

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I: SÍNDROME DE HURLER A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Raquel Moreno Lora

Neuróloga Infantil, "Instituto Psicopedagógico: San Juan de Dios"

Dra. Valeria Aillón López

Médico Adscrito, Servicio de Neurología. "Instituto Psicopedagógico: San Juan de Dios"

Palabras Claves: Mucopolisacaridosis. Síndrome de Hurler. Diagnóstico, tratamiento, pronóstico.
Key Words: Mucopolysaccharidosis. Hurler Syndrome. Diagnosis, treatment, prognosis.

RESUMEN

Este artículo presenta el caso de un niño de 10 años de edad, que acude a consulta de neurología derivado de la ETI (Escuela Taller de Integración) de Monteagudo, al cual asistía a fisioterapias. La referencia fue hecha para optar por algunas pautas fisioterapeutas para un mejor desenvolvimiento y desarrollo en su entorno, fue así que de forma casual se dio con esta particular patología.

El diagnóstico realizado prácticamente se basa en los antecedentes familiares, clínica y TAC. Si bien se solicitó todas las pruebas necesarias, sobre todo el estudio genético, lamentablemente la ayuda que se consiguió por parte de la Institución antes mencionada no pudo cubrir toda la analítica y los familiares no cuentan con recursos económicos suficientes. De ahí que nos motivó la revisión bibliográfica de Mucopolisacaridosis Tipo I Hurler, perspectiva de diagnóstico, tratamiento y algunas inquietudes que esperamos contribuya de alguna forma. Siendo una patología que la literatura Internacional no reporta con muchos casos.

SUMMARY

This article presents the case of a child of 10 years old, attended a neurology derived from the TSI (School Integration Workshop) of Monteagudo, which attended physiotherapy. The reference was made to opt

for some guidelines for better unwrapped physiotherapist's growth and development in their environment was so incidentally occurred with this particular pathology.

The diagnosis is based almost done on family history, clinical and CT of skull simple. While I request all necessary tests, especially the genetic study, which unfortunately got support by the aforementioned institution could not cover all the analytical and relatives do not have sufficient financial resources. Hence, we motivated the literature review Mucopolisacaridosis Type I Hurler perspective of diagnosis, treatment and hopefully contribute some concerns that somehow. As a condition to the international literature does not report many cases.

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son trastornos congénitos causados por deficiencias de enzimas lisosomales específicas, imprescindibles para el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS). Los mucopolisacaridos son un componente normal de córnea, cartilago, hueso, tejido conectivo y Sistema Reticulo -endotelial. La acumulación de los GAGS ocurre en varios órganos y tejidos, lo cual genera una serie de signos y síntomas que representan un amplio espectro clínico.

El diagnóstico y tratamiento óptimos requieren el trabajo interdisciplinario entre pediatras, genetistas, expertos en enfermedades metabólicas, neurólogos, especialistas en neurodesarrollo y en crecimiento, gastroenterólogos, especialistas en trasplante de médula ósea, oftalmólogos, cardiólogos, ortopedistas, cirujanos y fisioterapeutas. (1-2)

Hasta el momento se han descrito siete tipos de MPS, algunas de ellas con subtipos clínicos, determinados por diferentes defectos enzimáticos, pero con características fenotípicas semejantes entre ellos. La incidencia global de las MPS se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra probablemente es una subestimación de la incidencia real. La MPS III se considera el tipo más frecuente, siendo la tipo VII y la descrita recientemente tipo IX las que se han diagnosticado con menor frecuencia. La herencia de las MPS es autosómica recesiva, con excepción de la MPS II, que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. (3)

Formas clínicas de MPS I

Las 3 formas clínicas identificadas presentan gravedad decreciente; se denominan: Hurler (H); Hurler-Scheie (HS)

y Scheie (S). Se trata de un espectro de variabilidad fenotípica que abarca todas las variantes intermedias posibles entre las formas graves y las leves.(4)

