

Guía para el manejo de las MPS

Guía para el manejo de las MPS

Con el aval de:



AECOM

Asociación Española
Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo



sepeap

Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Shire

genzyme
A SANOFI COMPANY

BIOMARIN
BioMarin Europe Ltd.

Guía para el manejo de las MPS

Guía para el manejo de las MPS

Los autores del libro son los únicos responsables de las informaciones aparecidas en el mismo, las mismas se basan en su criterio científico y clínico en el momento de su publicación.

Con el aval de:



Asociación Española
Para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo



sepeap
Sociedad Española de Pediatría
Extrahospitalaria y Atención Primaria

Los Laboratorios Biomarin, Genzyme y Shire han colaborado en la impresión y distribución de este libro.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2015 Ergon
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-16270-04-0
Depósito Legal: M-27189-2014

Índice

| | |
|---|-----|
| Prólogo P. Sanjurjo | 5 |
| Introducción a las mucopolisacaridosis M. del Toro Riera | 7 |
| Guía de la Mucopolisacaridosis I J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana | 19 |
| Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter E. Guillén Navarro | 33 |
| Mucopolisacaridosis tipo III o Enfermedad de Sanfilippo J. Pérez, L. Ceberio | 47 |
| Mucopolisacaridosis tipo IV M.L. Couce Pico | 59 |
| Guía de la mucopolisacaridosis tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy L. González Gutiérrez-Solana, L. López Marín | 71 |
| Mucopolisacaridosis tipo VII L. Aldámiz-Echevarría Azuara, F. Andrade Lodeiro, M. Llarena Fernández, A.M. Montaña-Suárez | 89 |
| Conclusiones P. Sanjurjo | 103 |

Prólogo

Pablo Sanjurjo

Hospital de Cruces, Baracaldo.

Coordinador

El sentido principal de la obra que se presenta es ofrecer una visión conjunta de todas las mucopolisacaridosis (MPS) en una sola obra.

Tiene una clara orientación clínica, en la que se describen los aspectos sintomatológicos, diagnósticos y terapéuticos de las seis MPS, diferenciando en cada una de ellas sus variantes.

Se inicia el libro con una Introducción general elaborada por la Dra. Mireia del Toro (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona) en la que sintetiza de una manera magnífica los aspectos comunes y específicos de las distintas MPS que se describirán en detalle en los capítulos siguientes. Sólo su gran experiencia en esta patología explica una labor tan bien realizada.

A continuación, 6 expertos con experiencia teórico-práctica y aportaciones relevantes en la literatura científica en estas enfermedades poco comunes coordinan los capítulos de MPS I: Jaime Dalmau (Hospital La Fe, Valencia), MPS II: Encarnación Guillén (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia),

MPS III: Jordi Pérez (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona), MPS IV: M^a Luz Couce (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago), MPS VI: Luis González Gutiérrez-Solana (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid) y MPS VII: Luis Aldámiz-Echevarría (Hospital Universitario Cruces, Baracaldo).

El valor principal del libro que a continuación se presenta es que, por primera vez en la literatura docente, vamos a contar en una sola obra con una revisión de conjunto de todas las MPS. Es complejo conseguir que un grupo de profesionales de amplia experiencia aúnen sus esfuerzos y se coordinen para ofrecer esta, a mi juicio, magnífica herramienta.

Mi mérito en esta compilación y como coordinador de la obra es sólo relativo, porque, más allá de mi capacidad de convocatoria, han sido los autores descritos quienes han llevado el peso del libro que se presenta. En nombre de los mismos y del mío propio quiero agradecer el esfuerzo económico y organizativo de los patrocinadores de la obra.

Introducción a las mucopolisacaridosis

M. del Toro Riera

*Médico Adjunto. Servicio de Neurología Pediátrica.
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona*

1. INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias que se incluyen dentro de las enfermedades lisosomales o de depósito¹⁻². Son enfermedades genéticas que están causadas por el defecto en algunas enzimas intralisosomales necesarias para el procesamiento de unas moléculas llamadas Glicosaminoglicanos (GAG). El defecto en la degradación de estas macromoléculas provoca su acúmulo en las células de los diferentes órganos causando una lesión irreversible y progresiva.

Todas las enfermedades son de herencia autosómica recesiva salvo una que es ligada al cromosoma X (MPS II o enfermedad de Hunter) y la incidencia global se estima en 1/22.500 según las series. Existen 6 tipos de MPS (algunas de ellas con varios subtipos) que se diferencian, además de por el defecto enzimático, por el tipo de GAG eliminado en orina y por el fenotipo clínico.

2. FISIOPATOLOGÍA

Las enzimas intralisosomales, al igual que el resto de proteínas del organismo,

son sintetizadas en el retículo endoplásmico y pasan por una serie de transformaciones en el aparato de Golgi hasta llegar a la configuración definitiva y a su incorporación al lisosoma. Las alteraciones en cualquiera de los pasos de síntesis, transformación o transporte darán lugar a un déficit enzimático. En el caso de las MPS existen 11 enzimas en la ruta de degradación de los GAG cuyo defecto dará lugar a los 6 tipos actualmente aceptados de MPS.

Los principales GAG degradados en los lisosomas son dermatán sulfato, heparán sulfato y queratán sulfato. En función del defecto enzimático se produce el acúmulo de un tipo u otro de GAG y esto permite el diagnóstico diferencial por el estudio cualitativo de su eliminación en orina. En la tabla 1 se recogen los diferentes tipos de MPS con su defecto genético, enzimático y patrón de excreción de GAG.

El acúmulo de GAG no degradados en los lisosomas provoca una disfunción progresiva de diferentes vías celulares que activan mecanismos de apoptosis y llevan a la muerte celular. A esto se añe-

Tabla 1. Clasificación de las mucopolisacaridosis.

| TIPO | NOMBRE | GEN | DEFECTO | ACÚMULO |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| MPS I | Hurler | IDUA | α L iduronidasa | Dermatán sulfato |
| MPS I atenuada | Scheie | IDUA | α L iduronidasa | Heparán sulfato |
| MPS II | Hunter | IDS (Cr.X) | Idurono sulfatasa | |
| MPS III | Sanfilippo A B C D | SGSH NAGLU HGSNAT GNS | Heparán N sulfatasa N acetil glucosaminidasa α glucosaminidotransferasa N acetilglucosamina 6 sulf. | Heparán sulfato |
| MPS IV | Morquio A B | GALNS GLBI | Galactosamina 6 sulfatasa Galactosidasa β | Queratán sulfato |
| MPS VI | Maroteaux-Lamy | ARSB | Arilsulfatasa β | Dermatán sulfato |
| MPS VII | Sly | GUSB | Glucuronidasa β | Dermatán sulfato Heparán sulfato |

de la puesta en marcha de fenómenos inflamatorios que participan de forma significativa en el daño tisular progresivo.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mucopolisacaridosis son enfermedades multisistémicas, crónicas y progresivas. Desde un punto de vista clínico podemos distinguir tres tipos de presentación según la afectación predominante: enfermedad de depósito clásica (MPS I, II, VI y VII), enfermedad neurodegenerativa (MPS III) y enfermedad ósea (MPS IV). En la tabla 2 se muestran las diferentes formas de presentación y los síntomas principales de las MPS. En la mayoría de las MPS se diferencian unas formas severas y unas formas atenuadas que se distinguen principalmente por la

edad de presentación, la progresión de la enfermedad y el grado de afectación neurológica.

3.1. Enfermedad de depósito (MPS I, II, VI y VII)

La forma de presentación más clásica es la que conlleva un fenotipo característico y tosco, talla baja, visceromegalias, afectación ósea y afectación neurológica, entre otras. Los pacientes suelen tener una exploración normal al nacimiento y los signos y síntomas se instauran en los primeros meses de la vida para las formas severas, y en la infancia tardía o adolescencia para las formas atenuadas³.

El fenotipo característico de este grupo de pacientes se pone de manifiesto a lo largo del primer año. Incluye unos

Tabla 2. Principales síntomas de las mucopolisacaridosis.

| | MPS I | MPS II | MPS III | MPS IV | MPS VI | MPS VII |
|----------------------------------|-------|--------|---------|--------|--------|---------|
| Talla baja | X | X | | X | X | X |
| Fenotipo tosco | X | X | | X | X | X |
| Disostosis ósea | X | X | | X | X | X |
| Otitis de repetición | X | X | | | X | X |
| Hipertrofia adenoide y amigdalar | X | X | | | X | X |
| Sordera | X | X | X | | X | X |
| Opacidades corneales | X | | | X | X | X |
| Valvulopatía cardíaca | X | X | | | X | X |
| Hepatosplenomegalia | X | X | | | X | X |
| Deterioro neurológico | X | X | X | | | |
| Síndrome túnel carpiano | X | X | | | X | X |
| Compromiso medular | X | X | | X | X | X |

rasgos faciales toscos con frente prominente, raíz nasal ancha y deprimida, cabello grueso, labios gruesos y macroglosia. Además presentan talla baja con tronco corto, abdomen prominente y macrocefalia con forma dolicocefálica. A nivel abdominal, la hepatosplenomegalia es significativa desde etapas tempranas. La afectación del tejido conectivo por el depósito de GAG favorece la aparición de hernias de repetición, y es especialmente característica la umbilical.

La afectación ósea se traduce en rigidez articular, deformidades esqueléticas severas como cifosis toracolumbar, escoliosis, o subluxación de caderas⁴. A nivel de las extremidades son característicos el genu valgo y las manos en garra. Radiológicamente muestran una disos-

tosis múltiple: vértebras toracolumbares ovoides o con forma de gancho por amputación de su porción anterosuperior, cráneo dolicocefalo, silla turca agrandada en J u ω , ensanchamiento de costillas y clavículas, hipoplasia de los acetábulos, coxa valga, genu valgo, acortamiento de tibias, ensanchamiento de las diáfisis de los huesos largos y afilamiento de los extremos proximales de los metacarpios⁵.

En todos los pacientes son frecuentes las complicaciones otorrinolaringológicas en forma de otitis de repetición e hipertrofia adenoidea y amigdalar⁶. Esto último puede provocar un síndrome de apneas obstructivas durante el sueño que requiere de un estudio y tratamiento específicos. Es muy común el desarrollo de hipoacusia que suele ser de origen

mixto: neurosensorial por la compresión nerviosa en el canal y de transmisión por la ocupación frecuente del oído medio por mucosidad. Dada la posible interferencia con el desarrollo del lenguaje de los niños se requiere de un seguimiento y tratamiento precos.

A nivel ocular los pacientes con MPS I, VI y VII presentan opacidades corneales que son manifiestas en fases tempranas, pero no suelen repercutir en la función visual hasta edades más avanzadas⁷. Otro posible factor de déficit visual irreversible que hay que evitar es la instauración de un papiledema secundario a una hidrocefalia de evolución lenta y poco sintomática.

Las anomalías cardíacas son frecuentes en las MPS e incluyen disfunción valvular, engrosamiento miocárdico y estenosis de las arterias coronarias⁸. La enfermedad valvular implica principalmente a las válvulas aórtica y mitral (siendo característica la insuficiencia valvular en las primeras etapas).

Desde el punto de vista pulmonar existen varios factores que conducen a una insuficiencia respiratoria progresiva: mecanismos obstructivos por problemas en la vía aérea superior o por depósitos de GAG en el árbol tráqueo-bronquial, un patrón restrictivo por las anomalías esqueléticas y el depósito de GAG en tejido conectivo y, finalmente, las complicaciones de las sobreinfecciones de repetición desde edades muy tempranas⁹.

La afectación del sistema nervioso central es característica de las formas severas de MPS I y II (raramente también en MPS VII). Se inicia con un retraso en el desarrollo que evoluciona a un deterioro

neurocognitivo progresivo con pérdida de lenguaje y comprensión, de las habilidades motoras, trastorno de conducta y, en fases avanzadas, epilepsia y estado vegetativo. Existen otras complicaciones comunes a todas las MPS de este grupo, muy frecuentes pero poco sintomáticas, que es importante conocer y detectar a tiempo. La hidrocefalia es una complicación que puede aparecer en formas atenuadas o en pacientes sin afectación cognitiva, debida al depósito de GAG en el espacio subaracnoideo. La sospecha viene dada por los controles de fondo de ojo y la detección de un papiledema o por los hallazgos de neuroimagen. El compromiso medular por estrechamiento del canal a nivel cervical es debido al acúmulo de GAG en las meninges y a las anomalías esqueléticas¹⁰. La evaluación neurorradiológica y neurofisiológica por potenciales evocados somestésicos nos indicarán el momento más indicado para la intervención. Por último, es muy frecuente también, el síndrome del túnel carpiano como consecuencia de la afectación ósea y articular y del depósito de GAG en el retináculo flexor. Su diagnóstico e intervención temprana conllevan un mejor pronóstico funcional. Incluso en los pacientes sin afectación neurocognitiva, son frecuentes las anomalías en la neuroimagen: aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, alteración de la sustancia blanca y dilatación ventricular.

3.2. Enfermedad neurodegenerativa (MPS III)

Los pacientes con el síndrome de Sanfilippo, en cualquiera de sus formas,

Tabla 3. Signos y síntomas de presentación de las mucopolisacaridosis.

- **AFECCIÓN ESQUELÉTICA:**
 - Contracturas articulares
 - Afectación articular precoz sin signos inflamatorios
 - Mano en garra
 - Cifosis dorsal, especialmente en niños pequeños
 - Evidencia radiológica de disostosis múltiple
- **OTROS SIGNOS:**
 - Fenotipo toscó
 - Macrocefalia
 - Talla baja
 - Opacidades corneales
 - Otitis de repetición
 - Sordera
 - Infecciones respiratorias de repetición
 - Hernias de repetición
 - Hepatosplenomegalia
 - Síndrome de túnel carpiano en niños o adolescentes

presentan una clínica predominantemente neurológica. En etapas tempranas presentan un desarrollo normal o levemente retrasado y a partir de los 3-4 años una pérdida lenta de las funciones: lenguaje, control de esfínteres, habilidades manuales. Es característico un trastorno de conducta con hiperactividad marcada, movimientos no propositivos y tendencia a llevar cualquier objeto a la boca. En etapas finales aparecen crisis epilépticas, trastorno de la deglución y, finalmente, estado vegetativo¹¹.

A diferencia del resto de las MPS no suele haber afectación extraneurológica importante. Sin embargo, muchos pacientes presentan un trastorno digestivo

con tendencia a la diarrea, hipoacusia, infecciones respiratorias, anomalías fenotípicas y alteraciones del cabello.

3.3. Enfermedad esquelética (MPS IV)

La enfermedad de Morquio es debida al defecto en el metabolismo de keratán sulfato, componente principal de cartilago y córnea, por lo que es obvio que la afectación en estos pacientes involucrará estos órganos¹².

A diferencia de la afectación en otras MPS, en que predomina la rigidez articular, los pacientes con MPS IV presentan hiperlaxitud articular muy marcada. Las deformidades esqueléticas son muy pre-

Tabla 4. Tratamiento actual de las mucopolisacaridosis.

| Tipo | TES EV | TES IT | TMO |
|--|---|----------------------------|-------------------------|
| MPS I | Laronidasa, Aldurazyme®, Genzyme | Ensayo clínico en fase II | Sí, menores de 2,5 años |
| MPS II | Idursulfasa, Elaprase®, Shire | Ensayo clínico en fase II | |
| MPS III A MPS III B MPS III C MPS III D | | Ensayo clínico en fase IIb | |
| MPS IV A MPS IV B | Elosulfasa α , Vimzim®, Biomarin | | |
| MPS VI | Galsulfasa, Naglazyme®, Biomarin | | |
| MPS VII | | | Sí |

EV: endovenoso; IT: intratecal; MPS: mucopolisacaridosis; TES: tratamiento enzimático sustitutivo; TMO: trasplante de médula ósea.

coces y prominentes (cifosis, pectus excavatum, genu valgo) y se acompañan de talla baja (muchas veces difícil de medir por las dificultades para mantener una posición erecto).

Las opacidades corneales son otro síntoma característico de estos pacientes, pero, en la mayoría de ocasiones, no tan severa como en MPS I y VI, por lo que la visión no está comprometida.

4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se inicia, como es habitual, por la sospecha clínica a través de la detección de algunos de los síntomas iniciales. En las formas atenuadas las manifestaciones pueden ser mucho más sutiles y, por ello, más difíciles de objetivar. En la tabla 3 se enumeran los signos y síntomas clínicos que motivan con mayor frecuencia la consulta inicial. En ocasiones es necesaria la realización de alguna prueba complementaria para apoyar

la sospecha diagnóstica. En el caso de las MPS con afectación esquelética, las radiografías óseas (principalmente columna, caderas y manos) suelen tener un alto valor en la orientación inicial¹³.

El siguiente paso consiste en el estudio de la eliminación de GAG en orina, preferentemente de 24 horas. Esta determinación puede ser cuantitativa o cualitativa (que en caso de dudas sobre el tipo de MPS es obligada). El patrón de eliminación es específico para cada MPS (Tabla 1). En algunas ocasiones la excreción de GAG en orina puede ser normal o en el límite alto del rango, lo cual no descarta el diagnóstico de MPS si la clínica es sugestiva de ello.

La confirmación de la enfermedad y del tipo de MPS es la determinación de la actividad enzimática en leucocitos, plasma o fibroblastos, que siempre debe resultar disminuida. Actualmente es posible la determinación de GAG y la medición

de actividad enzimática en gota seca en papel impregnado. Una vez obtenemos el resultado, el estudio genético es imprescindible para poder ofrecer un asesoramiento reproductivo y estudios prenatales.

5. BASES DEL TRATAMIENTO

En los últimos años los avances en el tratamiento en las mucopolisacaridosis y otras enfermedades lisosomales han supuesto un cambio importante en su pronóstico y en la calidad de vida de los pacientes. Clásicamente el manejo se limitaba al tratamiento sintomático de las complicaciones desde un abordaje multidisciplinar. Desde hace unas décadas existe la posibilidad de reponer la actividad enzimática por distintas vías o disminuir la carga de sustrato acumulable; y, en breve, nuevos tratamientos con diferentes abordajes fisiopatológicos estarán en disposición de ser ensayados en pacientes. En todos los casos, y dado el carácter progresivo de este grupo de trastornos, es importante la instauración del tratamiento en la edad más temprana posible, lo que implica un diagnóstico precoz¹⁴⁻¹⁵. La tabla 4 refleja los tratamientos que actualmente están disponibles o en fase pre-clínica.

5.1. Tratamiento de soporte

A pesar de los múltiples avances terapéuticos, el tratamiento multidisciplinar de soporte sigue siendo el más importante para asegurar al paciente la mejor calidad de vida posible. Estas medidas deben abordar tanto los diferentes aspectos de la afectación como sus necesidades generales para la integración en la vida diaria.

El soporte nutricional adecuado es imprescindible para todos los pacientes en cualquier estadio de su enfermedad. Esto incluye tanto la planificación de una dieta adecuada para cubrir las necesidades calóricas, vitamínicas y minerales, como la instauración de vías de alimentación artificiales como la sonda nasogástrica o la gastrostomía en el caso de trastornos de la deglución. Así mismo, deben tenerse en cuenta en la dieta la tendencia al estreñimiento que puede alternarse con episodios de diarrea de causa no aclarada, probablemente por disfunción intestinal secundaria al depósito de GAG.

El apoyo psicológico es necesario tanto para el paciente como para su familia. Ambos deben adaptarse a las diferentes fases del proceso y estar preparados para afrontar la fuerte carga sanitaria, familiar y social que generan estas enfermedades. Asimismo, en las primeras etapas son relevantes las medidas de atención temprana al desarrollo psicomotor para obtener la máxima capacidad de desarrollo del niño.

Los problemas óseos requieren de la participación de ortopedas, traumatólogos y rehabilitadores para la prevención y corrección de las lesiones óseas y de las deformidades secundarias¹⁶. La fisioterapia ayuda a mejorar tanto la resistencia como la flexibilidad de algunas articulaciones y debe realizarse una o dos veces por semana como mínimo. Las intervenciones pueden ser necesarias para la fijación de la columna, liberación de tendones en las manos y en ocasiones cirugía de la cadera. Estas medidas deben completarse con las encaminadas

a conseguir una correcta mineralización ósea: ejercicio físico, actividades al sol y vitamina D o bifosfonatos cuando sean necesarios.

Las alteraciones cardíacas requieren el seguimiento periódico por el servicio de cardiología y puede ser necesaria la intervención quirúrgica para reemplazo valvular o el tratamiento médico de arritmias o insuficiencia cardíaca. Asimismo, debe realizarse profilaxis de endocarditis bacteriana ante situaciones de riesgo.

Los problemas de la vía aérea superior, que con frecuencia comportan apneas obstructivas, requieren de la práctica de amigdalectomía y adenoidectomía en la mayoría de pacientes así como la colocación de drenajes transtimpánicos. En ocasiones puede ser necesaria más de una intervención. En cuanto a los problemas respiratorios, además del tratamiento antibiótico y broncodilatador de las infecciones de repetición, en fases avanzadas los pacientes pueden requerir oxigenoterapia y soporte ventilatorio, generalmente con sistemas no invasivos (BPAP o CPAP ya sea nocturno o diurno).

El seguimiento neurológico y la intervención del neurocirujano son imprescindibles para la detección y el tratamiento de las complicaciones neurológicas tratables que incluyen: hidrocefalia, compromiso medular, síndrome del túnel carpiano y crisis comiciales. Las intervenciones para colocación de drenaje ventrículo-peritoneal, descompresión de la médula o fijación de la columna cervical y el tratamiento médico con anticomiciales y antipsicóticos forman parte de la terapia habitual, especialmente en pacientes con deterioro neurológico.

Los problemas oftalmológicos (glaucoma, alteraciones retinianas y alteraciones del nervio óptico) requieren un seguimiento periódico y el tratamiento de la hipertensión ocular cuando se detecta. Desde el punto de vista de la audición, además de las intervenciones para facilitar el drenaje de la vía aérea y oído medio, es necesaria en muchos casos la colocación de audífonos. El diagnóstico debe ser realizado de forma precoz para no comprometer el desarrollo del lenguaje en estos pacientes y favorecer el retraso en las adquisiciones.

Debido a las frecuentes intervenciones quirúrgicas es conveniente hacer constar el hecho de que son pacientes con un riesgo anestésico importante¹⁷. Entre las dificultades que se pueden presentar se encuentran: problemas para mantener la vía aérea permeable en la inducción anestésica y dificultades en la intubación, riesgo de edema y problemas ventilatorios en la extubación y finalmente, en pacientes con afectación ósea cervical, debe tenerse en cuenta la posibilidad de lesión medular con las movilizaciones forzadas.

La asistencia debe involucrar también a todos los especialistas necesarios para abarcar las posibles facetas de la afectación en una atención coordinada ya que el gran número de visitas puede interferir de forma relevante en la organización de la vida cotidiana.

5.2. Tratamiento de reposición enzimática

El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) consiste en la administración periódica por vía endovenosa de la en-

zima deficitario marcado con una señal bioquímica. Su fundamento radica en la comprobación de que una enzima administrado de forma exógena a un medio celular es capaz de penetrar en las células a través de los receptores manosa 6 fosfato (o LIMP 2, en el caso de la glucocerebrosidasa) y actuar correctamente. Se ha observado, además, que un 1-5% de actividad metabólica es capaz de corregir el defecto metabólico en la línea celular.

Las enzimas para las mucopolisacaridosis I, II y VI (laronidasa de laboratorios Genzyme, idursulfasa de laboratorios Shire y galsulfasa de laboratorios Biomarin) tienen efectos rápidamente objetivables al disminuir el tamaño de las visceromegalias y la eliminación de GAG en orina. A más largo plazo mejoran o estabilizan la capacidad vital forzada, la hipertrofia ventricular y la movilidad en algunas articulaciones. En todos los casos la administración es semanal. Este año 2014 se ha aprobado por las autoridades sanitarias de EE.UU. (FDA) y las europeas (EMA) la terapia enzimática para la MPS IVA (elosulfasa alfa-Biomarin), que se han mostrado efectiva en mejorar el rendimiento físico en la prueba de la marcha de los 6 minutos y en el estado general de los pacientes.

El TES presenta unas ventajas importantes respecto a otros tratamientos como son: su fácil administración por vía venosa, con pocos efectos secundarios; la posibilidad de ser efectiva con niveles bajos de enzima y la poca toxicidad de dosis elevadas. Los efectos en los órganos más sensibles a la enzima son rápidos y duraderos¹⁸⁻¹⁹.

Asimismo, el TES presenta unas limitaciones que deben tenerse en cuenta en el momento de plantear el tratamiento. Unas son consecuencia de la naturaleza de la enfermedad: por un lado, algunos síntomas no son debidos directamente al depósito de sustrato sino a fenómenos secundarios (inflamación, apoptosis, autofagia) y no son fácilmente corregibles; por otro, el carácter progresivo de los procesos hace que en fases avanzadas no sea tan efectivo. Además existen algunas limitaciones atribuibles a los propios fármacos: no atraviesan la barrera hematoencefálica y no penetran bien en hueso, cartilago y válvulas cardíacas; provocan la síntesis de anticuerpos que pueden afectar a la eficacia clínica y, por último, su precio es, actualmente, muy elevado. En estos momentos existen ensayos clínicos para valorar la efectividad del tratamiento intratecal en MPS I, MPS II y MPS IIIA.

5.3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Desde los años 80 el trasplante de células hematopoyéticas ha sido una terapia efectiva en diversos errores congénitos del metabolismo, especialmente en enfermedades lisosomales y peroxisomales. La eficiencia se basa en la provisión de enzimas a las diferentes tejidos por parte de las células donantes que migran desde el sistema cardiocirculatorio. La enzima puede ser traspasado de una célula a otra por un fenómeno de corrección cruzada (*cross-correction*) mediada por los receptores manosa 6 fosfato. Existen actualmente dos posibilidades de donación: células hematopoyéticas de médula ósea de donante sano

(preferiblemente emparentado) o células hematopoyéticas de cordón umbilical. Ambas técnicas presentan buenas tasas de resultados y supervivencia cuando la indicación y el tiempo del trasplante son los apropiados.

La ventaja principal de la terapia celular es la corrección definitiva del defecto enzimático en aquellos tejidos en los que las células donadas implantan bien. Sin embargo, presenta unos inconvenientes que impiden que sea utilizado como tratamiento general para todas las mucopolisacaridosis. Por un lado, el beneficio depende de la gravedad de la enfermedad y del momento del trasplante. Por otro, el efecto es diferente en los distintos tejidos: es muy efectivo en órganos con sistema retículo-endotelial, tiene poco impacto en el hueso y las células del SNC necesitan de un período de 6-12 meses para que se establezca el deterioro. Por último, algunos aspectos del propio trasplante pueden afectar al pronóstico final: nivel enzimático del donante, grado e implantación del quimerismo, enfermedad de injerto contra huésped, necesidad de inmunosupresión.

En estos momentos existe un consenso respecto a las indicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos que limitan la indicación como tratamiento de elección para MPS I en pacientes menores de 2 años y medio y en la MPS VII²⁰.

