relacionado, preferentemente de sangre de cordón umbilical con compatibilidad total.<sup>8,9</sup> Cabe destacar que este trasplante debe ser efectuado antes de los dos años de edad para evitar daños neurológicos graves e irreversibles.<sup>8</sup> En el presente caso, el paciente fue diagnosticado a la edad de 4 años y 8 meses, cuando ya había compromiso importante del neurodesarrollo, por lo que no fue posible considerar la opción del TMO.

FIGURA 4: Manos en garra



FIGURA 5: Paciente a los 10 años de edad en terapia de reemplazo enzimático



La TRE altera la tasa de progresión de la enfermedad, es decir, puede modificar su curso natural, pero no revoca todos los síntomas.<sup>6,10</sup> Los síntomas cardíacos y la opacidad corneal una vez establecidos son difíciles de tratar, pero se pueden disminuir los síntomas viscerales y mejorar significativamente la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes. Sin embargo, la enzima recombinante no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que el deterioro neurológico continúa progresando.<sup>1,7,11</sup>

Finalmente, cabe resaltar que, ante un antecedente familiar de esta enfermedad, la sospecha es sencilla y se puede confirmar el diagnóstico mediante estudios moleculares de diagnóstico prenatal o para la detección de portadores.<sup>12</sup> Por lo tanto, el asesoramiento genético familiar es esencial para lograr el diagnóstico precoz y realizar medidas terapéuticas tempranas. Las expectativas terapéuticas en niños con diagnóstico temprano son buenas, ya que el tratamiento iniciado antes de la acumulación progresiva de glucosaminoglucanos evitará la progresión de la enfermedad y, por tanto, el compromiso neurológico.<sup>2</sup> Pero cuando no hay antecedentes familiares, el pediatra debe conocer la enfermedad para poder sospecharla en las consultas iniciales o en los controles de crecimiento y desarrollo ante la presencia de infecciones óticas y respiratorias a repetición, y hernias.

En nuestro país, estamos empeñados en difundir la presencia de enfermedades poco comunes o de baja prevalencia como ésta, que tienen un punto crucial para su detección precoz e intervención temprana. Las enzimas de reemplazo son medicamentos de alto costo y que no son cubiertas por las aseguradoras, por lo que el acceso es limitado; además, existen numerosas trabas administrativas y de políticas de salud que agravan la

situación de estos pacientes. Por el momento, sólo se cuenta con enzimas de reemplazo. Deberán desarrollarse nuevas alternativas de tratamiento, especialmente eficaces para el SNC, lo que cambiará definitivamente las expectativas de vida de estos pacientes. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mabe P. Las mucopolisacaridoses. *Rev Chil Nutr* 2004;31(1):8-16.
2. Bay L. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):361-8.
3. Muenzer J, Wraith J, Clarke L. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19.
4. Alentado N, Cabo T, Dalmau J. Mucopolisacaridosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo. *Acta Pediatr Esp* 2007;65(5):241-5.
5. Tatapudi R, Gunashekhar M, Suryanarayana Raju P. Mucopolysaccharidosis type I Hurler-Scheie syndrome: A rare case report. *Contemp Clin Dent* 2011;2(1):66-8.
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(1):e183-e7.
7. Sardón O, García Pardos C, Mintegui J, Pérez Ruiz E, et al. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alfa-L-iduronidasa. *An Pediatr (Barc)* 2005;63(1):61-7.
8. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis Type I. *N Engl J Med* 2004;350:1932-4.
9. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1960-9.
10. Wraith J, Clarke A, Beck M, Kolodny EM, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human  $\alpha$ -L-iduronidase (Iaronidase). *J Pediatr* 2004;144(5):581-8.
11. Kakkis E, Muenzer J, Tiller G, Waber L, Belmont J, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
12. Rojas I, Enríquez G. Presentación de un caso clínico de mucopolisacaridosis tipo Hurler y revisión de la literatura. *Rev Mex Neuroc* 2001;2(3):149-60.