Hurler

Forma clínica grave, descrita por primera vez en 1919 por Gertrud Hurler. Los primeros síntomas se presentan a partir de los 2 meses de edad. Aparecen progresivamente e incluyen: infecciones recurrentes del tracto respiratorio y del oído, hernia umbilical e inguinal, facies tosca de instalación generalmente progresiva, macrocefalia, macroglosia, enfermedad obstructiva de la vía aérea, opacidad corneana, retraso del desarrollo, hepatoesplenomegalia, hipoacusia, hidrocefalia, deformidades esqueléticas, baja talla, pelo grotesco, frente prominente, rigidez articular y cardiomiopatía. Es necesario establecer el diagnóstico antes de los 2 años de edad a fin de poder iniciar oportunamente un tratamiento efectivo.

La muerte, que en esta forma clínica ocurre en su evolución natural antes de los 10 años, con una media de 6,25 años (intervalo 1,3-10,9), es causada por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.(4)

Hurler-Scheie

El inicio de los síntomas en esta forma moderada se observa entre los 3 y los 8 años; incluyen: disostosis múltiple, baja talla, opacidad corneana, hipoacusia, enfermedad valvular cardíaca y rigidez articular. El cociente intelectual puede ser normal o presentarse un retraso mental leve. El óbito ocurre durante la segunda o tercera década de la vida, por enfermedad respiratoria y complicaciones cardiovasculares.(4)

Scheie

En esta forma clínica leve, los síntomas incluyen: rigidez articular, enfermedad valvular aórtica, opacidad corneana y hepatoesplenomegalia moderada. No existe compromiso neurológico, la inteligencia es normal, presentan estatura normal y la expectativa de vida también

puede ser normal, no obstante presentar algunos casos complicaciones cardíacas en la adultez y compresión de la médula espinal a nivel cervical. Los síntomas comienzan luego de los 5 años y se suele diagnosticar entre los 10 y los 20 años. (4)

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de una MPS, el examen de laboratorio más útil es el análisis de glicosaminoglicanos en una muestra de orina de 24 horas, para el cual se utilizan métodos semicuantitativos, cuantitativos y cualitativos. Patrones con heparán sulfato y dermatán sulfato son altamente sugerentes de MPS I, II o VII, aquellos con sólo heparán sulfato son sugerentes de MPS III, mientras que la presencia exclusiva de dermatán sulfato orientan hacia MPS VI y la de queratán sulfato orienta hacia la MPS IV. La identificación del o los glicosaminoglicanos eliminados en exceso ayuda a dirigir el estudio enzimático en leucocitos y/o plasma, que permitirá confirmar o descartar el diagnóstico de una MPS. Otro examen útil en el diagnóstico de las MPS es el estudio radiográfico del esqueleto, que demostrará la presencia de la disostosis múltiple, prácticamente siempre presente en estas patologías. Se deben solicitar, al menos, radiografías de las manos, caderas, fémures y columna total lateral, siendo esta última, de acuerdo a la experiencia de la autora, la más útil. Las radiografías deben solicitarse con la hipótesis diagnóstica de MPS, de modo que el radiólogo busque en forma dirigida las lesiones óseas pertinentes. En las radiografías se pueden observar entre otras anomalías, vértebras en cuña y/o en boca de pescado, costillas en remo (ambas en la proyección lateral de columna), huesos ilíacos pequeños, techos acetabulares oblicuos, coxa valga, engrosamiento de las diáfisis de los huesos largos, metacarpianos con bases cónicas, huesos del carpo pequeños e irregulares y silla turca alargada en forma de J. (3)

En las MPS el diagnóstico prenatal es posible por medio del análisis enzimático en vellosidades coriales y/o en cultivo de amniocitos. En el caso de conocerse

el defecto molecular del caso índice, el diagnóstico prenatal se puede realizar a través del estudio de mutaciones. (3)