5.4. Tratamiento de reducción del sustrato

El fundamento del tratamiento de reducción de sustrato se basa en limitar la síntesis de la molécula compleja que no

puede ser degradada en el lisosoma y de ese modo evitar el acúmulo y los efectos secundarios derivados del mismo. Se utiliza un fármaco que inhibe parcialmente la síntesis de glicosilceramidas actuando a nivel de la glicosilceramida sintetasa. De esta manera se sintetizan menos moléculas de glicosilceramidas y, por lo tanto, menos entran en el lisosoma para ser degradadas. Con todo ello, pequeñas cantidades de enzima lisosomal residual son suficientes para evitar el acúmulo de sustrato.

En el caso de las MPS se ha intentado este objetivo con algunas sustancias como la genisteína en pacientes con MPS III con resultados variables. Actualmente se están ensayando dosis de hasta 160 mg/kg/día para valorar su efectividad.

5.5. Terapia génica

La terapia génica consiste en la obtención de un gen funcional que produzca la enzima adecuada para reemplazar al deficitario. Estas técnicas se pueden aplicar *in vivo*, con la introducción en las células o tejidos afectados del gen adecuado, o *ex vivo* cuando el cambio genético se realiza en líneas de células hematopoyéticas que luego son trasplantadas al paciente.

Esta aproximación terapéutica es la más fisiopatológica y cuenta con dos factores que le añaden ventajas una vez aplicada: por un lado, la observación de que poca cantidad de enzima (1-10%) es suficiente para un correcto funcionamiento celular y, por otro, el fenómeno de corrección cruzada por el cual la enzima puede ser transferido de una célula a otra y ser normofuncionante.

Existen, sin embargo, unas limitaciones importantes en el momento actual. Una de ellas es el poder transferir una cantidad suficiente del gen activo o de la población celular adecuada al tejido afectado. Para superar la barrera hematoencefálica se está ensayando la administración del vector o las células corregidas a través de inyecciones esteroatáxicas e intraventriculares. Un segundo problema es el nivel y la duración de la expresión del producto transgénico administrado en su lugar de acción. Por último, la potencial toxicidad de la administración a través de vectores no está bien establecida.

En la actualidad esta línea de investigación se está desarrollando muy activamente y está prevista la realización de ensayos clínicos para pacientes con MPS III y VII en los próximos años²¹.

6. CONCLUSIONES

Las mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias, multisistémicas y progresivas debidas al depósito de GAG en los diferentes tejidos.

Existen diversos tipos de MPS en función del defecto enzimático y el material que se acumula, y se corresponden con diferentes formas de presentación clínica. La MPS III es, fundamentalmente, una enfermedad neurodegenerativa y la MPS IV una enfermedad ósea. Los demás grupos (MPS I, MPS II, MPS VI y MPS VII) presentan un fenotipo característico, hepato esplenomegalia, afectación visceral, afectación sensorial y grados variables de afectación neurológica.

El diagnóstico precoz es imprescindible para iniciar el tratamiento lo antes posible y así mejorar el pronóstico y la ca-

lidad de vida de los pacientes. A pesar de que lo más importante es el seguimiento multidisciplinar y el tratamiento de todas las complicaciones, en estos momentos existe la posibilidad de tratamiento enzimático sustitutivo para las MPS I, II, IV y VI, y trasplante de médula para la MPS I (menores de 2.5 años) y MPS VII. Están en fase de ensayo las terapias intratecales para MPS I, II y IIIA. La terapia génica probablemente estará disponible en los próximos años.

7. RECURSOS WEB

- Orphanet
www.orpha.net
- Asociación española de mucopolisacaridosis: www.mpsesp.org
- Fundación Stop Sanfilippo
www.stopsanfilippo.org

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*; 2011;50 Suppl 5:v4-12.
2. Lampe C, Bellettato CM, Karabul N, Scarpa M. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39:431-55.
3. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010; 33:589-604.
4. Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011; 50 Suppl 5:v19-25.
5. Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, Belfiore G, Cappello G, Foti PV, Milone P, Di Bella D, Barone R, Fiumara A, Sorge G, Ettorre GC. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2013; 4:443-59.
6. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera

- MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005; 69:589-95.
7. Ganesh A, Bruwer Z, Al-Thihli K. An update on ocular involvement in mucopolysaccharidoses. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24: 379-88.
 8. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011; 34:1183-97.
 9. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36:201-10.
 10. Sganzerla EP, Giussani C, Grimaldi M, Parini R, Ingelmo P, Trezza A, Visocchi M. Craniovertebral junction pathological features and their management in the mucopolysaccharidoses. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2014; 40:313-31.
 11. Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31:240-52.
 12. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab.* 2013; 110:54-64.
 13. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011 D; 50 Suppl 5:v41-8.
 14. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39:215-24.
 15. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50 Suppl 5:v49-59.
 16. White KK, Sousa T. Mucopolysaccharide disorders in orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013; 21: 12-22.
 17. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, Jones S, Rowe R, Solanki GA, Valdemarsson B. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36:211-9.
 18. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014; 111:63-72.
 19. Wraith JE. Enzyme replacement therapy for the management of the mucopolysaccharidoses. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009; 47 Suppl 1:S63-5.
 20. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010; 47:59-69.
 21. Baldo G, Giugliani R, Matte U. Gene delivery strategies for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014; 11:449-59.

Guía de la Mucopolisacaridosis I

J. Dalmau Serra, I. Vitoria Miñana

Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital La Fe. Valencia

1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis (MPS) I pertenece al grupo de MPS, caracterizadas por un deterioro de la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG). A su vez, las MPS pertenecen al grupo de enfermedades de depósito lisosomal, conjunto de más de 50 enfermedades genéticas causadas por el acúmulo patológico de material no degradado y cuya incidencia estimada es de 1:8.000 nacidos vivos.

La MPS I es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal que se produce por el déficit de la enzima α -L-iduronidasa (IDUA). Los pacientes con MPS I no son capaces de degradar los GAG dermatán sulfato y heparán sulfato, por lo que se acumulan en los lisosomas ocasionando un deterioro progresivo de múltiples órganos^{1,2}. Su incidencia global aproximada es de 1:100.000 nacidos vivos³. Se han descrito casos en todas las áreas geográficas y en todos los grupos étnicos. La mayor incidencia conocida es la de la población de nómadas irlandeses con una incidencia de hasta 1:371.

Aunque la enfermedad de Hurler clásicamente se presentaba como el prototipo para la descripción clínica de la MPSI este concepto ya no se mantiene. Actualmente ya sólo para la MPS I se describen tres formas clínicas según su presentación:

- enfermedad de Hurler (MPS I H): con afectación grave
- enfermedad de Hurler-Scheie (MPS I H-S): con afectación intermedia
- enfermedad de Scheie (MPS I S): con afectación leve.

De acuerdo con los conceptos actuales, la MPS I es una enfermedad con una gravedad variable, con un continuo en la gradación de presentación y gravedad; por ello se prefiere el término de “atenuado” frente al de “leve”, dado que, en mayor o menor medida, en todos los casos hay discapacidades debidas a la afectación corporal más o menos multi-sistémica.

Quizás sea más práctico, como se indica en la tabla 1, distinguir la forma grave y la forma atenuada en la que se in-

Tabla 1. Clasificación clínica de la MPS I y características generales.

| Tipo de MPS I | | |
|--------------------------|-------------------|---|
| MPS I H (Hurler) | Fenotipo grave | Clínica en el primer año de vida Esperanza de vida: 10 años (curso natural) Afectación neurológica progresiva Insuficiencia cardiorrespiratoria |
| MPS I HS (Hurler-Scheie) | Fenotipo atenuado | Edad de diagnóstico variable Esperanza de vida: edad adulta (grado de afectación variable) Afectación neurológica leve o ausente Rigideces articulares |
| MPS I S (Scheie) | | |

cluirían tanto el fenotipo MPS I HS como el MPS I S⁴.

La incidencia de cada una de estas formas clínicas no es bien conocida. En los datos iniciales del registro de MPS I provenientes de 24 países, el 47% eran MPS I H, el 25% MPS I HS, el 13% MPS I S y el 15% una forma indeterminada; los pacientes con un inicio de la enfermedad anterior a los 5 años de edad tienen mayor probabilidad de padecer la MPS I H⁵.

Hasta hace pocos años los enfermos de MPS I sólo podían beneficiarse de tratamiento sintomático. Actualmente, con el trasplante de células madre hematopoyéticas y la terapia enzimática de sustitución, el pronóstico ha cambiado radicalmente, con disminución de la mortalidad y morbilidad, y mejora de la calidad de vida y de la supervivencia global en todas las formas clínicas del síndrome⁶⁻⁸.

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

El gen de la IDUA se localiza en el cromosoma 4p16.3. Actualmente en la

base de datos *Human Gene Mutation Database* (www.hgd.org) hay descritas más de 110 mutaciones en dicho gen. Dado que hay una gran variabilidad de mutaciones con pocos casos descritos, todavía no se está en condiciones de establecer una buena correlación genotipo-fenotipo. No obstante, los alelos p.W402X y p.Q70X están descritos en más del 50% de casos de MPS I en población caucásica. En general, los pacientes que tienen 2 alelos que ocasionan un codón de parada (tipo “nonsense”) presentan un fenotipo grave de MPS I, y aquellos con mutaciones puntuales que afectan a la pauta de lectura (tipo *missense*) suelen presentar un fenotipo atenuado. Otros sujetos con los alelos p.R89Q o c.678-7g-a (IVS 5-7g-a) asociados con una mutación nula (tipo “null”) suelen presentar un fenotipo atenuado. Además, han sido descritos múltiples polimorfismos en el gen IDUA que parecen influir sobre el fenotipo clínico en presencia de un alelo patológico^{9,10}.

La manera en que la acumulación de GAG en los lisosomas produce los sínto-

mas clínicos no es totalmente conocida, aunque probablemente los mecanismos implicados deben tener en cuenta no sólo el simple depósito de los GAG sino también la acción de mediadores inflamatorios a niveles celular y extracelular.

3. FISIOPATOLOGÍA

La función de la α -L-iduronidasa es romper los residuos terminales de los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato. A nivel tisular, los GAG son componentes estructurales importantes de las membranas celulares, la matriz extracelular y el tejido conectivo, el cartílago y los fluidos articulares. A nivel celular, los GAG están involucrados en la división y diferenciación celular.

La deficiencia enzimática provoca una acumulación progresiva de GAG no degradados en casi todos los tejidos, desencadenando una cascada de procesos patológicos específicos de cada órgano, que incluyen cambios mediados por componentes inflamatorios. El resultado final es consecuencia de la remodelación, fibrosis, esclerosis e hipertrofia. A medida que la enfermedad avanza, algunos de estos cambios se vuelven irreversibles.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

4.1. Espectro de la enfermedad

En la MPS I hay una variedad de fenotipos con un rango continuo de gravedad. Las características clínicas comunes de la MPS I incluyen tosquedad facial, rinitis crónica, otitis media recurrente, hepatosplenomegalia, opacidad corneal, hernias inguinales o umbilical, hipertrofia y valvulopatías cardíacas, insuficiencia respira-

toria, rigidez articular, disostosis múltiple, talla baja y, en pacientes con afectación grave, retraso del desarrollo y deterioro cognitivo progresivo.

MPS I H

En los pacientes con afectación más grave (MPS I H) las manifestaciones se inician en el lactante y son rápidamente progresivas.

En este caso, los signos/síntomas iniciales suelen ser:

- Giba dorso-lumbar (cifosis)
- Rasgos faciales “toscos”
- Opacidad corneal
- Hepatomegalia
- Hernia inguinal o umbilical grande o recurrente

De estos signos hay que destacar la presencia de la giba en el lactante como signo guía precoz. Así, en la serie de Cleary et al.¹¹ la cifosis toracolumbar fue el hallazgo de presentación en un 41% de los pacientes con MPS I H. Por tanto, la presencia de una giba toracolumbar no filiada en un lactante debería ser sospechosa de MPS I, más aún, si presenta vértebras ovoides o con amputación anterosuperior en la radiografía lateral de columna¹².

Los síntomas/signos más tardíos en la MPS I H incluyen:

- Disostosis múltiples
- Artropatías graves
- Hipoacusia
- Deterioro cardíaco, respiratorio y neurológico

Sin tratamiento, el 75% de pacientes fallecen antes de los 10 años por enfer-

medades obstructivas de las vías aéreas o complicaciones cardíacas.

MPS I S

En los pacientes con el fenotipo MPS I S el diagnóstico puede hacerse en la adolescencia debido a que las manifestaciones tempranas son sutiles y parecidas a las de otras patologías más frecuentes. Los datos tempranos incluyen valvulopatías, opacidad corneal, contracturas articulares, hernias y síndrome del túnel carpiano. Mantienen un nivel intelectual normal y suelen sobrevivir hasta la edad adulta aunque a menudo con mayor morbilidad. En la MPS I S la mayoría de los síntomas aparecen antes de los 12 años, siendo los más precoces las hernias y las contracturas articulares no inflamatorias¹³. En la serie de Cimaz et al.¹⁴ todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década. El síntoma más frecuente fue rigidez y/o contracturas en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron: dedos en gatillo, cifosis, genu valgo y disostosis múltiple; el síndrome del túnel carpiano, aunque puede estar presente en fases iniciales, suele ser asintomático durante mucho tiempo. Otras alteraciones extraesqueléticas frecuentes fueron: la valvulopatía, opacidad corneal, obstrucción de vías respiratorias superiores, otitis y la hipoacusia.

MPS I HS

En los pacientes con MPS I HS el comienzo de los síntomas significativos es entre los 3 y los 8 años de edad, pero si se realizan evaluaciones cuidadosas más tempranas podrían revelar visceromegalias moderadas, opacidad corneal

y disostosis múltiple ligera¹⁵. En las formas atenuadas (MPS I HS y MPS I S) las manifestaciones son más sutiles y tienden a obviarse o se interpretan de forma incorrecta. En la serie de Vijay et al.¹⁶ los síntomas de presentación más comunes en la MPS I HS fueron: rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas ORL recurrentes (27%) y hernias umbilicales (27%).

4.2. Afectación clínica por aparatos y sistemas

En la tabla 2 se resumen los principales signos y síntomas de la enfermedad de Hurler¹⁷.

4.2.1. Aspecto facial

El depósito progresivo de GAG en los tejidos blandos de la cara es responsable de los rasgos faciales. Estos cambios en el aspecto pueden ser el motivo de consulta de padres que observan que su hijo tiene una cara peculiar, sobre todo si presentan fenotipo MPS I H.

La llamada facies tosca es la conjunción de los siguientes datos clínicos:

- macrocefalia
- escafocefalia
- frente prominente
- cejas muy pobladas con sinofridia
- hipertelorismo
- nariz con narinas anchas antevertidas
- puente nasal hundido (“en silla de montar”)
- labios gruesos
- boca entreabierta
- macroglosia e hiperplasia gingival
- lóbulos de las orejas engrosados
- cuello corto

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de la MPS I. Modificado de Clarke¹⁷.

| SISTEMA DE ÓRGANOS | CARACTERÍSTICA |
|------------------------------------|---|
| Aspecto facial | Macrocefalia - escafocefalia frente prominente cejas pobladas con sinofridia hipertelorismo narinas anchas antevertidas puente nasal hundido labios gruesos macroglosia e hiperplasia gingival lóbulos de las orejas engrosados |
| Sistema nervioso central | Retraso desarrollo psicomotor (6 – 24 meses) Deterioro cognitivo Hidrocefalia comunicante Espacios perivasculares de Virchow-Robin (RMN) |
| Ojos | Opacidad corneal Disminución agudeza visual Glaucoma Compresión del nervio óptico |
| Oídos, nariz y garganta | Secreción nasal persistente Síndrome de apnea del sueño Hipoacusia mixta Otitis media recurrente Miringotomía, adenoidectomía y/o amigdalectomía |
| Aparato respiratorio | Obstrucción de las vías respiratorias superiores Capacidad vital reducida Patrón enfermedad pulmonar restrictiva Hiperreactividad bronquial |
| Corazón | Valvulopatía (aórtica y/o mitral) Miocardiopatía Coronariopatía Arritmia |
| Articulaciones y aparato locomotor | Talla baja Disostosis múltiple Rigideces articulares Manos en garra Jiba (cifosis dorso-lumbar) |

4.2.2. Sistema nervioso

Las alteraciones cerebrales son variables según el grado de afectación. Así,

en el MPS I H hay una detención del desarrollo psicomotor entre los 6 y 24 meses de vida, de modo que pueden tener

retraso en la sedestación, bipedestación o en los primeros bisílabos.

Posteriormente presentan una regresión, con pérdida de habilidades cognitivas adquiridas. La limitación funcional de las manos, la agudeza visual reducida, la pérdida auditiva, las apneas del sueño y la macroglosia contribuyen a dificultar el aprendizaje y retrasar el desarrollo. En pacientes con fenotipo MPS I HS el deterioro cognitivo puede ser leve o moderado mientras que los pacientes con el síndrome MPS I S no suelen presentar deterioro.

En el MPS I H puede haber hidrocefalia comunicante, compresión medular y mielopatía o inestabilidad cervical, que pueden producir cefalea, compresión del nervio óptico y debilidad de las extremidades inferiores. La progresión de la hidrocefalia suele ser lenta, de meses a años y el papiledema o los vómitos son raros. En algunos pacientes, la pérdida aguda de visión o los movimientos anormales de los ojos son los primeros signos. Es rara la coexistencia de convulsiones epilépticas en la MPS I y a diferencia de la MPS-II, los pacientes no suelen tener signos de hiperactividad.

Las alteraciones de la resonancia magnética cerebral, sin ser específicas, son bastante frecuentes en la MPS I: aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, hiperintensidades parcheadas de la sustancia blanca en secuencias T2 y, en menor medida, atrofia cerebral.

4.2.3. Ojos

La opacidad corneal aparece en algún grado en todos los pacientes con

MPS I¹⁸, si bien es más evidente en los niños con MPS I H.

La disminución de la agudeza visual también es común y la mala visión puede progresar hasta la ceguera por la combinación de opacidad corneal, degeneración pigmentaria de la retina, glaucoma, compresión y atrofia del nervio óptico. Debido al engrosamiento corneal no es fácil determinar la presión intraocular. Tanto los niños como los adultos con MPS I presentan con frecuencia fotofobia.

4.2.4. Oídos, nariz y garganta

La sintomatología ORL suele ser el primer signo de enfermedad en los pacientes con MPS I H y puede ser un problema progresivamente importante en la MPS I HS. La presencia de secreción nasal persistente, respiración ruidosa, ronquidos y síndrome de apnea del sueño (inicial o recurrente), aunque frecuentes en la infancia, son comunes en los pacientes con MPS I por depósitos de GAG en las vías aéreas superiores. También presentan sinusitis de repetición.

Las pérdidas auditivas de conducción y neurosensoriales (hipoacusia mixta) son frecuentes y pueden ser debidas a depósitos orofaríngeos de GAG, disostosis de los huesecillos auditivos, lesiones en el nervio o daños por las otitis medias de repetición.

Por los motivos indicados, los pacientes MPS I son sometidos con frecuencia a miringotomías, adenoidectomía y/o amigdalectomía.

4.2.5. Aparato respiratorio

La obstrucción de la vía aérea se produce por diversos mecanismos:

restricción del área nasofaríngea por la disposición de la base del cráneo y estrechamiento de la vía aérea por depósitos desde la faringe a la tráquea. Esto condiciona un síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño con el consiguiente riesgo de hipoxemia y trastornos del sueño.

Los pacientes pueden presentar dificultad respiratoria a consecuencia de su reducida capacidad pulmonar, la hepatosplenomegalia, las deformidades del raquis, el pequeño tamaño del tórax y la menor distensibilidad. El estudio de la función pulmonar pone de manifiesto un patrón de enfermedad pulmonar restrictiva por la combinación de las anomalías esqueléticas del tórax y la espalda, la hepatoesplenomegalia y la menor excursión diafragmática. Además, pueden padecer asma e infecciones pulmonares.

4.2.6. Corazón

En todas las formas de MPS I aparece afectación cardíaca progresiva. La afectación valvular (sobre todo, aórtica y mitral) y la miocardiopatía hipertrófica se han descrito con frecuencia en las tres formas clínicas de MPS I.

Las valvulopatías son el resultado de acumulación de GAG, que provocan engrosamiento y pérdida de elasticidad, pudiendo ser necesaria una prótesis valvular. Aparte de las valvulopatías, el paciente puede presentar arritmias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, hipertensión pulmonar y sistémica y *cor pulmonale*. Los lactantes con MPS I H pueden desarrollar una miocardiopatía dilatada aguda que provoque una insuficiencia cardíaca.

La enfermedad coronaria se produce por un engrosamiento vascular difuso a nivel coronario, que puede provocar una complicación potencialmente letal.

4.2.7. Articulaciones y aparato locomotor

Las complicaciones músculo-esqueléticas progresivas son una característica cardinal en la MPS I, pudiendo asociarse a dolor articular e incapacidad.

La llamada “disostosis múltiple” es un conjunto de hallazgos esqueléticos por defectos en la remodelación estructural ósea de los huesos en crecimiento que afecta a todos los huesos.

Algunas características de la disostosis múltiple son:

- Huesos metacarpianos toscos con base afilada.
- Cabezas femorales displásicas
- Picos anteriores de los cuerpos vertebrales.
- Cifosis dorsolumbar, que suele ser un dato precoz.
- Cifosis y/o escoliosis, más frecuentes en fenotipos MPS I S o HS.

Como consecuencia de estas anomalías óseas, los pacientes tienen unos brazos cortos y rechonchos. Las piernas parecen más delgadas, con *genu valgo*. Pueden tener un *pectus excavatum* e hiperlordosis. Los pacientes adultos suelen tener talla baja con un acortamiento mayor del tronco.

La rigidez y las contracturas articulares pueden ser signos tempranos. A diferencia de la artritis juvenil, no hay signos inflamatorios. Inicialmente, la artropatía se presenta como incapacidad

para extender completamente los dedos lo que puede acabar produciendo una verdadera “mano en garra”. También hay una característica limitación en los movimientos de la articulación de los hombros. La rigidez articular simétrica y progresiva conlleva una gran limitación de las actividades cotidianas como andar, vestirse, lavarse los dientes o abrocharse los cordones de los zapatos.

Entre los pacientes MPS I el síndrome de túnel carpiano es muy frecuente y además en los primeros años de vida. La presencia de un síndrome del túnel del carpo en la infancia es muy poco frecuente y en ausencia de un traumatismo previo, probablemente sean las MPS la etiología más común en este grupo de edad¹⁹. La presentación es atípica, siendo la dificultad para el trabajo motor el síntoma común, más que el dolor. Otro dato de estos pacientes son los dedos en gatillo por engrosamiento de los tendones flexores.

4.2.8. Abdominal y gastrointestinal

Tanto el hígado como el bazo son órganos que intervienen en el metabolismo de los GAG. Por ello, estos pacientes tienen hepatomegalia y, en menor medida, esplenomegalia. La función hepática suele estar conservada. Tienen distensión abdominal por la organomegalia.

Tampoco es infrecuente en la infancia la hernia inguinal, por lo que la presencia de hernias inguinales bilaterales o recurrentes y/o de hernia umbilical grande debería instar al despistaje de MPS I.

4.2.9. Piel

Tienen la piel engrosada. La cara y el tronco presentan hipertrichosis y la cara

externa de los brazos está cubierta por más vellosidad de lo habitual.

4.2.10. Dientes

Los pacientes con MPS I pueden desarrollar hipertrofia de las encías, anomalías del esmalte, caries, quistes dentígeros, quistes gingivales y abscesos. Los quistes gingivales, en particular, son dolorosos y debe reconocerse su presencia precozmente.

4.3. Signos de gravedad

De acuerdo con un grupo internacional de expertos, los seis signos clínicos indicativos de gravedad de la enfermedad son:

- edad de comienzo de los síntomas y signos
- retraso en la escala de desarrollo o signos de regresión
- rigideces articulares/artropatías/contracturas
- cifosis
- miocardiopatía
- macrocefalia/protuberancia frontal.

Sin embargo, debido a la gran variabilidad, en la valoración de los expertos no se pudo establecer una escala numérica fiable con estos signos²⁰.

5. DIAGNÓSTICO

Los padres suelen buscar atención médica para su hijo ante el cambio de aspecto físico y facial, las hernias recurrentes o la giba de la espalda. El pediatra o el médico de atención primaria pueden ser los primeros en sospechar la enfermedad.

En este sentido, el diagnóstico precoz de la MPS I es muy importante para aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento. Se ha demostrado que el desarrollo del niño con MPS I H es mejor cuando el trasplante de células madre se realiza precozmente²¹. Un diagnóstico temprano, no solamente mejora la supervivencia, sino que también retrasa las complicaciones y permite un mejor manejo de las mismas.

Primer nivel: GAG en orina

Ante un caso con clínica compatible, resulta útil, especialmente en pediatría, medir las concentraciones de GAG en orina, que son una prueba sensible pero inespecífica para el cribado de la MPS I. Hay que tener en cuenta que pueden darse falsos negativos, especialmente si la orina está muy diluida, o en las formas atenuadas del adulto. Aunque los niveles de GAG suelen ser más elevados en los pacientes con afectación más grave, no es un indicador fiable de gravedad²².

La electroforesis de los GAG en orina puede identificar dermatán sulfato y heparán sulfato, GAG que también están aumentados en la MPS II.

Segundo nivel: Determinación enzimática

En un segundo nivel diagnóstico se sitúa el análisis de actividad enzimática de la IDUA. La muestra puede ser obtenida en forma de gota de sangre seca, suero o plasma^{23,24}. La sangre seca en papel es un método de despistaje general, pero en los casos de gran sospecha de MPS I debe hacerse la determinación enzimática en leucocitos; actualmente no

suele ser necesario su determinación en fibroblastos.

Todas las formas de MPS I tienen un nivel de actividad enzimática casi indetectable, por lo que ésta no es útil para clasificar el fenotipo²⁵.

Tercer nivel: Estudio genético

Finalmente, el estudio genético permitirá localizar las mutaciones de cada uno de los alelos del gen IDUA. En general se acepta que la variabilidad clínica de la MPS I se debe a una heterogeneidad mutacional en el gen.

La MPS I se puede diagnosticar en el período prenatal mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales con una prueba enzimática o un análisis de ADN si se conoce la mutación específica. Esto permite realizar un adecuado consejo genético.

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la MPS I podría plantearse con otras displasias óseas y con otros tipos de MPS.

6.1. Diagnóstico diferencial con otras displasias óseas

Hay que realizar diagnóstico diferencial con todas las displasias óseas que cursen con disostosis múltiple. Estos grupos de enfermedades no suelen asociarse con hepatosplenomegalia, y además, los niveles de excreción de GAG son normales.

- Deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS): esta patología debe descartarse sistemáticamente ya que puede haber similitudes clínicas y eliminan GAG. Los pacientes con DMS pre-

sentan disminución de la actividad de todas las sulfatasas incluida la I2S. La actividad normal de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y arilsulfatasa B, o el estudio genético permite realizar el diagnóstico diferencial.

- Oligosacaridosis y mucopolidosis: en este amplio número de enfermedades los síntomas y signos iniciales suelen manifestarse desde el nacimiento o primeras semanas de vida. Las oligosacaridosis presentan un aumento de oligosacáridos.

6.2. Diagnóstico diferencial con otros tipos de MPS

Aunque existen diferencias en la forma de presentación de las diferentes MPS, su similitud fenotípica respecto a la facies obliga a un diagnóstico diferencial entre diferentes formas de MPS.