El diagnóstico de la MPS I se basa en la demostración de una deficiencia de la enzima lisosomal α -L-iduronidasa. Esta actividad de la enzima se puede medir en la mayoría de los tejidos, sin embargo, el diagnóstico se hace usualmente con el uso de cualquiera: leucocitos de sangre periférica, fibroblastos cultivados, suero o plasma. Hay algunos signos tempranos y síntomas clínicos, que por sí solas no son de diagnóstico, pero pueden requerir más pruebas definitivas. Aunque los resultados en la presentación variará según la gravedad del trastorno, MPS I debe sospecharse en personas con rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia, así como las características de los hallazgos óseos, articulares y oculares. Rasgos fenotípicos detallados anteriormente en las formas clínicas ya descritas de la MPS I. (3)

TRATAMIENTO

Como se mencionó, la acumulación de glicosaminoglicanos (heparán y dermatán sulfato) en las células es la consecuencia de la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa. El descubrimiento del sistema de reconocimiento por parte de los receptores celulares de enzimas con residuo de manosa-6-fosfato y la posibilidad de incorporación de dicha enzima a la célula con déficit, es el punto de partida del tratamiento para las enfermedades lisosomales. (1)

Transplante de médula ósea (TMO)

El TMO corrige la deficiencia enzimática en esta enfermedad al reemplazar el sistema monocitofagocítico deficiente del paciente por otro, del donante, capaz de secretar la enzima. Previene la progresión de la enfermedad al disminuir la acumulación de GAG en los tejidos. Corrige las apneas del sueño, normaliza la excreción urinaria de GAG, normaliza la hepatoesplenomegalia y detiene y evita la acumulación de GAG en el sistema nervioso central (SNC).

Está indicado en menores de 2 años sin compromiso del SNC o con compromiso

mínimo, en pacientes con exámen neurológico normal y cociente intelectual (CI) mayor de 70%. (1)

Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Es un tratamiento etiológico específico que mediante la administración suficiente de la enzima deficitaria trata de evitar o revertir la acumulación de glicosaminoglicanos intracelulares. La terapia de reemplazo enzimático consiste en la administración semanal de iduronidasa recombinante humana (Iaronidasa) en una dosis de 100 unidades/kg/ semana por vía endovenosa (0,58 mg/kg/sem).

Hasta la fecha, se ha demostrado que el TRE es un tratamiento seguro y efectivo y los beneficios comprobados incluyen mejoría de la función pulmonar con aumento de la capacidad vital y la distancia caminada en una prueba de 6 minutos en las formas moderadas y leves (Hurler-Scheie y Scheie). Disminución significativa de la hepatoesplenomegalia, aumento de la movilidad de hombros y codos y disminución del índice de apneas e hipopneas durante el sueño, y disminución de la eliminación de glicosaminoglicanos urinarios.

Como la MPS I es una enfermedad de manifestaciones multisistémicas muy variables y de curso progresivo, la indicación de la TRE contempla diversos escenarios clínicos:

1. Puede indicarse en niños menores de dos años con formas graves, con riesgo de compromiso del SNC, de tipo Hurler.
2. En niños mayores de 2 años con deterioro cognitivo (CI <70 según escalas estandarizadas)
3. Los pacientes sin compromiso del SNC o con afectación leve (con formas Hurler-Scheie o Scheie), requieren tratamiento (TRE) en los siguientes casos:
 - a. Signos de obstrucción de la vía aérea superior.
 - b. Apneas de sueño con una frecuencia mayor de 1/hora para pacientes menores de 18 años o mayor de 5/hora en adultos.

- c. Saturación de O2 nocturna promedio <92% en niños y <de 85% en adultos.
- d. Intubación difícil. Uso de CPAP o BiPAP.
- e. Enfermedad de la vía aérea (síntomática o asintomática), incluida la insuficiencia respiratoria restrictiva detectada y confirmada por pruebas funcionales (espirometría) que indiquen una capacidad vital forzada (CVF) menor de 80% de lo esperable para la edad.
- f. Funcionalidad cardíaca: si la reducción en la fracción de eyección es menor de 56% (RN= 56-78%).
- g. Prueba de la marcha de los 6 minutos: se sugiere que una distancia recorrida en ese tiempo menor de 300 m se considere como un marcador de indicación terapéutica.
- h. Limitaciones en la movilidad articular para realizar actividades cotidianas (vestirse, higienizarse, alimentarse, desplazarse) y contracturas dolorosas.