- MPS II o síndrome de Hunter: El espectro clínico es muy semejante, y el análisis cualitativo de GAG es similar. Las opacidades corneales no es un signo característico de las MPS II. La determinación enzimática en leucocitos permite el diagnóstico diferencial.
- MPS III o síndrome de Sanfilippo: encefalopatía progresiva y severa, con menor afectación osteoarticular. Cualitativamente, la composición de GAG en la orina es diferente (heparitinuria exclusiva).
- MPS IV: Grave disóstosis, siendo llamativa la macrocefalia relativa, y sin retraso mental.
- MPS VI: inteligencia normal, facies menos tosca que otras MPS pero nanismo importante y displasia más severa.

7. SEGUIMIENTO

Las MPS en general y la MPS I en particular constituyen el ejemplo característico de la necesidad de un equipo multidisciplinar para el seguimiento de los pacientes en el que todos los especialistas implicados trabajen de forma coordinada. Dentro del equipo de profesionales debe haber un médico con experiencia en esta enfermedad que coordine a todos los demás.

8. TRATAMIENTO

Las opciones actuales para el tratamiento de la MPS I incluyen el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y/o tratamiento enzimático sustitutivo (TES), además de las medidas terapéuticas sintomáticas. Se debe adoptar una estrategia terapéutica individualizada que depende de la presencia de los signos de gravedad descritos en el apartado 4.3.

Actualmente, en niños pequeños sin afectación neurológica la opción de tratamiento que asocia TES y TCMH ha demostrado la mejor relación beneficio/riesgo para el paciente²⁶.

Algoritmo de tratamiento

Hay tres factores que determinan el tratamiento a elegir: la variante de la MPS I detectada (grave/atenuada), la edad del paciente y la afectación cognitiva según el cociente de desarrollo o el cociente de inteligencia. Por ejemplo, si el niño tiene menos de 2 años, el desarrollo cognitivo es adecuado ($CI \geq 70$) y se sospecha que pueda tener una forma grave de MPS I por los hallazgos clínicos o por la presencia de dos mutaciones *nonsense* en

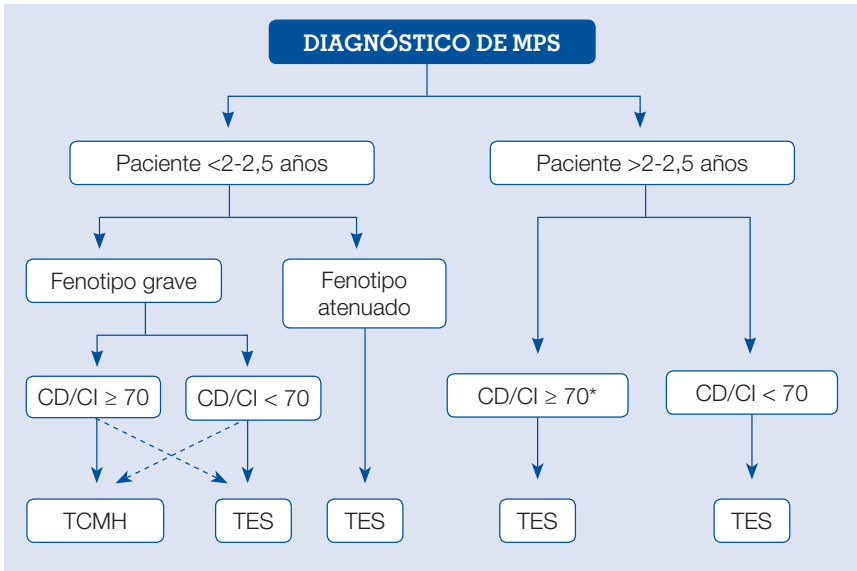


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con MPS I (adaptado de Muenzer *et al.*)⁴
 CD/CI: cocientes de desarrollo/cociente de inteligencia.

*En algunos casos puede estar indicado el TCMH.

el estudio genético, debe valorarse el TCMH para detener lo más precozmente posible la evolución de la enfermedad y la afectación cognitiva, pudiendo ser útil la utilización del TES previamente al TCMH. En los niños con un CI < 70 no es esperable que el TCMH pueda revertir el deterioro cognitivo por lo que habría que indicar el TES y valorar el beneficio/riesgo de la TCMH. Algunos consensos sugieren la edad de dos años y medio como límite²⁷ para efectuar el trasplante ya que en numerosos casos no es posible hacerlo antes dada la edad en la que se diagnostica al paciente y el tiempo requerido para encontrar un donante de células madre hematopoyéticas adecuadas, siempre y cuando no haya afectación neurológica

o ésta sea leve. En general, en los pacientes con la forma atenuada o los que tengan más de 2 años de edad lo más recomendable sería el TES (Fig. 1).

Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH)

La finalidad del TCMH en la MPS I es proporcionar al paciente células germinales normales que produzcan IDUA y puedan diferenciarse en diferentes tipos de células, incluidas las del sistema nervioso central, de modo que se conviertan en una fuente “celular” de enzima. Los beneficios somáticos del TCMH incluyen la disminución del tamaño hepático y esplénico, mejoría de los síntomas de las vías aéreas, menor número de complica-

ciones cardíacas y mejoría de la tosquedad de los rasgos faciales. Sin embargo, tras un trasplante con éxito, los pacientes continúan mostrando síntomas de enfermedad músculo-esquelética, enfermedad valvular y afectación visual. Los mejores resultados clínicos se han obtenido en niños con unos cocientes de desarrollo (CD) >70 y $<2-2\frac{1}{2}$ años de edad en el momento del TCMH.

Tratamiento enzimático sustitutivo (TES)

El TES se realiza con perfusiones de Laronidasa que es la forma recombinante de la enzima humana α -L-iduronidasa, disponible desde 2003⁸. La dosis recomendada es de 100 U (0,58 mg)/kg de peso corporal, en perfusión semanal.

Esta proteína recombinante, una vez inyectada por vía endovenosa al paciente, tiene la capacidad de ser absorbida por las células y transportada al compartimento lisosomal. El sistema de recaptación intracelular es posible gracias a los receptores de 6-P-manosa (MRP), muy abundantes en retículo endotelial. En principio, todos los pacientes con MPS I podrían ser tributarios de tratamiento con TES. El tratamiento debe iniciarse en el momento de la confirmación diagnóstica, ya que también va a mejorar las condiciones previas al trasplante del paciente en el que está indicado. La administración del tratamiento intravenoso es semanal.

El tratamiento enzimático con laronidasa ha demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de la MPS I. Actualmente existen datos de unos 600 pacientes con MPS I que reciben esta medicación (*MPS I Registry*), demostrán-

dose sus beneficios clínicos con mejoría en la calidad de vida, capacidad vital pulmonar, crecimiento, rango de movilidad de las articulaciones, deambulación (Test de la marcha de 6 minutos), estabilización de la opacidad corneal en algunos casos, disminución del tamaño del bazo e hígado, mejoría o estabilización de la apnea del sueño, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y disminución de los GAG urinarios²⁸. El tratamiento precoz antes del inicio de las manifestaciones clínicas significativas puede mejorar el pronóstico y se ha demostrado la estabilización e incluso mejoría de la función pulmonar y de la cardíaca de pacientes con MPS IH previamente al trasplante. Las principales limitaciones del TES son la afectación valvular cardíaca, la afectación neurológica (por no cruzar la barrera hematoencefálica) y la afectación del sistema esquelético²⁹.

9. CONCLUSIONES

A modo de recomendaciones y conclusiones se puede afirmar:

1. Ante una historia o unos hallazgos clínicos que sugieran una mucopolisacaridosis tipo I debe derivarse al paciente a un centro especializado en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad porque un inicio precoz del tratamiento puede mejorar claramente su pronóstico.
2. Son signos precoces de presentación de MPS I la presencia de una jiba en la espalda, alteraciones faciales y rigideces articulares.
3. Los siguientes signos también deben ser tenidos en cuenta para sospechar precozmente una MPS I: hernias in-

guinales recurrentes o umbilicales amplias, hepatosplenomegalia, signos de regresión neurológica, alteraciones esqueléticas en niños pequeños.

4. El análisis de los GAG en orina es la primera prueba diagnóstica de MPS I. A continuación, debe medirse la actividad α -L-iduronidasa en sangre. El diagnóstico de confirmación de MPS I debe realizarse mediante un estudio de la actividad enzimática en leucocitos y estudio mutacional del gen de la α -L-iduronidasa.
5. La utilización conjunta del TES con el TCMH puede mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, especialmente en los menores de 2 años sin afectación neurológica importante.
6. El tratamiento enzimático sustitutivo con laronidasa es eficaz en la mejoría o estabilización de la hepatosplenomegalia, y la función miocárdica y respiratoria.

10. RECURSOS WEB

- Asociaciones de pacientes
<http://mpssociety.org/mps/mps-i/>
<http://mpsesp.org/>
<http://www.mpssociety.org.uk/>
- Información sobre la enfermedad
<http://www.omim.org/>
 #607014 Hurler Syndrome
 #607015 Hurler-Scheie Syndrome
 # 607016 Scheie Syndrome
 *252800 Alpha-iduronidase; IDUA
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw Hill; 2001:3421–3452.
2. Hopkin RJ, Grabowski GA. Lysosomal storage diseases. In: Fauci A, Kasper D, Braunwald E, et al., eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2005: 2452-2456.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281:249–254.
4. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009;123:19–29.
5. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat*. 1995;6: 288–302.
6. Pastores G, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P et al. The MPS I Registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2007;91:37–47.
7. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J RareDis*. 2008;3:24.
8. EMEA, información acerca de Aldurazyme®: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human_med_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [Acceso 25 de marzo de 2014]
9. Scott HS, Nelson PV, Litjens T, Hopwood JJ, Morris CP. Multiple polymorphisms within the α -L-iduronidase gene (IDUA): implications for a role in modification of MPS-I disease phenotype. *Hum Mol Genet*. 1993; 2:1471–1473.
10. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tyłki-Szymanska A, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat*. 2011;32:E2189-2210.

11. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr* 1995;84:337–339.
12. Belmont PJ Jr, Polly DW Jr. Early diagnosis of Hurler's syndrome with the aid of the identification of the characteristic gibbus deformity. *Mil Med* 1998; 163:711–714.
13. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:421–427.
14. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, Guffon N. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *ClinExpRheumatol* 2006; 24:196–202.
15. Clarke LA. Mucopolysaccharidoses I. In: Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal storage disorders*. New York: Springer; 2007. pp 389–405.
16. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005; 94:872–877.
17. Clarke L, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009;123:229–240.
18. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006; 51:1–17.
19. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg* 2003; 69: 387–395.
20. de Ru MH, Teunissen QG, van der Lee JH, Beck M, Bodamer OA, Clarke LA, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:22.
21. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in 54 children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*. 1998; 91: 2601–2608.
22. Hopwood JJ, Muller V. Biochemical discrimination of Hurler and Scheie syndromes. *ClinSci (Lond)*. 1979;57:265–272.
23. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem*. 2001;47:2098–2102.
24. Müller KB, Pereira VG, Martins AM, D'Almeida V. Evaluation of α -iduronidase in dried blood spots is an accurate tool for mucopolysaccharidosis I diagnosis. *J Clin Lab Anal*. 2011;25:251–254.
25. Bunge S, Clements PR, Byers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. *BiochimBiophysActa*. 1998; 1407:249–256.
26. Soni S, Hente M, Breslin N, Hersh J, Whitley C, Cheerva A, Bertolone S. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: a case report. *PediatrTransplant*. 2007;11:563–567.
27. De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, 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;10:6:55.
28. Clarke LA. Laronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 2011; 6: 755–768.
29. Wraith JE, Beck M, Lane R, Van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, 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 α -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics*. 2007;120: e37–46.

Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter

E. Guillén-Navarro

Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia

1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter (SH; OMIM 309900) es una enfermedad lisosomal de origen genético, ligada al cromosoma X, producida por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S)¹. Es una enfermedad poco frecuente. Su incidencia en Europa se estima en un caso por cada 72.000 - 77.000 recién nacidos vivos varones².

La MPS II es una enfermedad multisistémica y progresiva que asocia un amplio espectro de manifestaciones clínicas como consecuencia del depósito de mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAG) en diferentes órganos. Actualmente se dispone de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) con I2S recombinante (idursulfasa)³ que mejora y ralentiza la evolución de la enfermedad⁴; en consecuencia, el diagnóstico y tratamiento precoz son claves en el manejo de estos pacientes. La falta de conocimiento sobre la MPS II implica un importante retraso en el diagnóstico^{5,6} que dificulta el

acceso de los pacientes a un adecuado tratamiento y seguimiento.

Esta guía se basa en las recomendaciones desarrolladas por el equipo multidisciplinar que compone el grupo de trabajo Hunter España publicadas recientemente⁷.

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

La MPS II es una enfermedad lisosomal producida por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), que participa en la eliminación del grupo sulfato en la posición 2 del ácido idurónico. La deficiencia enzimática es debida a mutaciones en el gen *IDS1*, que se localiza en el *locus* Xq28, tiene una longitud de 24 kb y consta de 9 exones. Hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones diferentes, siendo la mayoría únicas en cada familia o privadas^{8,9}.

La MPS II es una enfermedad genética recesiva ligada al cromosoma X, y clásicamente se ha considerado transmitida por mujeres portadoras asintomáti-

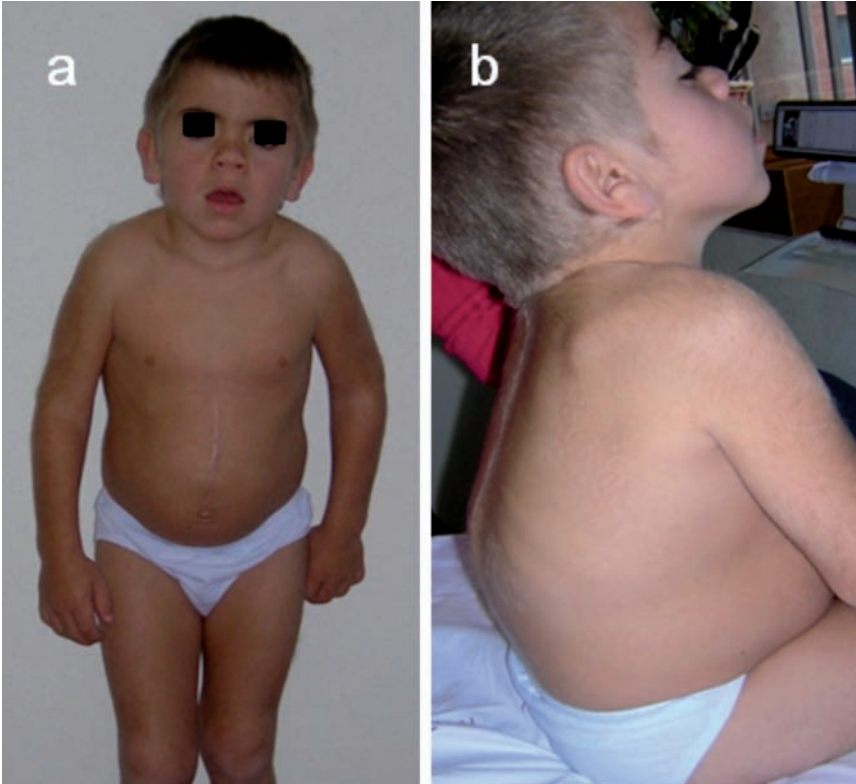


Figura 1. Fenotipo MPS II: a) Rasgos toscos, actitud cifótica y ensanchamiento de las articulaciones; b) Hipertrichosis y cifosis lumbar; c) Signos radiológicos de disóstosis múltiple: Deformidades de vértebras lumbares en forma de gancho y cifoscoliosis, engrosamiento de huesos craneales y silla turca agrandada en forma de J y huesos de manos cortos y anchos.

cas y padecida por varones hemicigotos. Sin embargo, se han descrito casos en mujeres, asociados a anomalías estructurales o a inactivación selectiva del cromosoma X no mutado y se ha sugerido la posibilidad de un fenotipo progresivo en portadoras^{10,11}.

3. FISIOPATOLOGÍA

La deficiencia de la I2S ocasiona un bloqueo en el proceso de degradación

de los GAG dermatán-sulfato y heparán-sulfato en los lisosomas citoplasmáticos, lo que da lugar a su acumulación en las células de diferentes tejidos y una eliminación aumentada de estos GAG en orina. Los GAG son productos de la degradación celular (proteólisis) de los proteoglicanos, que son las formas macromoleculares de los GAG en la matriz extracelular. La acumulación de GAG en las células de diferentes tejidos provoca

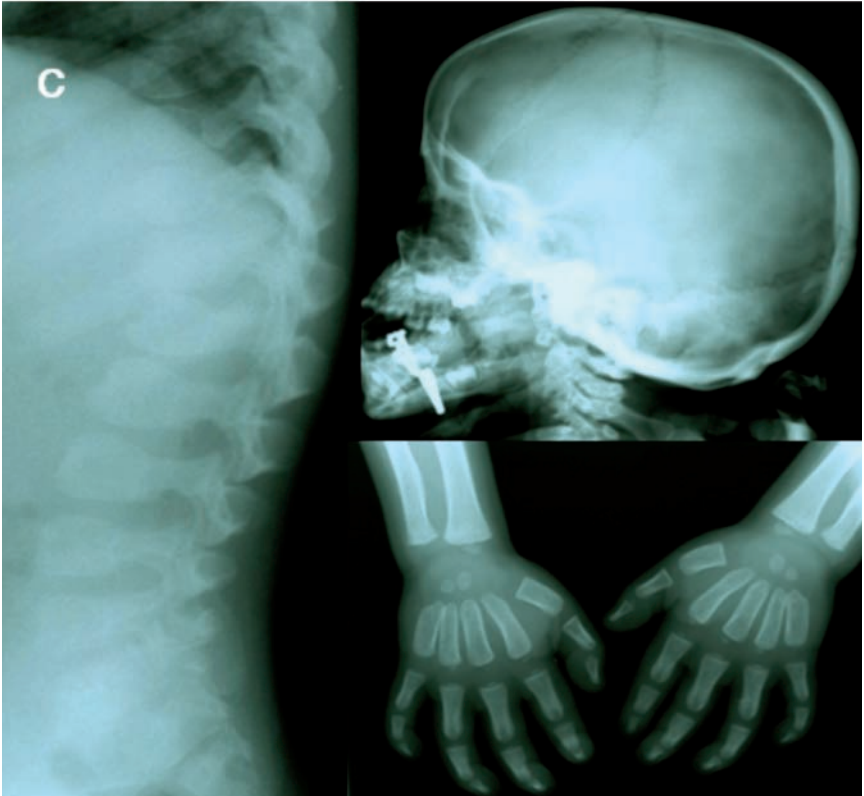


Figura 1. (Continuación).

una alteración celular funcional y orgánica generalizada de los distintos órganos, dando manifestaciones clínicas de carácter multisistémico y progresivo^{1,5,7}, como visceromegalia, deformidades esqueléticas, afectaciones neurológica, cardíaca y respiratoria, entre otras.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FORMAS CLÍNICAS

La MPS II es una enfermedad multisistémica y progresiva en la que los signos y síntomas pueden variar entre los pacientes en función de la edad y la gravedad

de la enfermedad¹²⁻¹⁴. Los pacientes habitualmente presentan un aspecto normal al nacer. Los síntomas más comunes y precoces son: macrocefalia, facies tosca (cejas muy pobladas, sinofridia, nariz ancha con engrosamiento de las alas nasales, labios gruesos, hipertrofia gingival y macroglosia) (Figs. 1a y 1b), hipertrichosis con pelo recio y áspero, hernias, hepatosplenomegalia, crecimiento acelerado hasta los 4 años y deformidades esqueléticas progresivas por disostosis múltiple (Figs. 1b y 1c), anomalías respiratorias de tipo obstructivo (infiltración del tejido adenoide

que origina hipertrofia amigdalara, rinitis y otitis) y a nivel neurológico, estancamiento o regresión de capacidades cognitivas, alteraciones de conducta (hiperactividad, agresividad), pérdida de la motricidad fina y alteraciones de la marcha^{5,7,12,13}. Más tardíamente, se produce estancamiento estatural (talla baja), mayor afectación auditiva con hipoacusia de conducción y neurosensorial, afectación cardiaca (soplos por engrosamiento y endurecimiento de las válvulas que llevan a insuficiencia o estenosis mitral y aórtica), anomalías respiratorias de tipo restrictivo (por disfunción torácica debido a deformaciones costales y vertebrales), complicaciones neurológicas (síndrome del túnel carpiano, hidrocefalia comunicante y compresión medular) y nictalopía por disfunción retiniana y papiledema crónico^{5,7,12,13}.

Algunos pacientes (<30 %) presentan otros signos y síntomas menos frecuentes, como leucocoria u opacidad corneal leve, erupción papular (pápulas de 2 a 10 mm de diámetro, de color marfil, que inicialmente se observan alrededor de la escápula, y pueden extenderse a muslos y parte superior del tronco), manifestaciones cardiológicas (miocardiopatía hipertrófica con arritmias o hipertensión arterial en edades más avanzadas), manifestaciones neurológicas (hidrocefalia, convulsiones, síndrome de compresión medular cervical) y diarrea crónica.

Tradicionalmente la MPS II se ha clasificado en los subtipos “leve/atenuado” o “grave”, en función de la esperanza de vida y la presencia o ausencia de afectación del sistema nervioso central (SNC). Actualmente se considera un espectro continuo de fenotipos entre los dos ex-

tremos, siendo mayor la gravedad cuanto más precoz es la presentación de manifestaciones clínicas^{9,15}. En los pacientes con forma grave el diagnóstico se realiza entre los 18 meses y los 4 años de edad, y la afectación del SNC produce deterioro cognitivo y discapacidad intelectual grave. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con forma atenuada el diagnóstico se realiza entre los 4 y 8 años, y cursan sin afectación cognitiva^{14,15}.

La esperanza de vida depende de la gravedad de la enfermedad. Actualmente, lo más frecuente es que la muerte se produzca en la segunda o tercera década, principalmente por complicaciones respiratorias o cardíacas. Los pacientes con fenotipos graves suelen morir antes de la segunda década, habitualmente como consecuencia de la combinación de deterioro neurológico y fallo cardiorespiratorio, pero los pacientes con fenotipos leves pueden sobrevivir hasta la quinta o sexta década de la vida¹⁵⁻¹⁷.

5. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para poder realizar un diagnóstico adecuado de la MPS II hay que tener en cuenta la historia clínica, exploración física, exámenes complementarios y diagnóstico diferencial⁷.

Los signos de alarma en la historia clínica son la identificación en los antecedentes familiares de varones afectados por vía materna y antecedentes personales de infecciones respiratorias u otitis recidivantes, hernia umbilical o inguinal, limitación progresiva de la movilidad de las articulaciones, visceromegalia, fallo de medro o retraso psicomotor.

Tabla 1. Criterios de derivación a médicos especialistas en MPS II.

CRITERIOS MAYORES

- Facies tosca
- Macrocefalia
- Hipertricosis
- Rigidez progresiva de articulaciones en extremidades inferiores y/o superiores
- Anomalías esqueléticas: disostosis múltiple
- Erupción papular nacarada en hombros
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- Hernia umbilical/inguinal recidivante
- Síndrome del túnel carpiano bilateral

CRITERIOS MENORES*

- Valvulopatía mitroaórtica, miocardiopatía hipertrófica
- Mielopatía cervical
- Hipoacusia progresiva
- Hernia umbilical y/o inguinal
- Opacidad corneal o leucocoria
- Apneas del sueño
- Otitis recurrentes
- Disfunción cognitiva: retraso madurativo, retraso mental, trastornos de conducta.

** Principalmente se presentan en las formas más atenuadas en pacientes mayores de 5 años. La presencia de 1 criterio mayor, o la presencia de 2 criterios menores son motivo de derivación⁷.*

La exploración física debe estar dirigida a la búsqueda de los signos que se presenten en los pacientes con MPS II. En la (Tabla I) se exponen los signos/síntomas que alertan en un paciente la posibilidad de MPS II y la indicación de su derivación a los especialistas expertos para su diagnóstico.

Las exploraciones complementarias iniciales que orientan al diagnóstico son:

Estudio radiológico óseo para identificar el cuadro de disostosis múltiple (Fig. 1c), que incluye engrosamiento de huesos craneales, cierre prematuro de suturas, silla turca agrandada en forma de jota, clavículas cortas y engrosadas, deformidades en vértebras lumbares (en

forma de gancho), cifoscoliosis, acortamiento de los huesos largos por anomalías de las metáfisis, engrosamiento de las diáfisis y anomalías de los centros de osificación, pelvis hipoplásica con cabezas femorales pequeñas y coxa valga, huesos cortos y anchos en manos y pies. La disostosis múltiple está presente casi de forma universal en MPS II pero no es específico, y puede presentarse en otras MPS y displasias óseas¹.

Estudio ecográfico abdominal para valorar el aumento de tamaño de hígado y bazo, el flujo de la arteria hepática y la hipertensión portal. En MPS II es habitual encontrar una hepatosplenomegalia homogénea.

Una vez detectada la presencia de signos y síntomas sugestivos de MPS II, la sospecha debe ser confirmada por análisis bioquímicos y/o genéticos.

El análisis bioquímico inicial más adecuado es la investigación de niveles aumentados de GAG en orina, mediante su análisis cuantitativo con identificación del patrón de excreción por cromatografía de capa fina para detectar el aumento de heparán y dermatán-sulfato. Este patrón de excreción de GAG apoya el diagnóstico de MPS, pero no es específico de MPS II ya que también se observa en la MPS I y la MPS VII^{7-9,15,18}.

El diagnóstico de MPS II debe ser confirmado mediante un análisis enzimático que demuestre la deficiencia de la actividad enzimática de la I2S en leucocitos aislados, plasma o cultivo de fibroblastos, por debajo del 10% del valor mínimo del intervalo de normalidad del laboratorio de referencia que realiza la prueba^{7-9,12,13,17-19}. Dado que la actividad de la I2S también está disminuida en la deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS), en los varones hay que comprobar que la actividad de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y B, sea normal para realizar el diagnóstico diferencial^{8,9,13,17}.

Como método de cribado se puede realizar la determinación de la actividad de I2S en gotas de sangre secas recogidas en papel de filtro. Pero siempre debe confirmarse posteriormente por determinación en leucocitos o fibroblastos^{9,17,18}.

El estudio de actividad enzimática no es fiable para identificar mujeres portadoras por el solapamiento de valores con las no portadoras, siendo necesario realizar directamente el análisis genéti-

co^{8,9,13}. El análisis genético también se puede utilizar directamente en varones para detectar mutaciones familiares conocidas y es imprescindible en aquellos en los que los estudios enzimáticos no son concluyentes^{8,9,17}. El estudio genético es muy importante para el asesoramiento genético y debe realizarse siempre tras el diagnóstico enzimático. La identificación de la mutación patógena del gen IDS permite el despistaje de la enfermedad en otros individuos de la familia en riesgo y el de las portadoras, y posibilita el diagnóstico genético preimplantatorio¹⁸.

Debe realizarse **diagnóstico diferencial** con otras enfermedades de depósito lisosomal como son⁷:

- MPS I o síndrome de Hurler: presenta la misma composición de GAG en la orina. La inexistencia de opacidades corneales es un signo importante en el diagnóstico diferencial de MPS I, donde siempre está presente^{8,12}.
- MPS III o síndrome de Sanfilippo: presenta diferente composición de GAG en la orina.
- Deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS): los pacientes con DMS presentan disminución de la actividad de las sulfatasas incluida la I2S. La actividad normal de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y arilsulfatasa B, permite realizar el diagnóstico diferencial^{8,9,13,17}.
- Oligosacaridosis, especialmente con la manosidosis y fucosidosis: en estas patologías la excreción de GAG en la orina es normal, presentando un aumento de oligosacáridos. El diagnóstico específico depende del patrón de oligosacáridos excretados.

- Displasias óseas que cursen con disostosis múltiple. No se suelen asociar con hepatosplenomegalia, y los niveles de excreción de GAG son normales.

Para las formas clínicas de características oligosintomáticas, como síndrome del túnel carpiano, miocardiopatía o valvulopatía mitroaórtica, puede ser necesario establecer otro tipo de diagnóstico diferencial reumatológico o cardiológico^{7,12}.

6. EXPLORACIONES TRAS EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

6.1. Exploraciones al diagnóstico

Se recomienda realizar las siguientes exploraciones una vez confirmado el diagnóstico de MPS II para evaluar la situación clínica del paciente⁷:

- Analítica general con hemograma, bioquímica, perfiles hepático y lipídico
- Cuantificación de GAG en orina
- Valoraciones otorrinolaringológica (ORL) y auditiva
- Valoración oftalmológica completa, incluyendo lámpara de hendidura y fondo de ojo
- Valoración cardiológica (ecocardiograma y electrocardiograma)
- Valoración digestivo/abdominal
- Valoración pulmonar:
 - Saturación O₂ y estudio funcional respiratorio.
 - Prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M). Puede utilizarse una prueba alternativa (ej. subir escaleras 3 minutos).
- Valoración esquelética, si no está realizada: radiografía de columna lateral, caderas y carpo izquierdo como míni-

mo; el resto en función del paciente.

- Valoración ortopédica-funcional:
 - Test de funcionamiento manual.
 - Rango de movilidad de las articulaciones.
- Evaluación del SNC:
 - RM espinal y craneal, si la última se realizó hace más de dos años. Se puede identificar dilatación de los espacios de Virchow Robin: dilatación de ventrículos cerebrales/hidrocefalia obstructiva; afectación difusa de la sustancia blanca por compresión extrínseca de la columna cervical y de las alteraciones vertebrales lumbares.
- Valoración neurofisiológica:
 - Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC).
 - EMG-VCN del nervio mediano: si el paciente tiene más de 4-5 años de edad para valorar afectación del túnel carpiano.
- Valoración neuropsicológica
- Otras evaluaciones: odontológica, foniátrica, psiquiátrica-neuroconductual, psicopedagógica, socio-ambiental.

6.2. Exploraciones de seguimiento

Se establecen diferentes recomendaciones en función de si el paciente está o no siendo tratado con TES⁷. Además, está en marcha la investigación de nuevos tratamientos específicos con diferentes abordajes fisiopatológicos

6.2.1. Seguimiento de pacientes sin TES

- Cada 6 meses
 - Despistaje de hernias.
 - Evaluación clínica del SNC y periférico.

- Evaluación por rehabilitación y fisioterapia.
- Evaluación por odontología.
- Cada 6 meses los dos primeros años y cada 12 meses posteriormente.
 - Evaluación pulmonar.
 - Evaluación cardiovascular.
 - Evaluación oftalmológica.
- Cada 12 meses.
 - Evaluación ORL y auditiva.
 - Imagen abdominal (ECO o RM).
- Cuando precise, según sintomatología y/o evolución.
 - Evaluación neuroconductual y psiquiátrica.
 - Evaluación específica de cualquier órgano o sistema.

6.2.2. Seguimiento de pacientes con TES

- Antes de iniciar el tratamiento se deben realizar las mismas exploraciones que en el momento del diagnóstico.

6.2.2.1. Exploraciones en cada sesión de tratamiento (semanales)

- Somatometría, constantes vitales y valoración de efectos adversos.

6.2.2.2. Exploraciones en el seguimiento

- Cada 6 meses los 2 primeros años y cada 12 meses posteriormente:
 - Analítica general.
 - Imagen abdominal.
 - Movilidad articular.
 - PM6M.
 - GAG en orina.
 - Ecocardiograma.
- Cada 12 meses:
 - Evaluación ORL y auditiva.
 - Oftalmología.
 - Función respiratoria.

- Cuando precise, según sintomatología y/o evolución:
 - Evaluación neuroconductual y psiquiátrica.
 - Evaluación específica de cualquier órgano o sistema.

7. TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento de la MPS II se basa en dos estrategias, el tratamiento sintomático de las complicaciones desde un abordaje multidisciplinar y la reposición de la actividad enzimática^{7,17}.

7.1. Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático sigue siendo muy importante para asegurar al paciente la mejor calidad de vida posible. La asistencia debe ser multidisciplinar y coordinada⁷.

- Los problemas óseos requieren la participación de ortopedas, traumatólogos y rehabilitadores para la prevención y corrección de las lesiones óseas y de las deformidades secundarias. La fisioterapia ayuda a mejorar tanto la resistencia como la flexibilidad de algunas articulaciones y debe realizarse como mínimo una o dos veces por semana. Pueden ser necesarias intervenciones para la fijación de la columna, liberación de tensiones en las manos y, en ocasiones, cirugía de la cadera. Estas medidas deben completarse con medidas que favorezcan una adecuada mineralización ósea: ejercicio físico, actividades al sol y vitamina D o bifosfonatos cuando sean necesarios.
- Las alteraciones cardíacas requieren seguimiento por el servicio de

cardiología para su tratamiento (por ejemplo, de las arritmias o de la insuficiencia cardíaca) y puede ser necesaria la intervención quirúrgica para remplazo valvular. En pacientes intervenidos debe realizarse profilaxis de endocarditis bacteriana en situaciones de riesgo.

- Los problemas de la vía aérea superior, que frecuentemente producen apneas obstructivas, requieren amigdalectomía y adenoidectomía en la mayoría de pacientes (en ocasiones, varias veces) y colocación de drenajes transtimpánicos. Tratamiento antibiótico y broncodilatador ante infecciones respiratorias de repetición. En fases avanzadas los pacientes pueden necesitar oxigenoterapia y soporte ventilatorio, generalmente con sistemas no invasivos (BPAP o CPAP ya sea nocturno o diurno).
- El seguimiento neurológico con la participación del neurocirujano es imprescindible para la detección y el tratamiento de las complicaciones neurológicas tratables. Estas complicaciones incluyen hidrocefalia, compromiso medular, síndrome del túnel carpiano y crisis epilépticas. Las intervenciones para colocación de drenaje ventrículo-peritoneal, descompresión de la médula o fijación de la columna cervical, y el tratamiento médico con antiepilépticos y antipsicóticos forman parte de la terapia habitual, especialmente en pacientes con mayor esperanza de vida.
- Los problemas oftalmológicos (glaucoma, alteraciones retinianas y alteraciones del nervio óptico) requieren un seguimiento periódico y el tratamiento

de la hipertensión ocular cuando se detecta.

- A nivel auditivo, además de las intervenciones para facilitar el drenaje de la vía aérea y oído medio, es necesario en muchos casos la colocación de audífonos.
- La intervención quirúrgica para reparar hernias suele ser frecuente. Hay que tener en cuenta las dificultades para la cicatrización y cierre de la pared abdominal, y la posibilidad de recidiva.
- El soporte nutricional incluye la planificación de una dieta adecuada para cubrir las necesidades calóricas, vitamínicas y minerales, y la instauración de vías de alimentación como la sonda nasogástrica o la gastrostomía en el caso de trastornos de la deglución. Debe tenerse en cuenta la tendencia al estreñimiento, que puede alternarse con episodios de diarrea, probablemente por disfunción intestinal secundaria al depósito de GAG.
- Los pacientes presentan un riesgo anestésico importante por problemas para mantener la vía aérea permeable en la inducción anestésica, dificultades en la intubación, riesgo de edema, problemas ventilatorios en la extubación y, finalmente, en pacientes con afectación ósea cervical debe tenerse en cuenta la posibilidad de lesión medular con las movilizaciones forzadas.
- En las primeras etapas es muy importante la atención temprana para el niño en desarrollo. El apoyo psicológico es necesario en todas las fases de la enfermedad, tanto para el paciente como para su familia.

7.2. Tratamiento específico

En la actualidad existen dos tratamientos específicos para el SH, cuyo objetivo es restituir la actividad de la I2S: trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) y tratamiento enzimático sustitutivo (TES).

7.2.1. Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Hay poca experiencia en el uso de TPH en MPS II y sólo existen publicaciones de casos aislados o series pequeñas de pacientes²⁰⁻²⁴. Aunque se ha comunicado mejoría de los signos somáticos y los síntomas con trasplante de médula ósea y sangre del cordón umbilical, no existe evidencia consistente sobre su beneficio^{20,23}. Además, suele conllevar un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad asociadas^{17,19,21}.

7.2.2. Tratamiento de sustitución enzimática

La Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration, FDA*) en 2006, y la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency, EMA*) en 2007, basándose en los resultados obtenidos en un ensayo clínico en fase II/III⁴, aprobaron el uso de la idursulfasa (Elaprase[®], *Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, EE.UU.*) para el tratamiento de MPS II.

La idursulfasa es una forma purificada de la enzima I2S, producida por tecnología de ADN recombinante en una línea continua de células humanas. Elaprase[®] está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes con MPS II³.

Con el tratamiento con idursulfasa disminuyen los niveles de GAG en la orina, disminuye el tamaño del hígado y el bazo, aumenta la capacidad física, mejora la función pulmonar, mejora la movilidad articular, reduce la hipertrofia ventricular izquierda, reduce la frecuencia de infecciones respiratorias y la tosquedad de los rasgos faciales^{4,25-31}.

El tratamiento con idursulfasa debe ser supervisado por un médico experto en enfermedades lisosomales. Su administración es intravenosa, a una dosis de 0,5 mg/kg, cada semana durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1-2 horas, si no se observa ninguna reacción adversa asociada a la infusión (RAAI). La idursulfasa suele tolerarse bien. La mayoría de RAAI que se producen son leves o moderadas y no requieren hospitalización, salvo el manejo apropiado de los síntomas (disminución de la velocidad de infusión y/o premedicación con antihistamínicos y/o corticosteroides), que permite continuar con el tratamiento a largo plazo^{4, 21,27,30,32}. En algunos pacientes se han observado reacciones anafilácticas graves, así como reacciones anafilácticas bifásicas en la que se produce una reacción secundaria 24 horas después del tratamiento y de la resolución de la primera respuesta anafiláctica^{3,4,21,30}. En los pacientes que ya han recibido varios meses de tratamiento hospitalario con buena tolerancia, se puede considerar su administración en el domicilio, bajo la supervisión de un profesional sanitario³.

El tratamiento con idursulfasa tiene escaso efecto sobre el sistema esquelético y efecto limitado sobre la patología

ocular y la cardíaca (puede mejorar la discinesia mediante la eliminación de GAG depositados en los cardiomiocitos pero no modifica la patología valvular), y no mejora las manifestaciones del SNC en las formas graves de la enfermedad debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE)^{25,29}. Sin embargo, puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con formas graves, aliviando la obstrucción respiratoria, reduciendo las visceromegalias y el número de infecciones, o incrementando la movilidad articular^{9,13,17,19,21,25,29}.

Teniendo en cuenta la evidencia científica sobre eficacia y seguridad de la idursulfasa, así como que la MPS II es una enfermedad de depósito progresiva y, en consecuencia, el tratamiento precoz podría ser más eficaz, se recomienda iniciar TES tan pronto como sea posible en todos los pacientes diagnosticados de MPS II⁷.

8. ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación, no directivo, en el que se informa del riesgo de recurrencia de la enfermedad en la descendencia y de las opciones reproductivas existentes para su prevención. El respeto a la autonomía en las opciones reproductivas es la piedra angular en la ética del asesoramiento genético.

Al tratarse de una enfermedad genética ligada al cromosoma X, algunas mujeres de la familia podrían ser portadoras del gen mutado y, por tanto, transmitirlo a su descendencia. Por ello, es importante que, tras el diagnóstico del caso índice, se proceda a la identificación de

las portadoras en la familia para asesorarlas genéticamente. El riesgo de una mujer portadora de tener un hijo varón afectado será del 50% y de tener una hija portadora, del 50%. El diagnóstico prenatal y el diagnóstico genético preimplantatorio, además de la ovodonación, son opciones reproductivas a considerar en estos casos con alto riesgo. En el caso de varones fértiles afectados con formas leves, todas sus hijas serán portadoras y no transmitirán la enfermedad a sus hijos varones, ya que la enfermedad está ligada al cromosoma X.

Cuando un varón afectado es el único caso en la familia y la mutación no se detectó en las células somáticas de su madre (leucocitos o fibroblastos), es posible que se trate de una mutación *de novo* en el paciente o que la madre presente mosaicismo germinal^{7,9}.

8.1. Diagnóstico prenatal

El estudio prenatal se puede realizar en vellosidades coriónicas obtenidas a partir de la semana 12 de gestación o en cultivo de células del líquido amniótico obtenidas a partir de la semana 16 de embarazo. Se combina la detección del sexo fetal (análisis cromosómico) con dos tipos de estudios⁹:

- Estudio molecular: cuando la mutación es conocida.
- Actividad enzimática de I2S: cuando la mutación no está identificada.

8.2. Diagnóstico genético preimplantatorio

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) consiste en realizar el análisis genético de los embriones antes

de transferirlos al útero. Es una opción demandada por las parejas con alto riesgo de transmisión de enfermedades genéticas que desean un hijo sano y no aceptan la interrupción de la gestación tras un diagnóstico prenatal. En el DGP se realiza el análisis genético molecular de una o dos células de un embrión (en el estadio de 6-8 células), obtenido por procedimientos de fecundación *in vitro* mediante inyección espermática intracitoplasmática. Para plantear DGP es imprescindible conocer la mutación patogénica de la enfermedad, ya que sólo es posible el estudio molecular y no se puede medir actividad enzimática. Puede existir un riesgo de error en el DGP, estimado en menos del 3% y, por ello, se debe ofrecer siempre diagnóstico prenatal posterior³³.

9. CONCLUSIONES

La MPS II es una enfermedad multisistémica y progresiva que asocia un amplio espectro de manifestaciones clínicas como consecuencia del depósito GAG en diferentes órganos. Actualmente se dispone de TES con I2S recombinante (idursulfasa) que mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por ello, es muy importante que el médico de familia, que representa el primer nivel de asistencia sanitaria, se familiarice con la enfermedad, favoreciendo su detección precoz, en caso de haber pasado desapercibido en la infancia o presentar un fenotipo leve, realizando su derivación a los especialistas expertos y participando en su manejo adecuado a partir de los correcto seguimiento y tratamiento de los afectados.

10. RECURSOS WEB

- NHS. Common Hereditary Lysosomal Storage Disorders Standards. Guidelines for Mucopolysaccharidosis Type II: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_Mucopolysaccharidosis_Type_II.pdf
- Australian Government. Guidelines for the treatment of Mucopolysaccharidosis Type II (MPSII) disease through the Life Saving Drugs Program. Australia: Australian Government, Department of Health and Ageing, 2012. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/\\$File/FINAL%20MPS%20II%20Guidelines%20-%20July%202012.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lsdp-info/$File/FINAL%20MPS%20II%20Guidelines%20-%20July%202012.pdf)
- Orphanet: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES
- Asociación MPS España: <http://www.mpsep.org/portal1/default.asp>
- National MPS Society <http://www.mpssociety.org/education/mps-and-ml-booklets/>
- Management of MPS and Related Diseases http://www.mpssociety.org/wp-content/uploads/2011/07/Management_2008.pdf
- NORD's rare disease information database <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/688/viewFullReport>
Hunter Syndrome: <http://www.rarediseases.org/rare-disease-information/rare-diseases/byID/282/viewFullReport>
- EURORDIS (Organización Europea

de Enfermedades Raras). <http://www.eurordis.org/library>

- FEDER: Federación Española de Enfermedades Raras
http://www.enfermedades-raras.org/index.php?option=com_content&view=article&id=222&Itemid=129
- CIBERER
http://www.ciberer.es/index.php?option=com_content&task=view&id=16&Itemid=30

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. En: Scriver C, Beaudet A, Sly S, Valle D, Childs B, Kinzler K, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 8a ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3421-52.
2. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7.
3. European Medicines Agency. Ficha técnica Elaprased. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000700/WC500023008.
4. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465-73.
5. del Toro-Riera M. World-wide experience in the treatment of mucopolysaccharidosis type II: The Hunter Outcome Survey (HOS) registry. *Rev Neurol.* 2008; 47(Suppl. 2):S3-S7.
6. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J. Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med.* 2008;10(7):508-16.
7. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lázaro P en representación del grupo de trabajo Hunter España. [Clinical practice guideline for the management of Hunter syndrome]. *Med Clin (Barc).* 2013 Nov 16; 141(10):453.e1-13. doi: 10.1016/j.medcli.2013.07.010. Epub 2013 Sep 21 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775313005320>.
8. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics.* 2008;121(2):e377-e386.
9. Guelbert N, Amartino H, Arberas C, Azar N, Bay L, Fainboim A, et al. Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2011;109(2):175-81.
10. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):270-2.
11. Guillén-Navarro E, Domingo-Jiménez MR, Alcalde-Martín C, Cancho-Candela R, Couce ML, Galán-Gómez E, Alonso-Luengo O. Clinical manifestations in female carriers of mucopolysaccharidosis type II: a spanish cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Jun 25;8(1):92. [Epub ahead of print].
12. Sanjurjo-Crespo P. [Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type II]. *Rev Neurol.* 2007;44 (Suppl 1):S3-S6.
13. del Toro-Riera M. [Follow-up of patients with Hunter syndrome: the Hunter Outcome Survey (HOS) registry]. *Rev Neurol* 2007 Feb 19;44(Suppl 1):S13-S17.
14. Gutierrez-Solana LG. Neurological manifestations of Hunter syndrome. *Rev Neurol.* 2008;47(Suppl. 2):S9-S13.
15. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De ML, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167(3):267-77.
16. Jones SA, Almasy Z, Beck M, Burt K, Clarke JT, Giugliani R, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II-a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(4):534-43.
17. Scarpa, M., Almásy, Z., Beck, M., Bodamer, O.,

- Bruce, I.A., De Meirleir, L., Guffon, N., Guillén-Navarro, E., Hensman, P., Jones, S., Kamin, W., Kampmann, C., Lampe, C., Lavery, C.A., Leão Teles, E., Link, B., Lund, A.M., Malm, G., Pitz, S., Rothera, M., Stewart, C., Tylki-Szymaska, A., Van Der Ploeg, A., Walker, R., Zeman, J., Wraith, J.E. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72.
18. Baldellou Vázquez A, García Jiménez MC. Diagnóstico de la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter) en atención primaria. *Acta Pediátrica Española.* 2006;64(10):482-5.
19. Giugliani R, Federhen A, Muñoz M, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse L. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589-604.
20. Mullen CA, Thompson JN, Richard LA, Chan KW. Unrelated umbilical cord blood transplantation in infancy for mucopolysaccharidosis type IIB (Hunter syndrome) complicated by autoimmune hemolytic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(10):1093-7.
21. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics.* 2009;124(6):e1228-e1239.
22. Araya K, Sakai N, Mohri I, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Hashii Y, et al. Localized donor cells in brain of a Hunter disease patient after cord blood stem cell transplantation. *Mol Genet Metab.* 2009;98(3):255-63.
23. Guffon N, Bertrand Y, Forest I, Fouilhoux A, Froissart R. Bone marrow transplantation in children with Hunter syndrome: outcome after 7 to 17 years. *J Pediatr.* 2009;154(5):733-7.
24. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inherit Metab Dis.* 1999;22(5):638-48.
25. Beck M. Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome): Clinical Picture and Treatment. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12(6):861-6.
26. Alcalde-Martin C, Muro-Tudelilla JM, Cancho-Candela R, Gutierrez-Solana LG, Pintos-Morell G, Marti-Herrero M, et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet.* 2010;53(6):371-7.
27. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab.* 2010;99(1):18-25.
28. Guillen-Navarro E, DeMeirleir L. Effectiveness of idursulfase for hunter syndrome in european patients enrolled in the hunter outcome survey. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2010;33:S130.
29. García Jiménez MC, Lafuente-Hidalgo M, Perez-Delgado R, López-Pison J, Pena-Segura JL, Baldellou-Vázquez A. Effectiveness and therapeutic aims of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Revista de neurologia.* 2008;47(Suppl. 2):S15-S18.
30. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med.* 2011;13(2):95-101.
31. Guillén-Navarro, E., Domingo-Jiménez, R. Enzyme replacement therapy in lysosomal diseases [Tratamiento enzimático sustitutivo en las enfermedades lisosomales]. *An Pediatr Cont.* 2011; 9 (2), pp. 98-105.
32. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, Giugliani R, et al. The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome-an expert panel consensus. *Eur J Pediatr.* 2012;171(1):181-8.
33. Guillen-Navarro E. Genética de la Reproducción. In: Delgado A, Galán E, Guillen-Navarro E, Lapunzina PD, Penchaszadeh V, Romeo C, et al., editors. *Aseesoramiento genético en la práctica médica.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012. p. 395-403.

Mucopolisacaridosis tipo III o enfermedad de Sanfilippo

J. Pérez, L. Ceberio

Servicio de Medicina Interna

Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

1. INTRODUCCIÓN

La MPS tipo III, también conocida como enfermedad de Sanfilippo, es la forma más frecuente de MPS afectando a 0,2 -4 /100.000 recién nacidos vivos. Se describe por primera vez en 1963 por el Dr. Sylvester Sanfilippo y afecta de igual modo a hombres y mujeres. Bajo este nombre se agrupan 4 subtipos (A, B, C y D) con alteraciones de enzimas distintas pero con características clínicas similares, causadas por la acumulación en todas ellas del heparán sulfato. Dentro de los cuatro subtipos, el tipo A es el más prevalente aunque existen diferencias dependiendo del territorio geográfico. Es una enfermedad progresiva y limitante con afectación predominante del sistema nervioso central. Se hereda de forma autosómica recesiva.

2. FISIOPATOLOGÍA

La enfermedad de Sanfilippo se produce por el déficit en la degradación del heparán sulfato, que es un glicosaminoglucano (GAG) que se encuentra en condiciones normales en membranas y

matrices extracelulares. Dicho defecto provoca la acumulación del sustrato en los lisosomas y la eliminación de sus componentes en los líquidos corporales.

La degradación del heparán sulfato pasa por distintas fases¹ (Fig. 1).

1. FAGOCITOSIS E INTRODUCCIÓN AL LISOSOMA: Al tratarse de componentes que se encuentran en superficies celulares y en matriz extracelular el primer paso se da es la introducción al lisosoma donde se darán el resto de las fases de la degradación enzimática
2. DEGRADACIÓN EN EL LISOSOMA
Tras esta primera fase comienzan con un proceso de degradación enzimática por 3 exoglicosidasas, 3 sulfatasas y una acetiltransferasa (Fig. 1). Parte de las enzimas (α -L-iduronidasa, iduronato sulfatasa y β -glucuronidasa) que se requieren para la degradación del heparán sulfato son necesarios también para la degradación del dermatán sulfato y su déficit es el causante de las MPS I, II y VII. Existen 4 enzimas responsables exclusivamente

de la degradación del heparán sulfato y son las causantes de la MPS III o Sanfilippo.

- Tipo A Déficit de heparán *N*-sulfatasa (17q25.3). Hidroliza sulfato unido al grupo amino de la glucosamina.
- Tipo B Déficit de α -*N*-acetil-D-glucosaminidasa (17q21). Hidroliza el enlace a 1 y 4 entre *N* acetilglucosamina y el ácido urónico.
- Tipo C Déficit acetil-CoA α -glucosamida acetiltransferasa (8p11.1). Cataliza la acetilación de grupos amino.
- Tipo D Déficit de *N*-acetilglucosamina-6-sulfatasa (12q14) es la encargada de eliminar el grupo sulfato de C6-hidroxil moiety de los residuos de *N*- acetilglucosamina.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FORMAS CLÍNICAS

Los 4 subtipos presentan clínica muy similar y en su forma clásica se manifiestan típicamente entre los dos y siete años, siendo lo más característico la afectación del nivel de *sistema nervioso central*. Además, los pacientes con síndrome de Sanfilippo presentan *otras manifestaciones* que comparten con otros tipos de MPS como la ósea, digestiva, respiratoria alta, oído y oftalmológicas, aunque todas ellas con características propias.

A pesar de la gran similitud clínica entre los distintos subtipos, se han descrito diferencias demográficas y en gravedad. Los pacientes con MPS tipo IIIA presentan las formas más graves y tempranas² y

con menor supervivencia. Se ha descrito una mayor incidencia de MPS III A en el noroeste europeo mientras que el subtipo IIIB se presenta con mayor frecuencia en el suroeste europeo. En España, paradójicamente, el tipo MPS III A es el más frecuente con el 62% de los casos.³

3a. Alteración del desarrollo. Sistema nervioso

Es la clínica predominante en la MPS III. Existe una gran variabilidad en la forma de presentación de la afectación del sistema nervioso central. Existen formas *más severas o clásicas* en las que la presentación de los síntomas comienza antes de los 2 años y formas *más atenuadas* donde la aparición es más tardía. El desarrollo durante el embarazo y los primeros años de vida es normal, pero posteriormente se han descrito 3 fases en la evolución y aparición de la clínica:

- **Estadio I:** ocurre frecuentemente en la época preescolar. Se observa que manteniendo la apariencia normal presentan involución en el desarrollo y comportamiento hiperactivo. En esta época se empiezan a ver también infecciones de oído y respiratorias así como diarreas.
- **Estadio II:** En esta segunda etapa se observa un comportamiento destructivo, ansioso y agresivo de estos pacientes. La alteración en el sueño también es muy frecuente, afectando hasta el 90% de los pacientes. Ambos, alteración del comportamiento y alteración del sueño, son de muy difícil control. Esto provoca alteraciones en el aprendizaje y pérdida del lenguaje y entendimiento.