Se debe tener en cuenta que un tratamiento temprano en estos casos podría prevenir la aparición de algunas de las complicaciones mencionadas.

4. En pacientes con compromiso leve con forma Scheie, los riesgos y beneficios del tratamiento no han sido establecidos. Cada caso será también evaluado en particular.

Aquellos pacientes con MPS I sin compromiso neurológico y que no reúnen ninguno de los criterios antes mencionados, deberían estar bajo seguimiento anual, sistemático, con evaluaciones diseñadas para detectar el deterioro de las funciones detalladas, para la oportuna indicación de la terapia de reemplazo. (1)

Contraindicaciones actuales

- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Pacientes terminales.
- Pacientes que presentan enfermedad asociada que amenaza la vida cuyo pronóstico no cambiará con la TRE .

CASO CLÍNICO

Paciente de 10 años de edad, natural de Monteagudo. Producto de 9no parto eutócico, hospitalario, esquema de vacunas aparentemente completo. Con antecedentes familiares de relevancia, 2 hermanos mayores con deterioro neurológico progresivo, fenotípicamente similares al paciente, fallecen a los 10 años de edad. Motivo de Consulta

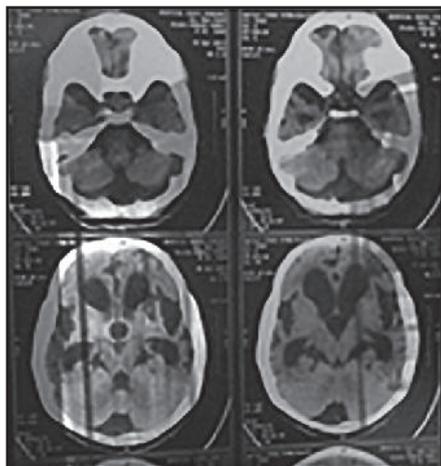
Niño acompañado de sus padres por presentar deterioro neurológico, retraso del desarrollo de lenguaje, a los 3 años afianza lenguaje; a los 8 años pierde el habla. Padres refieren posible hipoacusia izquierda., disnea a medianos esfuerzos, movimientos toscos, deterioro progresivo de la comprensión. Al examen Físico: facies tosca, baja talla, pelo grotesco, macrocefalia (PC=53cm), frente prominente, macroglosia, retraso del desarrollo (figura 1), rigidez articular a predominio miembros superiores. Nivel cognitivo con retraso mental moderado.

FIGURA N° 1
Fenotipo Sx de Hurler



Analítica: Lo único llamativo es fósforo de 5.6 y una T4 de 13.5. Ecografía abdominal normal. En la TAC de cráneo simple: Se evidencia hidrocefalia moderada con signos de atrofia cortical. (figura 2-3)