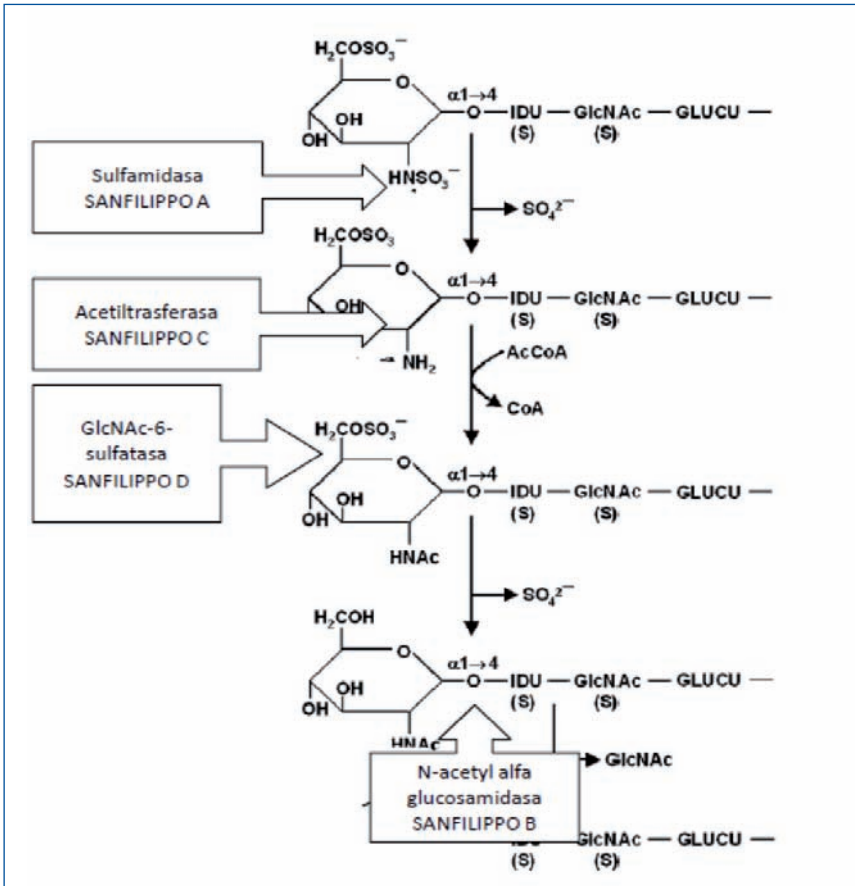


Figura 1. Fisiopatología de tipos MPS III.

- Estadio III:** A partir de los 3-6 años se observa una regresión intelectual, del lenguaje y motora. La pérdida total del lenguaje se da en los MPS III A cerca de los 10 años y a los 15 en los tipo IIIB. A los 20-30 años serán incapaces de caminar. Progresivamente se desarrolla un estado vegetativo con dependencia total.

Trastornos del comportamiento y el lenguaje

Las alteraciones en el comportamiento son de aparición progresiva con hiperactividad, actitud agresiva y destructiva o ansiedad. Son síntomas de muy difícil control pero con tendencia a desaparecer a medida en que avanza el deterioro cognitivo.

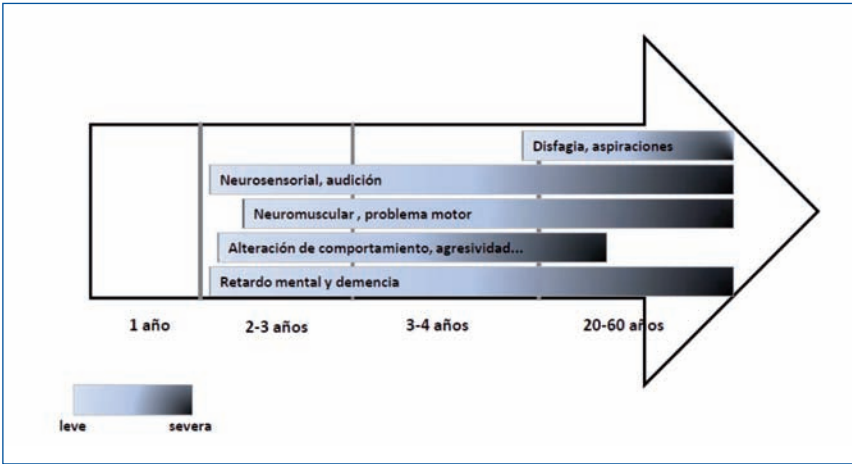


Figura 2. Manifestaciones clínicas de Sanfilippo.

La pérdida del lenguaje es muy característica y se observa en algunos estudios como uno de los primeros síntomas hasta en un 80% de los casos, con una media de edad para su aparición de 3 años. Los pacientes, como en otros casos de autismo, utilizan recursos como la ecolalia siendo difícil la valoración.

Trastorno del sueño

Son muy frecuentes afectando hasta al 90% de los pacientes con MPS III. Dentro del grupo de trastornos del sueño existen pacientes que presentan dificultades en la conciliación del sueño, somnambulismo o alteraciones del despertar. Algunos llegan a alterar totalmente el ciclo vigilia sueño.²

Epilepsia

Cerca del 40% de los pacientes con MPS III presentan epilepsia cuya apari-

ción es algo más tardía que el resto de los síntomas apareciendo sobre los 8 años en los pacientes MPS IIIA, pero siendo más tardía en los tipos B o C.³ El tipo de convulsiones son, generalmente, tónico-clónicas generalizadas y se controlan con medicación. Estudios recientes observan actividad epileptógena durante el sueño que podría alterar el mismo.⁴

Trastorno de la marcha

Comienzan con torpeza en la marcha con una edad media de 7,5 años. Progresivamente estos pacientes tendrán más dificultad en la deambulación hasta no ser capaces de movilizarse.³

3b. Alteración ósea y crecimiento

Las manifestaciones óseas son características en los distintos tipos de MPS. En el caso de la MPS III las manifestaciones son menos prevalentes y

de menor gravedad, necesitando rara vez de intervención quirúrgica. A nivel de miembros superiores se observa también en el Sanfilippo una mayor incidencia de túnel carpiano. En la columna podemos observar escoliosis, aunque más leve que en otras MPS, hipoplasia de cuerpos vertebrales, pero no las alteraciones a nivel cervical que se observan en los otros grupos de MPS. Es bastante frecuente también el hallazgo de osteonecrosis de cadera⁵. Las contracturas son frecuentes en el síndrome de Sanfilippo llegando a limitar la movilidad de dichos pacientes.⁶

Las alteraciones del crecimiento se dan sólo en el 50% de pacientes mayores a los 12 años.⁷

3c. Dismorfias

A pesar de ser menos llamativas que en los otros tipos de MPS, también en el Sanfilippo podemos observar cejas prominentes, pestañas oscuras, pelo grueso, hipertrichosis, dolicocefalia, labios con morfología característica (labio inferior grueso) o alteraciones morfológicas en el cartílago auricular. Los rasgos se exageran con la edad.¹

3d. Alteraciones digestivas

Se han descrito manifestaciones gastrointestinales en forma de diarrea⁸ o estreñimiento en pacientes con MPS III. Esta sintomatología podría estar enmascarada por la clínica neurológica. En los primeros años se observa una mayor incidencia de diarrea mientras que a medida que los pacientes evolucionan se ve una mayor incidencia de estreñimiento, en probable relación con

la degeneración del sistema nervioso vegetativo. No se conoce el mecanismo fisiopatológico por el que suceden, pero se han descrito casos clínicos con malabsorción por obstrucción linfática a nivel gastrointestinal.

Aunque menos frecuente que en el resto de las MPS, donde son en muchas ocasiones el primer signo que aparece, en las MPS III encontraremos visceromegalias o hernias que son en el caso de las visceromegalias más leves que en los otros subtipos. Algunos estudios describen que en un 7 -20% aparecen hernias inguinales o umbilicales.³

3e. Infecciones ORL y de respiratorias

Es frecuente que en las distintas fases del síndrome de Sanfilippo se desarrollen infecciones en forma de otitis media serosa⁹ Las infecciones respiratorias altas debidas a alteraciones estructurales que se daban en otros subtipos de MPS no son tan frecuentes en el Sanfilippo. Con la evolución de la enfermedad son frecuentes las neumonías aspirativas que son causa de morbimortalidad.

3f. Alteraciones ocular y auditiva

En los pacientes con MPS III se observan mediante retinograma casos de retinopatía moderada o severa con degeneración pigmentaria asociada. No es característico que se observen opacidades corneales como en los otros tipos de MPS. También se han descrito casos de atrofia de disco esclerocorneal.¹⁰

Los problemas en la audición son comunes en este grupo de patologías.

Se trata de alteraciones en la conducción o del nervio o por una asociación de ambas. Empeoran con la frecuente asociación de infecciones recurrentes. En muchas ocasiones el nivel de déficit auditivo es difícil de evaluar por ir acompañado de deterioro cognitivo.⁹

3g. Cardiovascular

A pesar de que es en el síndrome de Hurler donde existen mayores indicios de patología coronaria, existen estudios en biopsias de pacientes con MPS III donde se observa una importante infiltración de GAG en tejido vascular y endomiocárdico.

A nivel de ecocardiografía, a diferencia de otras MPS no se observa gran incidencia de valvulopatía. En un estudio realizado a 20 pacientes con síndrome de Sanfilippo se observó que existía alteración estructural (ecográfica o en autopsia) en un 50% de los pacientes con Sanfilippo.

De este 50% con afectación, se observó que la mayoría presentaban formas leves de alteración de la pared de carácter hipertrófico y solo en un caso se observó la presencia de valvulopatía aórtica.¹

Se han descrito alteraciones en la conducción como bloqueos auriculo-ventriculares o prolongación del QT en algún caso de MPS III.¹²

3h. Dentición

No es frecuente que estos pacientes presenten alteraciones a nivel dentario y gingival como en otros tipos de MPS pero sí se ha observado una mayor incidencia de bruxismo.

4. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

4.1 Sospecha clínica y diagnóstico diferencial

Aunque se esté estudiando sobre el uso de la gota seca para el cribado neonatal de MPS con resultados bastante esperanzadores, dicha prueba aún no está en uso.

Debemos sospechar la posibilidad de una MPS, y en concreto del tipo III, en todos aquellos pacientes con alteraciones del comportamiento, agresividad, alteración en el sueño, regresión intelectual o autismo en los primeros años de vida. Se debe hacer un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pudieran causar alteraciones similares en el desarrollo como:

- Enfermedades metabólicas: la fenilcetonuria, alteraciones del ciclo de la urea, defecto en el metabolismo de las purinas y pirimidinas, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (leucinosis), enfermedades mitocondriales, síndrome Smith-Lemli-Opitz (SLO) o la deficiencia creatina cerebral.
- Enfermedades del espectro del autismo: el Síndrome de Asperger y el Trastorno Generalizado de Desarrollo

4.2 Estudio de posibles manifestaciones y pruebas complementarias

- Examen físico general y analítico con hemograma y estudio de perfil *hepático* y *factores de riesgo cardiovascular* y *orina*.
- Examen neurofisiológico: se deben usar pruebas para la evaluación de

la capacidad de comprensión, expresión y desarrollo intelectual. Se han estudiado test usados en otros grupos de pacientes sin éxito. El test BSID-III (*The Bayley Scales of Infant and Toddler Development*)¹³ ha demostrado en los últimos estudios ser el más útil para la valoración del desarrollo cognitivo, del lenguaje, motor, emocional o adaptativo.

- Examen neurológico: debemos evaluar si existen signos de hidrocefalia, atrapamiento del nervio mediano, examinar la correcta flexión extensión de la columna cervical. Para ello es necesario realizar estudio electrofisiológico del nervio mediano en primera consulta, electroencefalograma y RMN de columna y cerebral.
- Examen oftalmológico: aunque en la forma de MPS tipo III la catarata no sea característica, existen, como hemos mencionado previamente, problemas retinianos. Por tanto, al diagnóstico, un paciente de MPS III debe incluir un estudio oftalmológico que incluya: *agudeza visual, examen cornea, fondo de ojo, presión intraocular, refracción*.¹⁰
- Examen audiológico y de vías respiratorias altas: el defecto en la audición en pacientes con MPS puede ser debido a alteraciones en la osificación, infecciones, alteraciones del nervio o alteraciones de la membrana timpánica. Un examen audiológico correcto es necesario no sólo para el estudio de la extensión, sino que también para la posible corrección de causas reversibles (ej., infecciones).
- Es imprescindible el estudio de vía respiratoria alta, valorar el correcto paso de aire y la posibilidad de rinitis.
- Examen cardiológico: la primera visita por el servicio de cardiología debe descartar la existencia de anomalías del miocardio, valvulares, arritmias, enfermedad coronaria o hipertensión pulmonar. Para ello está indicada la realización de *ecocardiograma, electrocardiograma y toma de tensión arterial*.
- Examen pulmonar: como hemos visto, los pacientes con MPS tipo III pueden tener problemas respiratorios de tipo obstructivo (apnea del sueño o asma) y restrictivos provocados por alteraciones óseas o hepatoesplenomegalia. A todo paciente con MPS deben realizarse al diagnóstico unas *pruebas de función respiratoria y un estudio del sueño*.
- Examen óseo: aunque no tan llamativa como en otras MPS en todo paciente con síndrome de Sanfilippo debemos evaluar la columna, los defectos de la osificación, alteraciones morfológicas de huesos largos, en articulaciones, huesos cortos y afectación a nivel tendinoso. Se aconseja la realización de *radiografías de cadera, serie ósea, radiografías de columna cervical y RMN de cerebro y columna*.
- Examen abdominal y digestivo: despistaje de posibles visceromegalias o hernias. En el caso de MPS III además existe mayor incidencia de diarrea recurrente y estreñimiento en fases más avanzadas. Se aconseja evaluar a todos los pacientes *con una ecografía abdominal*.

- Examen dental. Todo paciente con MPS debe ser examinado por un dentista por ser en estos más frecuente la existencia de alteraciones en encías, caries, quistes o abscesos dentarios.

4.3 GAG en orina

Ante una sospecha de clínica de la enfermedad se puede realizar el análisis de glicosaminoglicanos en una muestra de orina, para el que se pueden utilizar métodos semicuantitativos (test de Berry), cuantitativos (test de azul de dimetiletil (DMB)) y cualitativos (cromatografía en capa fina o electroforesis uni o bidireccional de los glicosaminoglicanos excretados por la orina para identificar el tipo eliminado en exceso). Los estudios recomiendan la realización de estudios cuantitativos y la posterior determinación de los tipos de GAG por métodos fraccionados.¹⁴

Hay que tener en cuenta que en la MPS III, en comparación con otros tipos de MPS, la eliminación de GAG es menor y pueden existir falsos negativos. En general la concentración de los GAG en orina disminuye con la edad, pero, paradójicamente, lo contrario pasa con el heparán sulfato que aumenta con la edad.

4.4. Estudio enzimático

Es la *prueba de confirmación* en las MPS. La actividad enzimática se determina en leucocitos o en cultivo de fibroblastos (biopsia de piel o *punch*).

Dentro de las enzimas cuyo déficit provoca los distintos tipos de MPS tenemos las relacionadas con el metabolismo de la *parte glucídica* de los GAG como

ocurre en la MPS tipo IIIB. Las pruebas de determinación de dicha actividad suelen estar disponibles en prácticamente todos los laboratorios de bioquímica molecular. Por lo contrario, la medición de otros enzimas relacionados con las MPS como las *sulfatasas* IIID, *acetilasas* (MPS IIIC) o *sulfamidasa* (IIIA) requieren de técnicas más especializadas que se localizan sólo en algunos laboratorios.

Se considera que es una MPS cuando existe una actividad enzimática menor al 10%.

4.5. Estudio de mutaciones

El estudio de mutaciones tiene un valor limitado en MPS por la gran heterogeneidad de la misma que existe en los distintos subgrupos de MPS. Existen más de 300 mutaciones descritas hasta el momento para el síndrome de Sanfilippo. A pesar de que existen mutaciones que sí están relacionadas con determinadas formas de MPS, muchas familias tienen mutaciones privadas. Por todo ello, el uso del estudio molecular se limita a la confirmación de la mutación relacionada con un subtipo determinado de MPS o a estudiar familiares cuando se conoce la mutación del caso índice. La relación pronóstica de las mutaciones específicas en los casos del MPS III A se han descrito, siendo p.G122R, p.R206P, p.S298P, p.I322S y p.E369K mutaciones del gen SGSH características de formas más atenuadas. En MPS III B las p.F48L, p.G69S, p.S612G, y p.R643C mutaciones en NAGLU también en presentaciones menos severas.¹⁵ En aquellos pacientes en que la mutación ha podido ser identificado, esta información podrá ser utilizada para el consejo prenatal,

considerando que la mayoría de las MPS se transmite de forma autosómica recesiva, excepto el Hunter que se transmite con herencia recesiva ligada al X.

5. SEGUIMIENTO¹⁶

6.1 Clínico

El paciente con MPS debe ser evaluado **cada 6 meses con**;

- Examen físico general y neurológico
- Examen **cada año** de:
- Examen oftalmológico: agudeza visual, examen de córnea, fondo de ojo, presión intraocular, refracción
- Examen audiológico: audiometría y exploración de posibles infecciones
- Test neurofisiológico: test BSID-III (*The Bayley Scales of Infant and toddler Development*).

5.2 Pruebas complementarias

Anual:

- Analítica con hemograma, perfil hepático.
- Pruebas de función respiratoria.

Cada 2 años:

- ECG y ecocardiograma.
- Rx de caderas, serie ósea, Rx de columna.
- Eco abdominal.

La temporalidad de las pruebas cambiará dependiendo de los pacientes, por la heterogeneidad de órganos afectados posibles, y del tratamiento.

5.3 Marcadores

- GAG en orina: se pedirán en el diagnóstico y para el seguimiento de los

tratamientos de MPS III¹⁷ en fase de ensayo clínico.

- Derivados de Heparán Sulfato en plasma: Se han realizado estudios que relacionan los niveles altos de heparán sulfato en sangre con un peor pronóstico y mayor severidad en la MPS III.¹⁷

6. TRATAMIENTO

Se trata de una enfermedad multisistémica que requiere de un cuidado multidisciplinar.

6.1 Tratamiento sintomático

6.1.1. Manifestaciones a nivel del SNC (epilepsia, sueño, alteración del comportamiento)

El tratamiento de la epilepsia en fases finales del MPS III responde al tratamiento con antiepilépticos. De manera más complicada se manejan las alteraciones del comportamiento dado que responden de manera muy pobre a los medicamentos. Los cuidadores deben proteger el medio para evitar lesiones. Se aconseja el uso de antipsicóticos en situaciones aisladas. Tampoco las alteraciones en los trastornos del sueño son fáciles de manejar. Si existe la necesidad de usar medicación para las alteraciones en el sueño se aconseja la utilización de la melatonina, que es útil en el 75% de los pacientes¹⁸. En aquellos casos donde no es útil la melatonina se podrían usar las benzodiazepinas.

6.1.2 Infecciones de ORL y vías altas

La pérdida de audición es frecuente en los pacientes con MPS III pero la evaluación de la misma es complicada. Es importante hacer un seguimiento de

la posibilidad de infecciones y se ha demostrado que muchos pacientes requerirán de intervenciones para el drenaje en infecciones auditivas.⁹

El uso de audífonos en estos pacientes no suele ser bien tolerado.

Las infecciones de vías altas y bajas deberán ser investigadas y tratadas con antibióticos. Son la primera causa de mortalidad en estos pacientes en estadios neurológicos avanzados.

6.1.3 Osteoarticular

Aunque con menor frecuencia que en otros subtipos de MPS, en el síndrome de Sanfilippo existen pacientes que deben ser tratados de deformaciones de equinos o equinovaros o de síndrome del túnel carpiano.¹⁹ Los casos de osteonecrosis de cadera son frecuentes en pacientes con MPS tipo III y en algunos de los casos el diagnóstico se realiza en fases avanzadas por indicación de colocación de prótesis.⁵

6.1.4 Gastrointestinal

- Diarrea y estreñimiento: ante la diarrea hay estudios que sugieren que dietas basadas en triglicéridos de cadena mediana pueden dar lugar a mejoría. En fases más avanzadas, donde el síntoma principal es el estreñimiento, hay que evaluar el uso de laxantes o la extracción manual para evitar el malestar de dichos pacientes.
- Alteración de la deglución: en la tercera fase de la enfermedad de Sanfilippo se observa un deterioro general con tendencia a la demencia precoz. Entre las complicaciones más frecuentes está el riesgo de aspira-

ción. Es aconsejable realizar estudios de deglución y si fuese necesaria la colocación de una gastrostomía.

6.1.5 Anestesia

Como en otros tipos de MPS para el uso de anestesia hay que tomar una serie de precauciones. A pesar de que los pacientes con MPS III raramente presentan alteraciones a nivel de la columna cervical se ha podido demostrar que existe mayor riesgo de complicaciones con la intubación orotraqueal que con la máscara laríngea, siendo esta aconsejable.^{12,20}

6.2 Tratamiento etiológico

6.2.1 Trasplante de células hematopoyéticas

Se han realizado pocos estudios sobre el trasplante en pacientes MPS III sin que se pueda demostrar efecto beneficioso de la misma.²¹ Se está experimentando con el uso de células del cordón umbilical con resultados prometedores.²²

6.2.2 Terapia de reemplazamiento enzimático

Existen tratamientos enzimáticos sustitutivos para MPS IIIA y IIIB pero no se ha conseguido que la vía de administración endovenosa sea efectiva puesto que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Se han realizado estudios en modelos animales en terapia intratecal con resultados esperanzadores.²³ Se están realizando estudios de terapia intratecal en humanos en la actualidad. Actualmente se ha iniciado la investigación de desarrollo del BMN 250 (Biomarin), consistente en la fusión del alfa-N-acetilglucosaminidasa con un péptido derivado del factor de crecimiento similar a

la insulina tipo 2, para el tratamiento de la MPS IIIB, y se espera que alcance la fase clínica a mediados del 2015.

6.2.3 Terapia génica en modelos animales

Existen varios ensayos clínicos con resultados esperanzadores en animales con terapia génica en MPS III A y IIIB.²³⁻²⁵

6.2.4 Terapia de sustitución de sustrato

La genisteína es una proteína inhibidora de la Tirosin quinasa necesaria para la síntesis del heparin sulfato en los fibroblastos. La disminución en su síntesis obtuvo resultados prometedores en estudios realizados en ratones. En humanos con dosis de 5 mg/kg/día se observa una mejoría en la bajada de incidencia de las infecciones y respiratorias o diarreas pero los resultados con respecto a la evolución de los síntomas cognitivos son contradictorios.²⁶

7. CONCLUSIONES

La enfermedad de Sanfilippo es una enfermedad que afecta de forma prioritaria al sistema nervioso central y, por tanto, es de una enfermedad a la que, además de las dificultades contempladas en los otras MPS, se añade la dificultad de la disponibilidad de terapias a este nivel. En los últimos años han aparecido nuevas técnicas de abordaje a niveles enzimático y genético que nos hacen ser esperanzadores y mostrar ilusión ante los futuros progresos en la enfermedad.

8. RECURSOS WEB.

- www.sanfilippo.org.es
- www.fondation-sanfilippo.ch/index.php/en

- www.jlksanfilippofoundation.com
- www.stopsanfilippo.org/

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Valstar MJ, Ruijter GJG, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg F. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(2):240-52. doi:10.1007/s10545-008-0838-5.
2. Buhman D, Thakkar K, Poe M, Escolar ML. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inherit Metab Dis.* 2013. doi:10.1007/s10545-013-9661-8.
3. Delgado I, O'Callaghan MDM, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:189. doi:10.1186/1750-1172-8-189.
4. Bonanni P, Volzone A, Randazzo G, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. *Brain Dev.* 2014;10-13. doi:10.1016/j.braindev.2013.12.002.
5. De Ruijter J, Maas M, Janssen A, Wijburg FA. High prevalence of femoral head necrosis in Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease): a national, observational, cross-sectional study. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):49-53. doi:10.1016/j.ymgme.2013.03.004.
6. Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 Suppl 5:v19-25. doi:10.1093/rheumatology/ker397.
7. De Ruijter J, Broere L, Mulder MF, et al. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). *J Inherit Metab Dis.* 2013. doi:10.1007/s10545-013-9658-3.
8. Sibilio AM, Miele AE, Ungaro AC, et al. Case Report Chronic Diarrhea in Mucopolysaccharidosis IIIB. 2009:477-480.
9. Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(1):27-31. doi:10.1016/j.ijporl.2009.09.042.

10. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(1):1-17. doi:10.1016/j.survophthal.2005.11.007.
11. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr*. 1998;157(7):534-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9686810>.
12. Maria S, Hospital S. Anaesthetic problems in Sanfilippo syndrome A rare case of adult patient Case report. 2003;69:641-645.
13. Delaney KA, Rudser KR, Yund BD, Whitley CB, Haslett PAJ, Shapiro EG. Methods of Neurodevelopmental Assessment in Children with Neurodegenerative Disease : Sanfilippo Syndrome. 2013. doi:10.1007/8904.
14. Gray G, Claridge P, Jenkinson L, Green A. Quantitation of urinary glycosaminoglycans using dimethylene blue as a screening technique for the diagnosis of mucopolysaccharidoses: an evaluation. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(Pt 4):360-3. doi:10.1258/000456307780945688.
15. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010;68(6):876-87. doi:10.1002/ana.22092.
16. Paediatrician C, Ormond G, Hospital S, et al. Guidelines for the investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type III. (January 2012).
17. De Ruijter J, Ijlst L, Kulik W, et al. Heparan sulfate derived disaccharides in plasma and total urinary excretion of glycosaminoglycans correlate with disease severity in Sanfilippo disease. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(2):271-9. doi:10.1007/s10545-012-9535-5.
18. Guerrero JM, Pozo D, Diaz-Rodriguez JL, Martinez-Cruz F, Vela-Campos F. Impairment of the melatonin rhythm in children with Sanfilippo syndrome. *J Pineal Res*. 2006;40(2):192-3. doi:10.1111/j.1600-079X.2005.00294.x.
19. Mucopolysaccharidosis S, Ili T, White KK, Karol LA, White DR, Hale S. Musculoskeletal Manifestations of Sanfilippo. 2011;31(5):594-598.
20. Herrick I, Rhine E. The mucopolysaccharidoses and anaesthesia: a report of clinical experience. *Can J Anaesth*. 1988. Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03010548>. Accessed April 29, 2014.
21. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(4):229-39. doi:10.1038/sj.bmt.1703839.
22. Staba S, Escobar M, Poe M. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *Engl J* 2004;1960-1969. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa032613>. Accessed April 25, 2014.
23. Hemsley KM, Beard H, King BM, Hopwood JJ. Effect of high dose, repeated intra-CSF injection of sulphamidase on neuropathology in MPS IIIA mice. *Genes Brain Behav*. 2008;740-753. doi:10.1111/j.1601-183X.2008.00413.x.
24. Ponder KP, Haskins ME. Gene therapy for mucopolysaccharidosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2007;7(9):1333-45. doi:10.1517/14712598.7.9.1333.
25. Heldermon CD, Ohlemiller KK, Herzog ED, et al. Therapeutic efficacy of bone marrow transplant, intracranial AAV-mediated gene therapy, or both in the mouse model of MPS IIIB. *Mol Ther*. 2010;18(5):873-80. doi:10.1038/mt.2010.17.
26. Delgadillo V, O'Callaghan MDM, Artuch R, Montero R, Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(5):1039-44. doi:10.1007/s10545-011-9342-4.

Mucopolisacaridosis tipo IV

M.L. Couce Pico

*Departamento de Pediatría. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.
Universidad de Santiago*

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Morquio, denominada también mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV), es una enfermedad de depósito lisosomal encuadrada dentro del subgrupo de las mucopolisacaridosis, pues es debida a un defecto enzimático en las vías de degradación de los glicosaminoglicanos (GAG), en concreto, de la degradación de los GAG queratán sulfato y condroitín 6 sulfato.

Fue inicialmente descrita en 1929 por el pediatra Luis Morquio, de Uruguay, al comunicar el caso de una familia con cuatro hermanos que presentaban una distrofia esquelética severa. Esta misma condición fue descrita ese mismo año por el Dr. James Frederick Brailsford en Inglaterra, por lo que también es conocido como Síndrome Morquio-Brailsford.

Es de herencia autosómica recesiva y presenta dos formas denominadas A (OMIM 253000) y B (OMIM 253010) que corresponden a los defectos enzimáticos N-acetilgalactosamina-6 sulfatasa (también llamada galactosa 6 sulfatasa (GALNS; EC 3.1.6.4)) y β -galactosidasa

(EC 3.2.1.23) respectivamente, predominando en ambas formas las anomalías esqueléticas en el cuadro clínico (Tabla 1).

La enfermedad de Morquio clásica, tipo A, es infrecuente, con incidencia variable según el origen geográfico y étnico. En los estudios realizados en diferentes poblaciones, la incidencia estimada oscila entre un caso por cada 76.000 recién nacidos vivos en Irlanda del Norte¹, 1,57 casos por cada 100.000 nacimientos en Alemania², 1 por 200.000 en British Columbia³, 1 por cada 201.000 en Australia⁴ a 1/450.000 en Holanda⁵ y Portugal⁶. En general, se estima una incidencia media de un caso por cada 200.000 a un caso por cada 300.000 recién nacidos vivos.

La enfermedad de Morquio B, es aún más infrecuente, con una incidencia estimada que varía de 1 caso por cada 75.000 nacimientos en Irlanda del Norte¹ a 1 por 640.000 en el Oeste de Australia⁷.

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

Los lisosomas son organelas intracitoplasmáticas que contienen enzimas

Tabla 1. Clasificación de la MPS IV según la afectación enzimática

| Tipo | OMIM | Región cromosómica | Gen | Enzima |
|---------|--------|--------------------|-------|-----------------------------------|
| MPS IVA | 253000 | 16q24.3 | GALNS | N-acetilgalactosamina-6 sulfatasa |
| MPS IVB | 253010 | 3p21.33 | GLB1 | β -galactosidasa |

hidrolíticas y proteolíticas que se encargan de la digestión celular. En las enfermedades de almacenamiento lisosómico, alguna enzima del lisosoma tiene actividad reducida o nula debido a un error genético y el sustrato de dicha enzima se acumula y deposita dentro de los lisosomas, que aumentan de tamaño a causa del material sin digerir, lo cual interfiere con los procesos celulares. Las enfermedades causadas por ausencia o mal funcionamiento de las enzimas necesarias para la degradación de moléculas GAG (antes llamadas mucopolisacáridos), como la enfermedad de Morquio, reciben el nombre de mucopolisacaridosis.

Los GAG son polisacáridos ramificados de cadena larga que se basan en la repetición de disacáridos. Excepto el ácido hialurónico, los GAG contienen grupos sulfato que posibilitan la unión covalente con proteínas formándose proteoglicanos. Los proteoglicanos están implicados en la homeostasis celular y en las rutas de señalización celular mediante la unión con ligandos proteicos. Los GAG se regeneran continuamente por medio de rutas específicas de degradación lisosomal. Los GAG por sí mismo no son tóxicos pero la cantidad de estos y el efecto de almacenarlos por tanto tiempo dentro del cuerpo llevan a los problemas físicos y orgánicos recurrentes.

La GALNS es la enzima lisosomal encargada del catabolismo de los GAG queratán sulfato y Condroitín 6 Sulfato, mediante la remoción del sulfato presente en los residuos de galactosa y N-acetilgalactosamina, respectivamente. La otra enzima lisosomal β -galactosidasa también se encarga del proceso de degradación del GAG queratán sulfato.

3. FISIOPATOLOGÍA

Como en todas las mucopolisacaridosis, el patrón de distribución en los tejidos de los GAG acumulados determina las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

En el Morquio A falla la actividad de la GALNS, una de las varias sulfatasas requeridas para degradar los GAG queratán sulfato y condroitín 6 sulfato. Como consecuencia de ello, se acumulan a nivel intracelular en el interior de los lisosomas, produciendo alteraciones en la estructura celular de diferentes tejidos, principalmente en hueso, cartílago y córnea.

Se debe a mutaciones en el gen *GALNS*, que se localizan a nivel del cromosoma 16q24.3. Se han identificado más de 180 mutaciones⁹. En un estudio reciente sobre el análisis molecular de la MPS IVA en España se objetiva, al igual que en otros países, gran heterogeneidad genética⁹. A pesar de esta elevada

Tabla 2. Características clínicas más frecuentes observadas en pacientes con fenotipo clásico de enfermedad de Morquio A. Señaladas con + las que suelen estar casi siempre presentes.

| | |
|--------------------------------|--|
| Huesos y articulaciones | Talla muy corta (+) Hipoplasia del odontoides (+) Pectus carinatum (+) Cifoesciosis (+) Deformidades en muñecas, codos, hombros (+) Laxitud de articulaciones (+) Aplanamiento cabeza fémur y pobre desarrollo de cuello femoral (+) Genu-valgo (+) Alteraciones en la marcha. Dificultad para caminar (+) |
| Cara | Rasgos faciales aplastados. Prognatismo mandibular, boca ancha, Dientes espaciados con esmalte muy pobre (+) |
| Ojos | Opacidad corneal difusa (+) |
| Auditivo | Hipoacusia |
| Cardiovascular | Disfunción valvular, más en válvulas izquierdas |
| Respiratorio | Apnea obstructiva del sueño Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva |
| Digestivo | Hernias. Puede haber hepatomegalia |
| Neurológico | Riesgo de inestabilidad y mielopatía, sobre todo cervical |

heterogeneidad, se han observado algunas asociaciones fenotipo-genotipo. La mayoría de las mutaciones puntuales están asociadas con fenotipos atenuados mientras que las mutaciones sin sentido, grandes deleciones y alteraciones del sitio de corte y empalme se asocian con fenotipos severos¹⁰.

En la enfermedad Morquio B hay deficiencia o ausencia de la enzima β -galactosidasa, que ocasiona un bloqueo en el proceso de degradación del GAG queratán sulfato, acumulándose también en las células de los diferentes tejidos. Se debe a mutaciones en el gen *GLB1*, localizado en el cromosoma 3p21.33. No hay mutaciones comunes, la mayoría son

privadas, es decir, únicas para cada familia investigada

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FORMAS CLÍNICAS

Hay diferentes afectación y grado de severidad tanto en el tipo A como en el B.

4.1 En la enfermedad de Morquio A:

Los pacientes pueden manifestar la sintomatología desde el primer año de vida, hasta incluso la segunda década de la vida dependiendo del grado de afectación¹¹. Es una enfermedad multisistémica, pero se manifiesta principalmente como una displasia esquelética progresiva¹² (Tabla 2).



Figura 1. Paciente con enfermedad de Morquio A.

4.1.1 Manifestaciones esqueléticas

Se interrumpe el desarrollo normal y la maduración de cartílago y hueso. Presentan displasia esquelética y anomalías/laxitud articular con afectación severa de la talla, inestabilidad cervical y malformaciones fundamentalmente en rodilla, tórax y columna.

Observamos así frecuentemente: tronco y cuello cortos, cifosis-giba/cifoscoliosis, *pectus carinatum* con tórax en tonel, displasia de cadera, genuvalgo, y pies planos, laxitud de articulaciones

pequeñas (muñecas, tobillos), rigidez y limitación articular en articulaciones grandes. Hay afectación severa del crecimiento, con altura final en adultos entre 95 a 105 cm o incluso menor en los fenotipos más severos; la altura final en un registro internacional de Morquio A¹¹ fue de $122,5 \pm 22,5$ cm y $116,5 \pm 20,5$ cm en varones y mujeres respectivamente, mientras que en el estudio del Programa de Evaluación Clínica del Morquio A (MorCAP)¹³, 56 pacientes con edad mayor de 18 años tuvieron una altura media de 144,8 cm.

La displasia esquelética, corta estatura y anomalías articulares restringen la movilidad de estos pacientes y muchos acaban utilizando silla de ruedas, generalmente en la adolescencia.

Puede haber compresión medular. La columna cervical alta y a nivel toracolumbar son los dos lugares principales de compresión de la médula espinal en estos pacientes¹².

La displasia de la apófisis odontoides y la laxitud ligamentosa pueden causar inestabilidad de la columna cervical con subluxación atlanto-axial, que vuelve a los pacientes vulnerables a compresión cervical aguda o crónica, pudiendo dar lugar a mielopatía cervical y parálisis.

Manifestaciones extrasqueléticas: debido a la gravedad de estas manifestaciones esqueléticas, las manifestaciones no esqueléticas se pasan por alto con frecuencia, a pesar de su importante contribución a la progresión de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida. Entre las manifestaciones adicionales extrasqueléticas se incluyen¹⁴:

- **A nivel ocular:** aunque menos frecuente y más lentamente progresiva que en otras mucopolisacaridosis, la opacidad corneal difusa es el hallazgo ocular más común en estos pacientes, e implica una disminución progresiva de la agudeza visual. También pueden presentar astigmatismo, glaucoma, cataratas
- **A nivel auditivo:** pérdida auditiva conductiva y neurosensorial, generalmente se inicia en la adolescencia y es progresiva. No obstante, la conductiva causada por infecciones de las vías respiratorias altas y frecuen-

tes otitis medias serosas puede estar presente en cualquier momento de la vida.

- **A nivel cardiovascular:** enfermedad valvular cardíaca con disfunción valvular, sobre todo de las válvulas izquierdas. También se ha descrito hipertrofia miocárdica y esclerosis coronaria en estos pacientes.
- **A nivel respiratorio:** presentan apnea obstructiva del sueño, traqueomalacia, enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva

La etiología de la insuficiencia respiratoria es multifactorial y se puede atribuir a la obstrucción de las vías respiratorias superiores e inferiores, la mielopatía cervical, y la restricción de la pared torácica. La alteración en el crecimiento y desarrollo constituye un mecanismo adicional para el deterioro respiratorio debido a la baja estatura y displasia esquelética que se observa con frecuencia en estos pacientes¹⁵. Los pacientes con MPS IVA tienen un mayor riesgo de complicaciones que incluyen infecciones recurrentes, la pérdida progresiva de la función respiratoria, trastorno respiratorio del sueño, y, en última instancia, la insuficiencia respiratoria^{11,15,16}.

- **A nivel digestivo:** hernias inguinales y umbilicales. La hepatomegalia, aunque menos común que en otras mucopolisacaridosis, también puede estar presente. Igualmente ocurre con la esplenomegalia. Pueden tener problemas estomacales.

En general las manifestaciones digestivas son menos frecuentes que

en otras MPS, con una excepción, las anomalías dentales, que son características de estos pacientes. Estas anomalías consisten en dientes muy espaciados y pequeños con incisivos en forma de pala, dientes posteriores cóncavos y esmalte dental anormalmente fino con caries frecuentes.

Son característicos rasgos faciales aplastados y prognatismo mandibular. No hay afectación intelectual, aunque un reciente estudio mostró anomalías cognitivas así como problemas de atención y comportamiento en casi el 50% de estos pacientes¹⁷.

En los fenotipos más severos y rápidamente progresivos (un 68%) la esperanza de vida es de unos 20 a 40 años, mientras que en los de evolución más lenta pueden sobrevivir más de 60-70 años^{10,11}.

La mortalidad es debida comúnmente a complicaciones cardiorrespiratorias o neurológicas. La enfermedad pulmonar obstructiva y la restrictiva predisponen a los pacientes a neumonías y fallo respiratorio de evolución fatal y la inestabilidad cervical puede llevar a subluxación vertebral y muerte súbita debido a compresión del tronco cerebral.

Este fenotipo clásico contrasta con los casos atenuados, que en los últimos años están siendo reconocidos y diagnosticados con mayor frecuencia⁸.

4.2 En la enfermedad de Morquio B

Fenotípicamente es similar a MPS IVA, predominando la afectación esquelética aunque, generalmente, no tan pronunciada¹⁸, la opacidad corneal y la afectación cardíaca.

5. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

5.1 Pruebas complementarias en el diagnóstico

El estudio radiológico puede mostrar datos de disostosis¹⁹ con hipoplasia de odontoides, subluxación atlantoaxoidea, cráneo engrosado con silla turca en forma de J o de omega (ω), costillas ensanchadas, tórax corto con gran diámetro anteroposterior, acetábulos subdesarrollados, epífisis femoral aplanada, coxa valga, platispondilia con vértebras de forma oval, cúbito corto y retraso de la edad ósea o displasia de los huesos del carpo/tarso y metacarpo/metatarso. La Rx de columna también puede dar información sobre la inestabilidad de esta, pero puede ser necesaria la realización de TAC de columna. La RMN es el método preferido para evaluar la compresión de la médula espinal y mielomalacia¹².

Aunque la cuantificación de GAG en orina ofrece un cribado efectivo para muchas MPS, los niveles de GAG en MPS IV pueden estar próximos al rango de normalidad y disminuyen con la edad. Por ello, en la enfermedad de Morquio, aunque los GAG en orina sean normales, si hay sospecha clínica se deben efectuar otros estudios de confirmación. Debido a que la MPS IV es la única MPS en que el metabolismo de queratán sulfato está alterado, este GAG constituye un marcador potencial para el diagnóstico de la enfermedad²⁰.

El estudio de confirmación se lleva a cabo midiendo la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos²¹. Se puede medir la actividad enzimática también en muestra de sangre impregnada en

papel²², pero esta se debe confirmar en muestra de leucocitos o fibroblastos.

El estudio molecular puede también confirmar el diagnóstico, pero pueden no hallarse mutaciones en todos los pacientes (aproximadamente, en el 14% de los alelos)¹⁰. Además, el estudio molecular es útil para facilitar el consejo genético.

Es posible el diagnóstico prenatal midiendo en biopsia de vellosidades coriónicas y amniocitos la actividad enzimática o analizando el estudio molecular cuando las mutaciones son conocidas.

5.2 Diagnóstico diferencial^{21,23-25}

El diagnóstico diferencial de las MPS IV podría plantearse con:

Otras displasias óseas

Hay que realizar diagnóstico diferencial con todas las displasias óseas que cursen con disostosis múltiple. Este grupo de enfermedades no se suele asociar con hepatosplenomegalia, y, además, los niveles de GAG son normales.

- Deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS) los pacientes con DMS presentan disminución de la actividad de las sulfatasas incluida la I2S. La actividad normal de otras sulfatasas, como arilsulfatasa A y arilsulfatasa B, permite realizar el diagnóstico diferencial
- Oligosacaridosis y mucopolidosis: en estas patologías la excreción de GAG en la orina es normal o levemente aumentados, presentando las oligosacaridosis un aumento de oligosacáridos. El diagnóstico específico depende del patrón de oligosacáridos y sialooligosacáridos excretados.

Otras enfermedades con afectación esquelética

No consideradas como parte del grupo de disostosis múltiple pero que pueden confundir²¹:

- Displasia espondiloepifisaria: displasia espondiloepifisaria congénita, en ésta los síntomas ya están presentes desde el nacimiento; Síndrome de Dyggve-Melchior-Clausen (Síndrome de pseudo-Morquio tipo 1) que cursa con discapacidad intelectual y crestas ilíacas en imagen radiológica con irregularidades que dan aspecto de encaje; síndrome de Smith-Mc Cort, con las crestas ilíacas en imagen radiológica con irregularidades que dan aspecto de encaje pero sin discapacidad intelectual; displasia espondiloepifisaria tipo Maroteaux (síndrome de pseudo-Morquio tipo 2): platispondilia lisa y uniforme, vértebras sin pico anterior, metáfisis femorales anchas y cortas; displasia espondiloepifisaria tarda ligada a X, en la que se observa coxa vara, brazos desproporcionadamente largos con respecto a la altura, giba superior e inferior en los cuerpos vertebrales.
- Displasia espondilometafisaria: tipo Kozlowski, con cuerpos vertebrales aplanados, irregularidad en las metáfisis proximales femorales.

Otras mucopolisacaridosis

Inicialmente la similitud fenotípica respecto a la facies obliga a un diagnóstico diferencial entre diferentes formas de MPS, sobre todo con MPS VI.

- MPS I o enfermedad de Hurler: presenta en su forma severa el fenotipo de referencia, esto es, la llamada

facies tosca, consistente en la conjunción de mega-escafocefalia, frente prominente hipertelorismo, nariz con ventanas nasales anchas y con puente hundido, boca con labios gruesos entreabiertos por la macroglosia y cejas muy pobladas con sinofridia que dan este fenotipo característico. *Los GAG urinarios elevados corresponden a dermatán y heparán sulfato.*

- MPS II o enfermedad de Hunter: presenta la misma composición de GAG en la orina. La presencia en MPS I de opacidades corneales es un signo importante en el diagnóstico diferencial de MPS I y II.
- MPS III o síndrome de Sanfilippo: presenta diferente composición de GAG en la orina (heparitinuria exclusiva) menor afectación osteoarticular y afectación neurológica progresiva y severa.
- MPS IV: grave disostosis sin retraso mental. Hipoplasia de odontoides
- MPS VI: en variante clásica mayor repercusión en estatura, displasia más severa, grave alteración odontológica.

6. SEGUIMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar un seguimiento exhaustivo del paciente que permita evaluar la evolución de la enfermedad y la efectividad del tratamiento enzimático sustitutivo en los pacientes que lo reciban.

Exploraciones que se aconseja realizar a su diagnóstico:

- Somatometría: incluyendo mediciones de peso, longitud y altura de la rodilla, altura fija (para los sujetos capaces de estar de pie) y altura de la

silla, perímetro cefálico. Referenciada en tablas específicas.

- Bioquímica y hemograma. GAGs en orina, especificando excreción de queratán sulfato. Determinación de alpha-1-antitripsina, que está generalmente disminuida en estos pacientes. Si es posible, medición de citocinas inflamatorias (es decir, TNF e IL-1) y marcadores bioquímicos del metabolismo óseo y cartílago.
- Prueba de la marcha de 6 minutos²⁶ o prueba de subida de escaleras de 3 minutos²⁷, se deben llevar a cabo como medidas de resistencia.
- Evaluación radiológica: serie ósea. En la medida de lo posible, resonancia cerebral y espinal.
- Evaluación cardiológica: ECG y ecocardiograma que valore el tamaño ventricular, la caracterización de las válvulas, y el grosor de la pared ventricular.
- Evaluación respiratoria: valorar la función respiratoria con medición al menos de capacidad vital forzada y ventilación voluntaria máxima. Realización de polisomnografía, sobre todo si clínica sugerente²⁸.
- Evaluación oftalmológica, valorando:
 - La agudeza visual y errores de refracción.
 - Exploración con lámpara de hendidura de la córnea.
 - Medida de la presión ocular.
 - Examen del segmento ocular posterior (nervio óptico, vasos y retina).
 - Electroretinograma, si síntomas o signos sugestivos de enfermedad (alteración del pigmento, atenuación arteriolar, ceguera nocturna o constricción del campo visual).

- Evaluación auditiva: audiometría y/o potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.
- Evaluación dental - digestiva: examen por odontólogo, ecografía abdominal.

Con una periodicidad de 6 meses los 2 primeros años y posteriormente anual:

- GAG en orina.
- Valoración esquelética y ortopédica funcional: Rx columna y caderas como mínimo. Otras pruebas en función del paciente. Rx de columna cervical en flexión y extensión como preparación antes de la anestesia.
- Valoración ORL y auditiva: examen orofaríngeo, otoscopia.
- Saturación de oxígeno, prueba de la marcha y/o subida de escaleras. Si aparecen apneas, polisomnografía.
- Valoración digestiva: exploración de hernias, eco abdominal.
- Valoración cardíaca: ECG y ECO.
- Valoración odontológica.

Con periodicidad anual:

- Valoración oftalmológica: con examen oftalmológico completo que incluya lámpara de hendidura, fondo de ojo, y medida de presión ocular.
- Audiometría.
- Estudio funcional respiratorio.

Cada 2 años:

- Valoración neuropsicológica.
- En función de la evolución de cada paciente: TAC, RMN columna.

La periodicidad de algunas exploraciones debe adaptarse a la situación personal del paciente y su evolución.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento hasta el momento actual ha sido fundamentalmente de cuidados de soporte:

- Antinflamatorios no esteroideos para el dolor articular, antibióticos en infecciones, u oxígeno en los cuadros de compromiso respiratorio y apnea obstructiva.
- Se deben monitorizar muy estrechamente las alteraciones ortopédicas en estos pacientes. Los primeros problemas ortopédicos en la niñez temprana son la cifosis en la unión torácico-lumbar y una leve prominencia del esternón, la cual evoluciona rápidamente a *pectus carinatum*²⁰. Utilizan el corsé generalmente ya desde esta edad.
- Intervenciones quirúrgicas: Debido a la hipoplasia de odontoides, a la cifosis y la inestabilidad cervical que puede llevar a parálisis o incluso fallecimiento con subluxación atlanto-axial, los pacientes son sometidos con frecuencia a descompresión del canal espinal y fusión cervical. Estas cirugías suelen ser realizadas alrededor de los 10 años de edad.

El genu-valgo aparece ya en la niñez temprana causando dificultades para caminar. Evolutivamente en las extremidades superiores se presenta pérdida de movimiento, y en las extremidades inferiores el aplanamiento de la cabeza del fémur y el pobre desarrollo del cuello femoral llevan a un movimiento restringido de la cadera, alteraciones en la marcha y dolor al caminar o estar de pie. Un 30% al menos de los pacientes son también

sometidos sobre los 10 años de edad a cirugías de cadera, rodillas, fémur, para corregir problemas de marcha y enderezar la posición de las extremidades inferiores.

La colocación de tubos de drenaje tubárico, adenoidectomía y amigdalectomía son también realizadas frecuentemente, generalmente en torno a los 5 años de edad¹¹.

Pueden precisar asimismo cirugía de hernias y de enfermedad valvular cardíaca.

- Debido a las frecuentes intervenciones quirúrgicas que suelen precisar necesitan ser anestesiados varias veces. Debido al riesgo anestésico, y al igual que en otras mucopolisacaridosis, debe ser llevada a cabo por anestesistas especializados en vía aérea complicada²⁹. Hay escasa experiencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos en la enfermedad de Morquio, pero no hay evidencia de mejora de las manifestaciones clínicas ni de los parámetros bioquímicos por lo que no se considera una opción de tratamiento³⁰.

La terapia génica aún se encuentra en etapas preclínicas en esta enfermedad.

En el momento actual ya se ha aprobado por las autoridades sanitarias de EE.UU. (la FDA) *el tratamiento enzimático sustitutivo* (BMN 110-Rh GALNS) en la Enfermedad de Morquio tipo A y más recientemente (el 28 de abril de 2014) también ha sido aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

La enzima es producido por recombinación en una línea de células humanas.

Su objetivo es reducir el acúmulo de queratán sulfato y así mejorar los síntomas y signos de la enfermedad, penetrando en la placa del cartílago de crecimiento.

La fase denominada MOR 5 es la fase actual, y representa la fase 3 del estudio. En esta fase se realiza infusión de BMN 110 - Rh GALNS iv a 2mg/kg semanal o quincenal. Esta fase ha sido la base de la aprobación de la FDA y la EMA.

Previamente se llevaron a cabo:

- MOR-002³¹, fase 1 y 2 del estudio, en la que participaron 20 pacientes de edades entre 5-18 años a los que se administró infusión iv semanal durante 48 semanas. Se emplearon 3 escalas de dosis: 0,1 mg/kg, 1 mg/kg; 2 mg/kg. Este estudio se llevó a cabo para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de BMN 110 en sujetos con MPS IVA.
- MOR-004, fase 3 del estudio. Se realizó un estudio a doble ciego en 176 pacientes para estudiar y evaluar la eficacia y seguridad de BMN 110 en pacientes con MPS IV con infusión iv semanal o quincenal a 2 mg/Kg vs placebo durante 6 meses.

8. CONCLUSIONES

La enfermedad de Morquio combina una importante alteración esquelética-articular con inteligencia normal. Pero no se debe olvidar que es una enfermedad multisistémica en la que las manifestaciones extraesqueléticas (afectación ocular, auditiva, cardíaca, respiratoria, dental-digestivas) condicionan en gran manera el cuadro clínico. Su diagnóstico no es difícil pero en esta MPS los GAG en orina pue-

den dar un resultado normal y debemos continuar, si hay sospecha clínica, con los estudios de confirmación para su diagnóstico.

En el aspecto terapéutico, en la MPS IV tipo A, además del tratamiento sintomático o rehabilitador, se dispone o dispondrá en muy corto espacio de tiempo en algunos centros de la posibilidad de TES, recientemente aprobado por las autoridades sanitarias de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

9. RECURSOS WEB

- <http://www.mpse.org/portal1/default.asp>
- http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=582
- www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001206.htm. es.wikipedia.org/wiki/Mucopolisacaridosis_tipo_IV
- <http://www.bmrn.com/patients-physicians/mps-iva.php>

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet* 1997; 101: 355-58.
2. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, Kohlschütter A, Kampmann C, Beck M. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 1011-17.
3. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000; 105(1):e10.
4. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-54.
5. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, De Jong JG, Van Weely S, Niezen-Koning KE, Van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105: 151-56.
6. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, Lopes L, Fontes A, Ribeiro H, Pinto E, Silva E, Rocha S, Marcão A, Ribeiro I, Lacerda L, Ribeiro G, Amaral O, Sá Miranda MC. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 87-92.
7. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet* 2003; 123A:310-13.
8. Hendriksz CJ, Harnatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab* 2013; 110: 54-64.
9. Pajares S, Alcalde C, Couce ML, Del Toro M, González-Meneses A, Guillén E, Pineda M, Pintos G, Gort L, Coll MJ. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A) in Spain. *Mol Genet Metab* 2012; 106: 196-201.
10. Tomatsu S, Montaña AM, Nishioka T, Gutiérrez MA, Peña OM, Tranda Firescu GG, López P, Yamaguchi S, Noguchi A, Orii T. Mutation and polymorphism spectrum of the *gals* gene in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A). *Hum Mutat* 2005; 26:500-12.
11. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30:165-74.
12. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediac R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harnatz PR. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:339-55.
13. Harnatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R, Guffon N, Burton BK, Hendriksz CJ, Mitchell J, Martins A, Jones S, Guelbert N, Vellodi A, Hollak C, Slasor P, Decker C. The Morquio

- A Clinical Assessment Program: baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Mol Genet Metab* 2013; 109: 54-61.
14. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, Hawley SM, Lawrence R, Mc Ardle C, Summers CG, Wright E, Braunlin E. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:309-22.
 15. Tomatsu S, Montañó AM, Oikawa H, Smith M, Barreira L, Chinen Y, Thacker MM, Mackenzie WG, Suzuki Y, Orii T. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12: 931–945.
 16. Pelley CJ, Kwo J, Hess DR. Tracheomalacia in an adult with respiratory failure and Morquio syndrome. *Respir Care* 2007; 52:278–282.
 17. Davison JE, Kearney S, Horton J, Foster K, Peet AC, Hendriksz CJ. Intellectual and neurological functioning in Morquio syndrome (MPS IVA). *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:323-8.
 18. Suzuki Y, Oshima A, Namba E. β -Galactosidase deficiency (β -galactosidosis) GM1 gangliosidosis and Morquio B disease. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. pp. 3775–3809.
 19. Palmucci S, Attinà G, Lanza ML, Belfiore G, Cappello G, Foti PV, Milone P, Di Bella D, Barone R, Fiumara A, Sorge G, Etorre GC. Imaging findings of mucopolysaccharidoses: a pictorial review. *Insights Imaging* 2013; 4:443-59.
 20. Alméziga CJ; Montañó AM, Tomatsu S; Barrera LA. Contribución colombiana al conocimiento de la Enfermedad de Morquio A. *Medicina (Bogotá)* 2012; 34: 221-41.
 21. Wood TC, Harvey K, Beck M, Burin MG, Chien YH, Church HJ, D'Almeida V, Van Diggelen OP, Fietz M, Giugliani R, Harmatz P, Hawley SM, Hwu WL, Ketteridge D, Lukacs Z, Miller N, Pasquali M, Schenone A, Thompson JN, Tylee K, Yu C, Hendriksz CJ. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:293-307.
 22. Camelier MV, Burin MG, De Mari J, Vieira TA, Marasca G, Giugliani R. Practical and reliable enzyme test for the detection of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome type A) in dried blood samples. *Clin Chim Acta* 2011; 412:1805-08.
 23. Sanjurjo-Crespo P. Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type II. *Rev Neurol*. 2007;44 (Suppl 1):S3-S6.
 24. Vieira T, Schwartz I, Muñoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*. 2008;146A:1741-47.
 25. Giugliani R, Federhen A, Muñoz M, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse L. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010; 33:589-604.
 26. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr*. 1996; 129:362-6.
 27. Bolton JW, Hornung CA, Olsen GN. Determinants of achievement in stair climbing as an exercise test. *Mil Med* 1994; 159: 644-46.
 28. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 201-10.
 29. Sam JA, Baluch AR, Niaz RS, Lonadier L, Kaye AD. Mucopolysaccharidoses: anesthetic considerations and clinical manifestations. *Middle East J Anesthesiol* 2011; 21:243-50.
 30. Bouzidi H, Khedhiri S, Laradi S, Ferchichi S, Daudon M, Miled A. Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): clinical, biological and therapeutic aspects. *Ann Biol Clin* 2007; 65:5-11.
 31. Martell L, Lau K, Mei M, Burnett V, Decker C, Foehr ED. Biomarker analysis of Morquio syndrome: identification of disease state and drug responsive markers. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:84.