FIGURA N° 2
TAC craneo simple



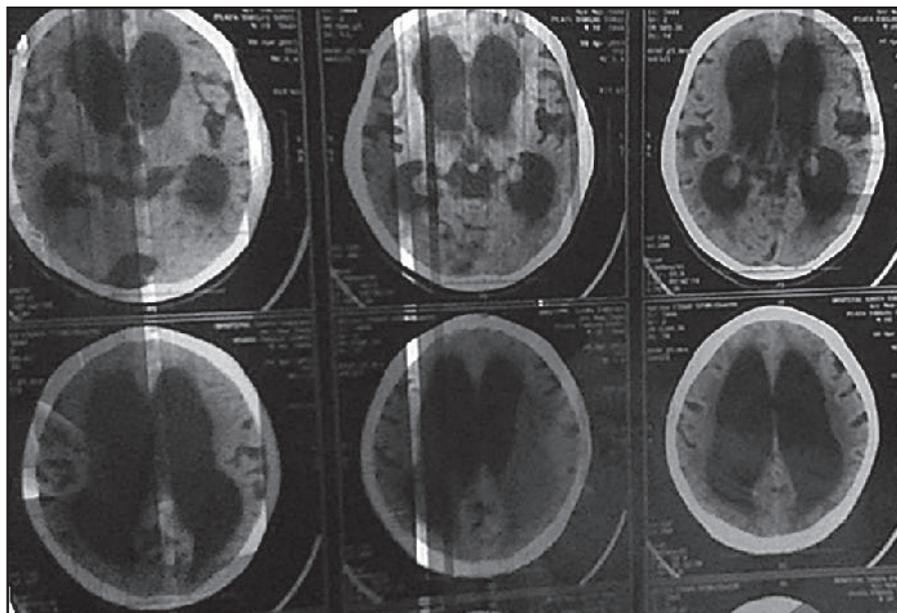
Tratamiento: En este caso particular, el paciente recibirá solamente tratamiento paliativo. Puesto que el trasplante de médula ósea y/o la terapia de Restitución enzimática solo se podría lograr contando con algún tipo de financiamiento (mediante campañas, etc.) y claro está, una vez confirmado el diagnóstico con el estudio enzimático y el cariograma.

Pronóstico: Reservado, por el tipo de patología que representa. Lamentablemente con un promedio de vida entre los 10 y 20 años.

DISCUSIÓN

Si bien es poco frecuente esta patología, es muy importante conocerla, para poder hacer un buen diagnóstico temprano y saber clasificarla de las otras mucopolisacaridosis, además no hay que obviar que una sola patología puede afectar a diferentes órganos y lo más importante la repercusión que tiene en el sistema nervioso llevando a un deterioro progresivo de las funciones motoras y de la capacidad mental. No hay que olvidar que

FIGURA N° 3
TAC craneo simple



muchos de estos pacientes no llegan a vivir hasta los 20 años.

Es importante ver el contorno familiar, ya que tener un niño en este estado, produce un gran estrés para los padres y familiares, porque estos niños son de sumo cuidado y tienen que estar bajo supervisión las 24 horas, sería muy importante el soporte psicológico en esta área.

Además el papel de la Consejería Genética juega un papel muy importante, hoy en día debería ser imprescindible en parejas con antecedentes de familiares con enfermedades genéticas.

La ausencia de tratamientos para la mayor parte de las MPS y el alto costo de la terapia de reemplazo enzimático para las formas menos severas de la MPS I han motivado a los investigadores a seguir desarrollando nuevas alternativas terapéuticas, entre ellas las terapias celulares, génicas y de inhibición de la síntesis de los sustratos depositado, que aún están en estudio.

Es así que en este caso nos vimos limitados en estudios de confirmación de la patología y posible tratamiento por falta de recursos económicos de la familia. Pero tal vez con la concientización del personal de salud, SEDES, o algunas ONGs

se podrían contar con el apoyo necesario para realizar diagnósticos tempranos y tratamientos paliativos o mejorar la calidad de vida de esta población afectada, aunque sea parcialmente. Incluso prevención prenatal mediante el análisis enzimático en vellosidades coriales y/o en cultivo de amniocitos en un futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. DRA. BAY L. Y COLS. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. Disponible en: Archivos argentinos de pediatría Scielo v.106 n.4 Buenos Aires jul./ago. 2008. Página web: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000400014.
2. FENICHEL G. Neurología Pediátrica: Retraso Psicomotor y Regresión. 5ª ED. España, Madrid: Editorial Elsevier; 2006. pág. 131.
3. MABE P. Las Mucopolisacaridosis. Disponible en: Revista Chilena De Nutrición Scielo .vol. 31 (1); 2004: 8-5. Página web: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75182004000100001&script=sci_arttext.
4. Health Care Professionals. Mucopolysaccharidosis Tipo I Registry. Disponible en: https://www.lsdregistry.net/mpsregistry/hcp/understd/mreg_hc_u_aboutmps.asp