Guía de la mucopolisacaridosis tipo VI o síndrome de Maroteaux-Lamy

L. González Gutiérrez-Solana, L. López Marín

Sección de Neuropediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid

1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI) o síndrome de Maroteaux-Lamy es una rara enfermedad de depósito lisosomal autosómica recesiva, descrita en 1963 por los doctores Pierre Maroteaux y Maurice Lamy. Los pacientes con MPS VI presentan una afectación multisistémica, crónica y progresiva, que afecta principalmente al sistema esquelético y cardiopulmonar, la córnea, la piel, el hígado, el bazo, el cerebro y las meninges¹. Su prevalencia oscila entre 1 de cada 43.000 a 1 de cada 1.500.000 recién nacidos vivos². Su frecuencia relativa con respecto a otras mucopolisacaridosis (MPS) varía desde un 2-4% en Escandinavia y Holanda, hasta un 16 y 18,5% en Portugal y Brasil².

2. BASES BIOLÓGICAS

La MPS VI es una enfermedad autosómica recesiva, que se produce por la acumulación de dermatán sulfato como consecuencia de una deficiencia en la enzima lisosomal N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (también llamada arilsul-

fatasa B)³. Esta deficiencia, a su vez, se produce por mutaciones en el gen arilsulfatasa B (*ARSB*) localizado en el cromosoma 5 (5q13-5q14)⁴.

3. FISIOPATOLOGÍA

En las MPS, el defecto de producción de las enzimas lisosomales produce un acúmulo progresivo de glucosaminoglucanos (GAG o mucopolisacáridos) no degradados o parcialmente degradados. Aunque los lisosomas son ubicuos, el depósito de macromoléculas se restringe normalmente a aquellas células, tejidos y órganos en que la degradación de sustratos es mayor. El acúmulo primario de material de depósito puede causar una cadena de alteraciones secundarias en otras funciones bioquímicas y celulares. Así, en distintas enfermedades lisosomales parecen estar implicados la acumulación de gangliósidos GM2 en el cerebro (puede alterar la dendritogénesis), la alteración de la neurotransmisión (la alteración de los receptores AMPA induce dendritogénesis ectópica), el tráfico vesicular, la autofagia, la inflamación

(presencia de microglía activada, niveles elevados de citocinas y estrés oxidativo) y la apoptosis⁵.

Tessitore et al⁶ muestran en fibroblastos de pacientes con MPS VI: depósito lisosomal, alteración de la autofagia, acúmulo de proteínas poliubiquitinadas y disfunción mitocondrial. En ratas MPS VI observan estas mismas anomalías junto con inflamación y muerte celular en las vísceras, pero no en el sistema nervioso central donde no existe acúmulo de dermatán sulfato. Además, la terapia génica en las ratas MPS VI corrige la alteración de la autofagia, la inflamación y la apoptosis.

En modelos animales de MPS VI se observa que el depósito de GAG produce inflamación y apoptosis en el cartílago⁷. Como parte de esta cascada inflamatoria se liberan en los condrocitos factor de necrosis tumoral (TNF- α) y otras citocinas inflamatorias (como IL-1 β), dando lugar a apoptosis. Además, se liberan metaloproteinasas de la matriz, que contribuyen a la destrucción articular y ósea, al tiempo que se produce osteopenia por activación osteoclástica⁸.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FORMAS CLÍNICAS

Los niños con MPS VI son normales al nacer y desarrollan con el tiempo una disfunción progresiva de múltiples órganos. Existe una gran variabilidad en la expresión clínica, con un continuo fenotípico, desde pacientes con afectación marcada desde el primer año de vida, a otros con enfermedad lentamente progresiva durante décadas^{2,9}. Atendiendo a la gravedad de sus manifestaciones

clínicas, se han caracterizado dos grupos de pacientes: con enfermedad lentamente progresiva y con enfermedad rápidamente progresiva, relacionándose con la cantidad de GAG que presentan antes del tratamiento¹⁰. Los pacientes con una enfermedad rápidamente progresiva presentan típicamente talla baja (altura final entre 80 y 120 cm), facies "tosca", deformidades óseas y articulares, alteraciones oculares y auditivas y disfunción cardiológica y pulmonar; estos pacientes fallecen en la segunda o tercera década de la vida, por infecciones, enfermedad cardíaca o complicaciones quirúrgicas. Por el contrario, aquellos con enfermedad lentamente progresiva presentan una displasia esquelética más leve y aspecto facial y talla casi normales¹⁰, lo que a veces retrasa el diagnóstico^{11,12}, aunque durante su evolución pueden desarrollar manifestaciones graves de la enfermedad¹¹⁻¹³. Una serie de 9 pacientes con MPS VI lentamente progresiva, diagnosticados a una edad media de 12 (recorrido: 6-20) años, mostraban algunas características comunes: media de GAG urinarios de 29 (15-149) mcg/mg, talla media de 152 (136-161) cm, capacidad vital forzada (CVF) baja y alteración valvular cardíaca en todos (3 precisaron reemplazo valvular), 7 presentaban baja resistencia en la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M), 2 necesitaron descompresión craneocervical, 2 cirugía del túnel carpiano, 5 intervenciones ORL y 2 sufrían alteración visual¹².

La MPS VI no se asocia primariamente con afectación intelectual progresiva, si bien las limitaciones físicas graves y ciertas complicaciones (hipoacusia, ce-

guera), pueden alterar la capacidad de aprendizaje y de desarrollo motor^{9,14}.

Los niños con MPS VI pueden presentar facies “hurleroide” característica, consistente en prominencia frontal, cejas pobladas, nariz corta con raíz nasal hundida y narinas antevertidas, labios gruesos y macroglosia; además, pueden presentar hepatosplenomegalia, hernias, secreción nasal persistente, infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores y los oídos, hipoacusia mixta y síndrome de apnea obstructiva durante el sueño (SAOS)^{2,3,15,16}. La hepatomegalia es frecuente en pacientes mayores con afectación grave, pero la esplenomegalia es muy variable¹⁴. La mayoría de los varones desarrollan hernias inguinales, y las umbilicales son comunes en ambos sexos¹⁴. La hipoacusia suele ser una combinación de afectación conductiva y neurosensorial¹⁴ y afecta a más del 50% de los pacientes¹⁷. Puede haber problemas dentales (retraso de erupción dentaria o quistes) además de hiperplasia gingival¹⁴.

La enfermedad pulmonar puede ser obstructiva (estrechamiento de la vía bronquial y traqueobroncomalacia) y restrictiva (caja torácica pequeña y rígida, distensión abdominal, cifoscoliosis y lordosis lumbar)².

Las anomalías cardíacas son frecuentes en estos niños y son una importante causa de morbilidad y mortalidad. La manifestación cardíaca más característica de MPS VI es la enfermedad valvular progresiva, con insuficiencia, estenosis, o ambas (sobre todo insuficiencia de las válvulas mitral y aórtica)¹⁷⁻²⁰, también en pacientes con forma lentamente progre-

siva¹². En la MPS VI hay un subgrupo de pacientes con afectación cardíaca prominente y otro con afectación cardíaca leve²⁰. Es frecuente en pacientes no tratados la hipertrofia del ventrículo izquierdo²¹. Además, puede haber trastornos de conducción, fibroelastosis e hipertensión pulmonar²². El tratamiento enzimático sustitutivo (TES) a largo plazo se asocia con mantenimiento de la función del ventrículo izquierdo y regresión de la hipertrofia del septo ventricular izquierdo en aquellos que inician la terapia antes de los 12 años²¹; sin embargo, la patología valvular una vez que empieza no es reversible e incluso puede empeorar²⁰.

En una serie de 16 pacientes con MPS VI (2-21 años de edad) las manifestaciones oculares incluyeron las siguientes: 15 tenían opacidad corneal (en 6 era grave), 8 algún grado de edema papilar, 2 atrofia óptica (con alteración grave de la visión) y 1 retinopatía. Cuatro pacientes mostraban una agudeza visual menor de 0,5/23. El engrosamiento de la córnea puede hacer imposible la valoración de la presión intraocular y la visualización de retina y nervio óptico. La mayoría de los pacientes son hipermétropes⁹. Algunos síntomas como fotosensibilidad, pseudoexoftalmos y estrabismo pueden ser aparentes en el examen físico rutinario y hacer sospechar una MPS. En pacientes sintomáticos, la alteración de la visión, la fotosensibilidad, la ceguera nocturna y la constricción del campo visual pueden ser claves para el diagnóstico²⁴. No está bien definido el beneficio que pueda derivar del TES o el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) sobre el

pronóstico visual, pero es probable que una intervención precoz sea favorable²⁵.

Las deformidades esqueléticas son prominentes y se manifiestan en forma de cifosis toracolumbar, escoliosis y subluxación de caderas. Las contracciones progresivas de los miembros inferiores limitan aún más la movilidad, y el desarrollo de mano en garra y de síndrome del túnel carpiano afecta la destreza manual desde muy jóvenes.

Las complicaciones neurológicas más frecuentes incluyen el síndrome del túnel carpiano, la compresión medular o de las raíces nerviosas y la hidrocefalia comunicante. El síndrome del túnel carpiano es muy frecuente y se produce como consecuencia de la afectación ósea y articular y del depósito de GAG en el retináculo flexor del carpo. Con frecuencia están ausentes el dolor y las parestesias, siendo necesario el estudio neurofisiológico para su diagnóstico precoz. La hidrocefalia comunicante debida a disfunción de la reabsorción por acúmulo de GAG, puede no acompañarse de signos típicos de hipertensión intracraneal (vómitos y cefalea matutina), aunque algunos pacientes pueden presentar deterioro visual agudo. La neuroimagen puede ser de ayuda al mostrar dilatación ventricular (aunque también puede deberse a atrofia cerebral), pero, a veces, es preciso medir la presión intracraneal para un diagnóstico adecuado².

La compresión medular se debe a una combinación de estenosis del canal, engrosamiento de la duramadre y de los ligamentos y protrusión del disco vertebral. La estenosis puede agravarse por la inestabilidad de la flexión-extensión o

la deformidad en giba²⁶. La compresión medular puede ocurrir a distintos niveles, pero es más frecuente en la región cervical o toracolumbar. Periódicamente se deben evaluar a través de la anamnesis y la exploración la presencia de signos de afectación de motoneurona superior, pérdida de propiocepción, disminución de la resistencia para andar o marcha anormal, disfunción intestinal o vesical, anomalías de los reflejos osteotendinosos (ROT), reflejos patológicos y clonus. La compresión de la médula cervical es una complicación frecuente y grave, que puede observarse tanto en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva como lentamente progresiva, si bien en estos últimos suele presentarse a edad más tardía. Una serie describe a 6 niños con signos de compresión medular de inicio antes de los 7 años, 5 de ellos con TES²⁷. Una combinación de examen neurológico, neurorradiología y potenciales evocados puede ayudar a determinar la necesidad y el tiempo adecuado para la descompresión quirúrgica²⁶⁻²⁸. Se ha diseñado un sistema de puntuación para ayudar en la indicación y prever el pronóstico de la cirugía descompresiva²⁸.

Los problemas con la anestesia, a veces fatales, pueden ser el resultado de la obstrucción grave de la vía aérea superior, las anomalías craneofaciales, un cuello corto, rigidez de la articulación temporomandibular, lengua y encías aumentadas, laringe en posición más anterior, y el riesgo de lesión de la médula espinal que requiere evitar la hiperextensión del cuello, lo que complica la laringoscopia y la intubación^{2,9}.

5. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

5.1. Diagnóstico

La aproximación diagnóstica se basa en la sospecha clínica, los exámenes radiológicos, la determinación de GAG en la orina (excreción aumentada de dermatán sulfato) y el estudio enzimático en gota seca.

Radiológicamente los pacientes con MPS VI muestran una disostosis múltiple, por lo general, muy evidente: vértebras toracolumbares ovoides o con forma de gancho por amputación de su porción anterosuperior, cráneo dolicocefalo, silla turca agrandada en J u ω , ensanchamiento de las costillas y las clavículas, displasia de la cabeza femoral, hipoplasia de los acetábulos, coxa valga, acortamiento de las tibias, ensanchamiento de las diáfisis de los huesos largos y afilamiento de los extremos proximales de los metacarpianos³. La radiografía cervical en flexión y extensión ayuda a descartar la inestabilidad atloaxial¹⁴.

La resonancia magnética (RM) cerebral puede evidenciar aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, alteración de la sustancia blanca y dilatación ventricular^{29,30}. La mayoría de los pacientes presentan anomalías en la RM cerebral, que no parecen relacionarse con su capacidad intelectual³¹.

La cantidad de GAG en la orina parece relacionarse con la gravedad. En 118 individuos con MPS VI el valor medio de GAG en mcg/mg de creatinina fue de $321,34 \pm 199,86$. Sólo un individuo mayor de 20 años tenía más de 100 (un paciente de 22 años con 152 μg de GAG/mg de creatinina), por tanto ninguno estaba por

encima de 200 μg de GAG/mg de creatinina. La ausencia de individuos mayores de 20 años con estos valores sugiere que los que los tenían han muerto antes de alcanzar dicha edad. Aquellos con valores de GAG mayores de 200 mcg/mg de creatinina van a tener una talla muy baja, mientras aquellos con GAG menores de 100 μg /mg de creatinina van a tener una talla casi normal. Por otra parte, sólo 2 individuos menores de 12 años tenían GAG menores de 100 μg /mg de creatinina; lo que indica o que bien no son frecuentes los niños con afectación leve o bien se diagnostican tarde. Los pacientes con niveles más altos de GAG tenían peor función pulmonar. Por tanto, los niveles elevados de GAG se correlacionan con enfermedad rápidamente progresiva¹⁰. No debe usarse la cuantificación de GAG urinarios como única prueba para descartar MPS VI, pues en algunos casos los GAG en orina pueden estar dentro de límites normales en pacientes con n pacientes con esta enfermedad (sobre todo si la orina está diluida y en pacientes con fenotipos lentamente progresivos)³². También puede usarse como cribado la determinación de arilsulfatasa B en gota de sangre seca recogida en papel de filtro³².

El diagnóstico se confirma demostrando una disminución o ausencia de la actividad enzimática de arilsulfatasa B en leucocitos o fibroblastos (debe ser menor del 10%) con normalidad de la actividad de otras sulfatasas (para descartar la deficiencia de múltiples sulfatasas), y mediante estudios genéticos moleculares. El diagnóstico genético es de gran valor en el diagnóstico prenatal y de portadores^{2,32}. Hasta la fecha se han descrito

más de 130 mutaciones distintas del gen ARSB, sin una completa correlación genotipo-fenotipo^{2,33,34}. Se recomienda consejo genético para los padres y hermanos del paciente, que explique el riesgo de tener otro hijo con la enfermedad o de transmitir el riesgo a su descendencia⁹.

El diagnóstico precoz es fundamental ya que el tratamiento temprano mejora o estabiliza la progresión de algunos síntomas de la enfermedad^{35,36}. Debe descartarse MPS VI en todo niño con una o más de las siguientes características: facies tosca o "hurleroide", visceromegalias, hernias inguinales recidivantes o bilaterales o hernia umbilical que haya precisado cirugía, sordera en la primera infancia, SAOS grave, síndrome del túnel carpiano en la infancia, contracturas articulares y/o mano en garra, displasia esquelética, talla baja, opacidad corneal, cardiopatía (afectación valvular o miocardiopatía) y compresión medular.

5.2. Diagnóstico diferencial

Se hará fundamentalmente con otras MPS, el déficit de múltiples sulfatasas y las mucopolisidosis. Las MPS I, II, IVA y VII y el déficit de múltiples sulfatasas pueden presentarse precozmente con un cuadro similar a la MPS VI. MPS I, II y VII excretan en la orina heparán y dermatán sulfato. La MPS II es un trastorno ligado a X que afecta, fundamentalmente, a varones y no presenta opacidad corneal. El déficit múltiple de sulfatasas presenta ictiosis y retraso mental y un déficit enzimático de varias sulfatasas. Las mucopolisidosis I, III y IV no excretan GAG en la orina. En la mucopolisidosis II puede haber excreción aumentada de GAG, pero presenta ni-

veles altos en suero de diversas enzimas lisosomales (beta-hexosaminidasa, iduronato sulfatasa y arilsulfatasa A) con deficiencia de estas mismas enzimas en fibroblastos. Se han descrito casos de de MPS VI (y de MPS IVA) atenuados con cambios esqueléticos y hallazgos en las caderas simulando una displasia espondiloepifisaria o una enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, y con niveles de GAG en orina normales o casi normales, por lo que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial y recurrir al estudio enzimático como prueba de despistaje³⁷.

En formas oligosintomáticas, como síndrome del túnel carpiano, compresión medular, valvulopatía o miocardiopatía, el diagnóstico diferencial se hará con otras causas reumatológicas, ortopédicas o cardíacas.

6. SEGUIMIENTO

Una vez confirmado el diagnóstico de MPS VI se debe realizar un seguimiento multidisciplinar y especializado del paciente, que permita objetivar su evolución y los posibles beneficios del tratamiento específico y, sintomático. Un resumen de estas valoraciones se muestra en la Tabla 1. En determinadas circunstancias clínicas puede ser necesario repetir antes alguna evaluación.

6.1. Evaluaciones neurológica y funcional

La evaluación neurológica debe incluir un recuento de los hitos del desarrollo psicomotor y de las actividades de la vida diaria, así como posibles cambios en la marcha, resistencia, motricidad fina, esfínteres, conducta, audición y visión.

Tabla 1. Guía de seguimiento en MPS VI (modificada de Giugliani et al.⁹).

| | BASAL | CADA 3-6 MESES ¹ | CADA AÑO | SEGÚN CLÍNICA ² |
|------------------------------------|-------|-----------------------------|----------------|----------------------------|
| Estudio enzimático | X | | | |
| Genética | X | | | |
| Historia médica | X | X | | |
| Examen físico | X | X | | |
| Peso, talla, PC, TA | X | X | | |
| Tanner | X | X | | |
| Fotografías | X | | | X |
| PM6M / PM12M ⁴ | X | X | | |
| PSE3M ⁴ | X | X | | |
| Oftalmología | X | | X | |
| Audiometría – examen ORL | X | | X | |
| Cardiología – Ecografía y ECG | X | | X | |
| Electrofisiología (VCN) | X | | X ³ | |
| Función pulmonar ⁴ | X | | X | |
| Estudio del sueño | X | | X ³ | |
| Estudios de imagen | | | | |
| - Rx de caderas | X | | | X |
| - Esqueleto | X | | | X |
| - Rx cervical en flexión-extensión | X | | X ³ | |
| - RM cerebral y de columna | X | | X ³ | |
| GAG en orina | X | | X | |
| Anticuerpos antigalsulfasa | | | | X |

1. Tras el diagnóstico, al inicio del TES y cuando hay situaciones patológicas potencialmente graves o tratables puede estar indicado el seguimiento a los 3 meses junto con las pruebas que se consideren adecuadas. **2.** Según clínica, generalmente significa cada 2-3 años, dependiendo de los síntomas clínicos y el grado de progresión de la enfermedad. En el caso de los anticuerpos antigalsulfasa, al inicio del TES puede ser necesario determinarlos periódicamente; y, en todo caso, deben cuantificarse ante cualquier efecto adverso relacionado con la infusión. **3.** Algunos autores consideran que deben hacerse “según clínica”. **4.** A partir de determinada edad y según el grado de colaboración. **GAG:** glucosaminoglicanos. **RM:** resonancia magnética. **PM6M:** prueba de la marcha de 6 minutos. **PM12M:** prueba de la marcha de 12 minutos. **PSE3M:** prueba de subir escaleras de 3 minutos. **VCN:** velocidad de conducción nerviosa.

Se realizará un examen de la movilidad articular y un examen neurológico que deberá incluir fuerza, signos piramidales y examen de la sensibilidad superficial y de la profunda.

En niños con la suficiente edad para colaborar se deben realizar periódicamente pruebas funcionales de resistencia (pruebas de la marcha y de subir escaleras, y pruebas de destreza manual).

Las pruebas radiológicas y neurofisiológicas ayudan a evaluar algunas complicaciones evolutivas importantes. La radiografía (Rx) cervical lateral en flexión y extensión valora la inestabilidad atlantoaxial; la RM de columna cervical y lumbar, y los potenciales evocados somatosensoriales o motores informan de la posibilidad de compresión medular cervical o lumbar; la RM cerebral y el fondo de ojo pueden alertar de hidrocefalia evolutiva; y la velocidad de conducción motora y sensitiva de los nervios mediano y cubital muestran si existe un síndrome del túnel carpiano.

6.2. Evaluaciones ORL y pulmonar

Sobre todo en las formas graves de inicio precoz, pueden ser necesarias evaluaciones más frecuentes (en muchos casos marcadas por la clínica) mediante audiometrías y estudios polisomnográficos, para prevenir o atenuar la hipoacusia y el SAOS.

La evaluación pulmonar sólo es posible en niños de una cierta edad y colaboradores. Debe incluir, si se puede, CVF, volumen expiratorio forzado en 1 segundo (VEF1) y ventilación voluntaria máxima. No se deben comparar los resultados con los valores de referencia

para la población normal, pero es útil el seguimiento longitudinal de los valores absolutos de cada paciente⁹.

6.3. Evaluación cardiológica

Debe incluir la realización de ecocardiograma y electrocardiograma. Se deben realizar exploraciones cardiológicas adicionales antes de procedimientos quirúrgicos mayores. Pueden ser necesarios ecografía y cultivos de sangre si se sospecha endocarditis.

6.4. Evaluación ortopédica

Un examen clínico periódico es útil en el seguimiento de la progresión de las deformidades óseas, (sobre todo de cadera, columna y manos). Las radiografías de cadera y esqueleto se realizarán basalmente y después a intervalos regulares, según la gravedad de la afectación individual.

6.5. Evaluación oftalmológica

Se recomienda un examen oftalmológico periódico, incluyendo lámpara de hendidura, fondo de ojo, agudeza visual, refracción y presión intraocular (si es posible). Cuando la opacidad corneal intensa impide el examen fundoscópico de la papila, los potenciales evocados visuales pueden ser útiles para evaluar la respuesta a la luz.

6.6. Evaluación anestésica

Antes de cualquier procedimiento que requiera sedación o anestesia debería realizarse una evaluación cardiológica, respiratoria y de la vía aérea. En la evaluación prequirúrgica de algunos casos difíciles deben participar anestesista, neumólogo y otorrinolaringólogo.

6.7. Evaluación neuropsicológica

El examen neuropsicológico periódico de los niños con MPS VI define la evolución cognitiva y dirige los apoyos logopédicos, psicopedagógicos y escolares necesarios.

7. TRATAMIENTO

Debemos considerar el tratamiento específico (TES y TPH) y el tratamiento sintomático. En el momento actual el TES, cuando está disponible, es la opción más segura para el tratamiento específico de la MPS VI.

7.1. Tratamiento enzimático sustitutivo (TES)

El tratamiento de la MPS VI con TES implica el uso de infusiones de enzima recombinante para reemplazar la enzima deficitaria. Galsulfasa (arilsulfatasa B recombinante o Naglazyme®) fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en mayo de 2005 y por la *European Medicines Agency* (EMA) en enero de 2006, para el tratamiento de la MPS VI, basándose en varios ensayos clínicos que mostraban su seguridad y eficacia.

7.1.1. Ensayos clínicos iniciales

Se realizó un estudio aleatorizado, doble-ciego, fase I/II en seis pacientes, con dos dosis diferentes de galsulfasa (1 mg/kg y 0,2 mg/kg), administrada en infusiones semanales durante 24 semanas (5 completaron 48 semanas, todos con dosis de 1 mg/kg). El tratamiento fue bien tolerado y se observó una reducción de los GAG urinarios, mayor en el grupo que recibió una dosis más alta. Hubo una mejoría notable en la distancia

recorrida en el PM6M en los dos pacientes que inicialmente andaban menos de 100 metros³⁸.

Un estudio no comparativo, fase II, en 10 pacientes, usando la dosis de 1 mg/kg en infusiones semanales, durante 48 semanas, mostró, además de buena tolerancia y disminución de la excreción de GAG en orina, mejoría en las pruebas funcionales con aumento de la distancia recorrida en el prueba de la marcha de 12 minutos (PM12M) y en los escalones subidos en I prueba de subir escaleras de 3 minutos (PSE3M), así como mejoría en la percepción de rigidez y dolor articular³⁹.

Un estudio aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico, fase III, durante 24 semanas, en 39 pacientes, comparó dos grupos de pacientes: uno recibió galsulfasa 1 mg/kg cada semana y otro placebo⁴⁰. Los 19 pacientes que recibieron TES tuvieron una mejoría funcional significativa en el PM12M y el PSE3M, así como una rápida reducción de los GAG urinarios. La administración de galsulfasa fue, en general, segura (véase más adelante).

7.1.2. Estudios con TES a largo plazo

En un estudio a largo plazo, de 56 pacientes provenientes de los 3 estudios clínicos iniciales seguidos en estudios abiertos de extensión y tratados con galsulfasa 1 mg/kg cada semana, se observó una mejoría sostenida en las pruebas funcionales de resistencia (pruebas de la marcha y de subir escaleras), así como reducción sostenida de la excreción de GAG urinarios y un buen perfil de seguridad⁴¹. El mecanismo por el cual el TES mejora la resistencia es desconocido, pero probablemente es una

combinación de la mejoría de múltiples sistemas: respiratorio, cardíaco, esquelético y articular⁴¹.

El análisis conjunto de los datos de función pulmonar de 56 pacientes provenientes de los primeros tres estudios clínicos indica que la función pulmonar (CVF y VEF1) cambió poco en las primeras 24 semanas de tratamiento, pero ambas variables aumentaron un 17% ($p=0,009$) y un 11% ($p=0,014$), respectivamente, a las 96 semanas, y continuaron mejorando después (hasta las 240 semanas)⁴².

En esta misma población se observó que la talla aumentó significativamente respecto a la etapa pretratamiento (como media: 2,9 cm tras 48 semanas de tratamiento y 4,3 cm tras 96 semanas de tratamiento), siendo este aumento mayor en los pacientes menores de 16 años. Además, se apreció un inicio o un progreso del desarrollo puberal en 10 de los 56 pacientes, con incremento de al menos un estadio de Tanner en 2 años de TES en todos, y con pubertad completa en 6⁴³.

Los datos a los 5 años del Programa de Vigilancia Clínica de pacientes con MPS VI (123 recibiendo TES) mostró resultados similares a los reseñados en los 3 estudios previos¹⁷.

En un estudio no comparativo, prospectivo, de 11 pacientes holandeses (entre 2 y 18,3 años de edad) con MPS VI, tratados con galsulfasa durante 1,3-5,4 años (3 de ellos con inicio de TES antes de los 5 años), se observó un efecto positivo significativo en el diámetro de la pared cardíaca, en la flexión anterior del hombro ($p<0,001$), el tamaño de hígado y bazo ($p<0,001$), la excreción de GAG

urinarios y en algunos aspectos de las escalas de calidad de vida (funcionamiento motor y corporal), pero no hubo efecto sobre la audición ni sobre las válvulas cardíacas⁴⁴.

7.1.3. TES precoz. Otros estudios con TES

El tratamiento precoz podría retrasar o prevenir el desarrollo de manifestaciones irreversibles de la enfermedad, como la displasia esquelética o la facies tosca. Estudios en animales muestran que el tratamiento con TES precoz maximiza el impacto sobre la displasia esquelética⁴⁵⁻⁴⁷.

Un estudio mostró el efecto del TES en dos hermanos que iniciaron el tratamiento a las 8 semanas y a los 3,6 años. El hermano más pequeño, cuando alcanzó los 3,6 años de edad (tras 182 semanas de tratamiento), no presentaba escoliosis y mantenía una buena movilidad articular, y válvulas cardíacas y morfología facial normales, al contrario que su hermano a la misma edad. El hermano mayor, tras 3,6 años de tratamiento había mejorado su movilidad articular y su enfermedad valvular cardíaca. Sin embargo, a pesar del TES, ambos hermanos desarrollaron opacidad corneal y cambios esqueléticos progresivos³⁵.

Otro estudio comparó el resultado de administrar TES durante 36 meses en dos hermanos, comenzando en uno a los 5,6 años y en el otro a las 6 semanas de vida. El más pequeño a los 3 años no presentaba estatura corta, dismorfia facial, hepatosplenomegalia, alteración auditiva, opacidad corneal o disostosis múltiple, que sí presentaba el hermano a esta edad, y sus funciones cardíacas y su movilidad articular estaban preserva-

das. El hermano mayor tuvo una mejoría significativa en la movilidad del hombro tras 36 semanas de TES³⁶.

Un reciente estudio comparó el uso en 4 lactantes (de entre 3,3 y 12,7 meses de edad) de dos dosis de galsulfasa (1 y 2 mg/kg cada semana) durante al menos 52 semanas. No se apreciaron diferencias en la seguridad o eficacia entre las dos dosis. La talla y el peso permanecieron en límites normales, y mejoró o se estabilizó la audición, la función cardiaca, la hepatosplenomegalia y la dismorfia facial. Sin embargo, continuaron progresando las anomalías esqueléticas y la opacidad corneal⁴⁸.

En una serie de 34 pacientes brasileños menores de 5 años, el uso de galsulfasa se mostró seguro y efectivo⁴⁹.

El efecto limitado del TES sobre la enfermedad articular y el sistema nervioso central han estimulado la investigación de otras rutas de administración (intraarticular e intratecal) en unos pocos estudios iniciales⁵⁰⁻⁵².

7.1.4. Seguridad del TES. Efectos adversos

El estudio fase III mostró que la administración de galsulfasa es generalmente segura. La mayoría de los efectos adversos no se consideraron relacionados con la infusión. Más de un 90% de los efectos adversos relacionados con la infusión fueron leves o moderados y respondieron a la interrupción o ritmo más lento de la infusión, o a la administración de antihistamínicos o antitérmicos. Los efectos adversos relacionados con la infusión observados con más frecuencia fueron: fiebre, escalofríos, cefalea, exantema y urticaria leve o moderada. Las reacciones

graves incluyeron edema angioneurótico, hipotensión, disnea, broncoespasmo, distrés respiratorio, apnea y urticaria. Ningún paciente abandonó el tratamiento a causa de los efectos adversos⁴⁰.

En el seguimiento a largo plazo⁴¹ se observó que sólo un 14% de los eventos adversos estaban relacionados con el tratamiento y sólo un 2% fueron descritos como graves. Más de la mitad de los pacientes presentaron reacciones asociadas a la infusión, la mayoría, leves o moderadas. Se produjeron reacciones anafilactoides (reacciones de tipo alérgico que recurren en múltiples infusiones) en sólo un 16%; sobre todo, fiebre, escalofríos, cefalea, erupción y urticaria ligera o moderada. Estas reacciones se manejaron con facilidad, respondiendo a la interrupción de la infusión y ajustando la velocidad de ésta, así como con la administración suplementaria de antihistamínicos o antiinflamatorios como ibuprofeno o corticoides⁴¹. Resultados similares se obtuvieron en el Programa de Vigilancia Clínica¹⁷.

Se ha comunicado un caso de trombocitopenia transitoria⁵³. En un paciente con reacciones asociadas con la infusión recurrentes y significativas, se logró continuar el TES con premedicación con esteroides desde el día antes del tratamiento y aumentando mucho el tiempo de infusión. Tras un mes se fue reduciendo paulatinamente el tiempo de infusión y la premedicación, y a los 12 meses la infusión se administraba con la pauta habitual⁵⁴.

Casi todos los pacientes desarrollan anticuerpos IgG como resultado del tratamiento, pero el nivel de la respuesta

inmune no se correlaciona con los eventos adversos ni parece influir en la mejoría funcional^{17,40}. Un estudio en 12 pacientes mostró que los anticuerpos antigalsulfasa pueden inhibir la internalización de galsulfasa *in vitro*; sugiriendo que si los títulos son altos podrían, potencialmente, afectar la respuesta al tratamiento³⁴.

7.1.5. Infusión de galsulfasa

Galsulfasa se administra cada semana en infusión intravenosa a la dosis de 1 mg/kg. Cada vial de Naglazyme® de 5 mL contiene 5 mg de galsulfasa. La dilución se realiza en 100 mL (menores de 20 kg o susceptibles a la sobrecarga de volumen) o en 250 mL (mayores de 20 kg).

Se administra premedicación 30 minutos antes de la infusión con antihistamínico (clorfeniramina o difenhidramina) y un antipirético (paracetamol o ibuprofeno).

Muchos niños necesitan un acceso venoso central permanente para la administración de TES (riesgo de infección y de trombosis venosa).

El tiempo de infusión no debe ser inferior a 4 horas. La velocidad inicial de perfusión durante la primera hora debe ser de aproximadamente un 2,5% del volumen total.

Antes y durante la infusión se deben controlar frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno y tensión arterial. Se debe tener un cuidado escrupuloso en la manipulación de la vía de acceso venoso central.

Ante una reacción adversa leve, se debe parar la infusión, evaluar al paciente y considerar la administración de una dosis adicional de antihistamínico y de antipirético y, en algunos casos, hidro-

cortisona intravenosa. Si la reacción es grave, se considerará además la administración de oxígeno, adrenalina intramuscular y, si existe broncospasmo, salbutamol inhalado. En ambos casos, está indicado tomar una muestra de suero y congelarla para determinar anticuerpos. Si los síntomas ceden se puede reanudar la infusión, pero a una velocidad inferior, y valorar las siguientes infusiones a velocidad más lenta y con premedicación adicional.

Se debe considerar retrasar la infusión en pacientes que tienen un episodio febril o infección respiratoria. Aquellos que usan CPAP durante el sueño, dispondrán de ésta durante la infusión, por si presentan reacción infusional o somnolencia por los antihistamínicos.

7.1.6. Indicaciones. Retirada

Teniendo en cuenta la evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la galsulfasa, así como que la MPS VI es una enfermedad progresiva y que el tratamiento precoz parece ser más eficaz, se debería tratar con galsulfasa, tan pronto como sea posible, a todos los pacientes con un diagnóstico confirmado de MPS VI.

Aunque no hay criterios claramente establecidos, no se recomienda iniciar TES o se recomienda retirarla en los siguientes casos^{1,55,56}:

- Embarazadas y lactantes.
- Pacientes con enfermedad muy avanzada en quienes el TES puede ser de escaso beneficio.
- Aquellos con otra enfermedad grave cuyo pronóstico es improbable que mejore con TES.

- Pacientes que presentan reacciones adversas que ponen en peligro su vida y no se previenen con premedicación o disminuyendo la velocidad de infusión.
- Incumplimiento del régimen terapéutico y del seguimiento recomendados⁵⁵.
- Pacientes en quienes no se produce ningún beneficio evidente, teniendo en cuenta la naturaleza progresiva de la enfermedad, después de 6-12 meses de TES. Antes de suspender el TES, debe ser considerada como beneficio la percepción de la familia de una mejora en la calidad de vida⁵⁶.

La posibilidad de discontinuar el tratamiento debería hablarse con el paciente o los padres o guardianes legales antes de iniciar el TES, y antes de retirarlo. Si existen dudas en cuanto a la indicación o retirada de la medicación debería poderse discutir el caso y dejarse asesorar por un Comité de Expertos.

7.2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

El TPH (médula ósea, sangre periférica o células de cordón umbilical) ha sido beneficioso en un buen número de pacientes, con mejoría de la hepatoesplenomegalia, de la función cardiopulmonar, de la agudeza visual y de la movilidad articular⁵⁷⁻⁵⁹, si bien con una alta morbimortalidad.

Herskhovitz et al⁵⁷ refieren la evolución de 4 pacientes a largo plazo, con reducción de la dismorfia facial y mejoría o estabilización de los síntomas cardíacos,

pero con persistencia o progresión de las alteraciones esqueléticas.

Turbeville et al⁶⁰ muestran un análisis retrospectivo del pronóstico a largo plazo de 45 pacientes con MPS VI trasplantados. La mayoría recibieron médula ósea y acondicionamiento mieloablativo (busulfán y ciclofosfamida). La edad media en el momento del TPH fue de 5 años, la probabilidad de desarrollar enfermedad injerto contra huésped fue del 36% y la supervivencia a los 3 años del 66%.

En la actualidad, se acepta que el TES es una opción más segura⁹, si bien el TPH podría considerarse en pacientes en quienes el TES no se tolera o fracasa⁶¹.

En los últimos años se ha explorado el efecto combinado del TES y el TPH. En un paciente de 22 años trasplantado 20 años antes, la administración de una única dosis de galsulfasa produjo una disminución significativa de los GAG urinarios a los 10 días, sugiriendo que un tratamiento suplementario con TES podría mejorar el pronóstico clínico de los pacientes con MPS VI trasplantados⁶². En otro estudio, se administró TES durante 18 meses a una niña de 15 años trasplantada 10 años antes, mostrando mejoría significativa en la movilidad de varias articulaciones y en las pruebas funcionales de resistencia⁶³. En una niña de 2 años se utilizó TES 16 semanas antes y 12 semanas después del TPH, con el propósito de mejorar la morbimortalidad del procedimiento⁶⁴.

7.3. Tratamiento sintomático

A pesar de los avances terapéuticos realizados en la MPS VI, sigue siendo esencial el tratamiento sintomático mul-

tidisciplinar especializado con el fin de proporcionar la mejor calidad de vida posible al paciente.

Muchos niños deben recibir apoyo escolar y psicopedagógico, logopedia y fisioterapia.

Se deben tratar de forma intensiva las otitis y valorar, si se precisan, drenajes transtimpánicos y adenoamigdalectomía si padecen un SAOS, e incluso ventilación nocturna no invasiva en algunos casos de SAOS grave. Durante su evolución, muchos pacientes precisarán audífonos.

Puede ser necesario el uso de lentes correctoras o fotocromáticas^{25,65}, medicación o cirugía para el control de la hipertensión intraocular, parches para la ambliopía o cirugía para el estrabismo². Además, la opacidad corneal grave con pérdida de visión puede tratarse con trasplante corneal (queratoplastia penetrante), aunque en algunos pacientes pueden volver a acumularse los GAG¹⁴.

En casos de estenosis o insuficiencia valvular grave puede ser necesaria su sustitución quirúrgica.

Algunos pacientes precisan cirugía de la columna, de la displasia de cadera, o descompresión del nervio mediano.

Si existe compresión medular cervical, inestabilidad atloaxoidea o hidrocefalia, puede requerirse una intervención neuroquirúrgica. A veces, se precisa traqueostomía por apnea del sueño grave o para una anestesia segura¹⁴. En pacientes menos afectados puede ser necesario, eventualmente, soporte ventilatorio no invasivo¹⁴.

Por el riesgo anestésico, los pacientes con MPS VI deben ser anestesiados en centros bien dotados y que dispongan de anestesiistas experimentados^{2,9,66}.

8. CONCLUSIONES

La MPS VI es una enfermedad crónica, progresiva, heterogénea, en algunos casos invalidante. El carácter progresivo de esta enfermedad exige una evaluación continuada de su situación clínica, incluyendo principalmente visión, audición, movilidad articular, función cardiopulmonar y valoración osteoarticular y neurológica. El seguimiento de estos niños implica, por tanto, a un equipo multidisciplinario que evalúe la progresión de los síntomas y el tratamiento más adecuado en cada caso.

El TES y una optimización del tratamiento sintomático pueden mejorar la calidad de vida de muchos de estos pacientes.

9. RECURSOS WEB

- Asociación Española de Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados: www.mpse.org
- www.vidasmps.com

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol* 2010;33:589-604.
2. Valayannopoulos V, Nicely H, Harnatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
3. Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI. Maroteaux-Lamy disease/ mucopolysaccharidosis VI/ N-acetylgalactosamine-4-sulfatase deficiency. En: Nyhan WL, Barshop BA, Al-Aqeel AI, eds. *Atlas of inherited metabolic diseases*, 3th ed. London: Hodder Arnold; 2012. p. 597-604.
4. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization

- of ARSB, the gene for human Nacetylglactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet* 1989;82:67-8.
5. Parkinson-Lawrence EJ, Shandala T, Prodoehl M, Plew R, Borlace GN, Brooks DA. Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology. *Physiology (Bethesda)* 2010;25:102-15.
 6. Tessitore A, Pirozzi M, Auricchio A. Abnormal autophagy, ubiquitination, inflammation and apoptosis are dependent upon lysosomal storage and are useful biomarkers of mucopolysaccharidosis VI. *Pathogenetics* 2009;2:4.
 7. Simonaro CM, Haskins ME, Schuchman EH. Articular chondrocytes from animals with a dermatan sulfate storage disease undergo a high rate of apoptosis and release nitric oxide and inflammatory cytokines: a possible mechanism underlying degenerative joint disease in the mucopolysaccharidoses. *Lab Invest* 2001;81:1319-28.
 8. Simonaro CM, D'Angelo M, He X, Eliyahu E, Shtraizent N, Haskins ME, Schuchman EH. Mechanism of glycosaminoglycan-mediated bone and joint disease: implications for the mucopolysaccharidoses and other connective tissue diseases. *Am J Pathol* 2008;172:112-22.
 9. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120: 405-18.
 10. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, Wraith JE, Roberts J, Ketteridge D, Hopwood JJ, Guffon N, Sá Miranda MC, Teles EL, Berger KI, Piscia-Nichols C. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2005;134A:144-50.
 11. Buffone E, Scarpa M, Marca PL, Campello M, Rampazzo A. Difficulties in diagnosing slowly progressive mucopolysaccharidosis VI: A case series. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:71-5.
 12. Thümler A, Miebach E, Lampe C, Pitz S, Kamin W, Kampmann C, Link B, Mengel E. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:1071-9.
 13. Jurecka A, Golda A, Opoka-Winiarska V, Piotrowska E, Tyłki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome) with a predominantly cardiac phenotype. *Mol Genet Metab* 2011;104:695-9.
 14. Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome). En: Barranger JA, Cabrera-Salazar MA, eds. *Lysosomal storage disorders*. New York: Springer; 2007. p. 447-56.
 15. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:589-95.
 16. Santos S, López L, González L, Domínguez MJ. Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con mucopolisacaridosis. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:411-7.
 17. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, Steiner RD, Leão Teles E, Valayannopoulos V; CSP Study Group. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis* 2013;36:373-84.
 18. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
 19. Golda A, Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Tyłki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type VI: a cardiologist's guide to diagnosis and treatment. *Int J Cardiol* 2013;167:1-10.
 20. Brands MM, Frohn-Mulder IM, Hagemans ML, Hop WC, Oussoren E, Helbing WA, van der Ploeg AT. Mucopolysaccharidosis: cardiologic features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:227-34.
 21. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, Guffon N, Ketteridge D, Sá Miranda CM, Scarpa M, Schwartz IV, Leão Teles E, Wraith JE, Barrios P, Dias da Silva E, Kurio G, Richardson M, Gildengorin G, Hopwood JJ, Imperiale M, Schatz A, Decker C, Harmatz P; MPS VI Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects

- of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:385-94.
22. Golda A, Jurecka A, Tytki-Szymanska A. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Int J Cardiol* 2012;158:6-11.
 23. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye* 2006;20:553-63.
 24. Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v34-40.
 25. Ferrari S, Ponzin D, Ashworth JL, Fahnehjelm KT, Summers CG, Harmatz PR, Scarpa M. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* 2011;95:613-9.
 26. Solanki GA, Alden TD, Burton BK, Giugliani R, Horvitz DD, Jones SA, Lampe C, Martin KW, Ryan ME, Schaefer MK, Siddiqui A, White KK, Harmatz P. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2012;107:15-24.
 27. Horovitz DD, Magalhães Tde S, Pena e Costa A, Carelli LE, Souza e Silva D, de Linhares e Riello AP, Llerena JC Jr. Spinal cord compression in young children with type VI mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2011;104:295-300.
 28. Lampe C, Lampe C, Schwarz M, Müller-Forell W, Harmatz P, Mengel E. Craniocervical decompression in patients with mucopolysaccharidosis VI: development of a scoring system to determine indication and outcome of surgery. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:1005-13.
 29. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology* 2007;69:917-24.
 30. Calleja Gero ML, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, López Pino MA, Fournier Del Castillo C, Duat Rodríguez A. Neuroimaging findings in patient series with mucopolysaccharidosis. *Neurología* 2012;27:407-13.
 31. Azevedo AC, Artigalás O, Vedolin L, Komlós M, Pires A, Giugliani R, Schwartz IV. Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis* 2013;36:357-62.
 32. Wood T, Bodamer OA, Burin MG, D'Almeida V, Fietz M, Giugliani R, Hawley SM, Hendriksz CJ, Hwu WL, Ketteridge D, Lukacs Z, Mendelsohn NJ, Miller N, Pasquali M, Schenone A, Schoonderwoerd K, Winchester B, Harmatz P. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab* 2012;106:73-82.
 33. Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, Ketteridge D, Swiedler SJ, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE, Guffon N, Leão Teles E, Sá Miranda MC, Hopwood JJ. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007;28:897-903.
 34. Brands MM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Nobel W, Ruijter GJ, Ozkan L, Plug I, Grinberg D, Vilageliu L, Halley DJ, Ploeg AT, Reuser AJ. Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:51.
 35. McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, Lipke ML, de Lore D, Swiedler SJ, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age--a sibling control study. *Clin Genet* 2010;77:492-8.
 36. Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI. *Mol Genet Metab* 2011;104:597-602.
 37. Mendelsohn NJ, Wood T, Olson RA, Temme R, Hale S, Zhang H, Read L, White KK. Spondyloepiphyseal dysplasias and bilateral legg-calvé-perthes disease: diagnostic considerations for mucopolysaccharidoses. *JIMD Rep* 2013;11:125-32.
 38. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, Kaplan P, Simon J, Butensky E, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144:574-80.

39. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Yu ZF, Swiedler SJ, Hopwood JJ; MPS VI Study Group. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005;115:e681-9.
40. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Yu ZF, Wittes J, Berger KI, Newman MS, Lowe AM, Kakkis E, Swiedler SJ; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open label extension study. *J Pediatr* 2006;148:533-9.
41. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Yu ZF, Swiedler SJ, Decker C; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008;94:469-75.
42. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Swiedler SJ, Hardy K, Berger KI, Decker C. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:51-60.
43. Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, Wraith JE, Beck M, Arash L, Scarpa M, Ketteridge D, Hopwood JJ, Plecko B, Steiner R, Whitley CB, Kaplan P, Swiedler SJ, Conrad S, Harmatz P. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med* 2010;3:89-100.
44. Brands MM, Oussoren E, Ruitjer GJ, Vollebregt AA, van den Hout HM, Joosten KF, Hop WC, Plug I, van der Ploeg AT. Up to five years experience with 11 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Mol Genet Metab* 2013;109:70-6.
45. Byers S, Nuttall JD, Crawley AC, Hopwood JJ, Smith K, Fazzalari NL. Effect of enzyme replacement therapy on bone formation in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *Bone* 1997;21:425-31.
46. Crawley AC, Niedzielski KH, Isaac EL, Davey RC, Byers S, Hopwood JJ. Enzyme replacement therapy from birth in a feline model of mucopolysaccharidosis type VI. *J Clin Invest* 1997;99:651-62.
47. Auclair D, Hopwood JJ, Brooks DA, Lemontt JF, Crawley AC. Replacement therapy in Mucopolysaccharidosis type VI: advantages of early onset of therapy. *Mol Genet Metab* 2003;78:163-74.
48. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediach R, Braunlin E, Lachman RS, Decker C. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis* 2014;37:277-87.
49. Horovitz DD, Magalhães TS, Acosta A, Ribeiro EM, Giuliani LR, Palhares DB, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab* 2013;109:62-9.
50. Auclair D, Hopwood JJ, Lemontt JF, Chen L, Byers S. Long-term intra-articular administration of recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase in feline mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2007;91:352-61.
51. Dickson P, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Peinovich M, Hanson S, Passage M, Kakkis E. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab* 2007;91:61-8.
52. Muñoz-Rojas MV, Horovitz DD, Jardim LB, Raymundo M, Llerena JC Jr, de Magalhães Tde S, Vieira TA, Costa R, Kakkis E, Giugliani R. Intrathecal administration of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase to a MPS VI patient

- with pachymeningitis cervicalis. *Mol Genet Metab* 2010;99:346-50.
53. Dogan M, Cesur Y, Peker E, Oner AF, Dogan SZ. Thrombocytopenia associated with galsulfase treatment. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:768-71.
 54. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics* 2008;121:e714-e717.
 55. Wraith JE, Vellodi A, Cleary MA, Ramaswami U, Lavery C, Jessop E. Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type VI. Reviewed 2010. Department of Health, United Kingdom.
 56. Guillén-Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez-Solana LG, Couce ML, Cancho-Candela R, Lázaro P; grupo de trabajo Hunter España. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. *Med Clin (Barc)* 2013;141:453.e1-13.
 57. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, Vellodi A. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis* 1999;22:50-62.
 58. Lee V, Li CK, Shing MM, Chik KW, Lam CW, Tsang KS, Pong H, Huen KF, Yuen PM. Umbilical cord blood transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). *Bone Marrow Transplant* 2000;26:455-8.
 59. Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin Immunopathol* 2004;26:119-32.
 60. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, Horwitz EM, Veys P, Bonfim C, Al-Seraihy A. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2011;102:111-5.
 61. 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;148:356-72.
 62. Whitley CB, Utz JR. Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI): a single dose of galsulfase further reduces urine glycosaminoglycans after hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab* 2010;101:346-8.
 63. Sohn YB, Park SW, Kim SH, Cho SY, Ji ST, Kwon EK, Han SJ, Oh SJ, Park YJ, Ko AR, Paik KH, Lee J, Lee DH, Jin DK. Enzyme replacement therapy improves joint motion and outcome of the 12-min walk test in a mucopolysaccharidosis type VI patient previously treated with bone marrow transplantation. *Am J Med Genet A* 2012;158A:1158-63.
 64. Silience D, Waters K, Donaldson S, Shaw PJ, Ellaway C. Combined Enzyme Replacement Therapy and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Mucopolysaccharidosis Type VI. *JIMD Rep* 2012;2:103-6.
 65. Fahnehjelm KT, Ashworth JL, Pitz S, Olsson M, Törnquist AL, Lindahl P, Summers CG. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol* 2012;90:595-602.
 66. Chan YL, Lin SP, Man TT, Cheng CR. Clinical experience in anesthetic management for children with mucopolysaccharidoses: Report of ten cases. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:306-8.

Mucopolisacaridosis tipo VII

L. Aldámiz-Echevarría Azuara¹, F. Andrade Lodeiro¹, M. Llarena Fernández³, A.M. Montaña-Suárez²

¹Unidad de Metabolismo, Hospital Universitario Cruces, Barakaldo.

²Departments of Pediatrics, and Biochemistry and Molecular Biology, Saint Louis University

1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo VII (MPS VII o síndrome Sly) es una de las 40 enfermedades lisosomales actualmente descritas. Es de carácter autosómico recesivo y está causada por una deficiencia congénita en la enzima β -glucuronidasa (GUS). Esta enzima que está implicada en la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG) que contienen ácido glucurónico, los cuales son productos de la degradación celular de los proteoglicanos de la matriz extracelular.

En general, las MPS presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto físicas como mentales. En el caso de la MPS VII (MIM 253220), con fenotipo muy variable, van desde la *hydrops fetal letal* (aproximadamente, 30 casos en todo el mundo) a las formas leves con supervivencia hasta la edad adulta. La mayoría de los pacientes con el fenotipo intermedio presentan hepatomegalia, anomalías esqueléticas, facies tosca, sordera y grados variables de retrasos mental y psicomotor¹. La MPS VII fue la primera mucopolisacaridosis autosómica para la que se logró la asignación cromosómica.

La MPS VII se considera una de las enfermedades lisosomales más raras, estimándose su prevalencia en menos de 1 caso cada 1.000.000 nacimientos. Fue descrita por primera vez en 1973 por el Dr. Sly en un niño con alteraciones esqueléticas, hepatoesplenomegalia e inclusiones en los granulocitos².

2. BASES BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

El síndrome Sly se transmite como un rasgo autosómico recesivo, causado por la mutación (de forma homocigota o heterocigota) en el gen que codifica la β -glucuronidasa (*GUSB*; MIM 611499) localizado en el cromosoma 7q11. Miller et al³ describieron que el gen *GUSB* posee 21 kb de longitud y contiene 11 intrones y 12 exones. Se han descrito dos tipos de ADN complementario, aparentemente mediante *splicing* alternativo en el exón 6 dando lugar a la supresión de 153 pb en el más corto de los dos tipos.

Tomatsu et al⁴ proporcionan una revisión de mutaciones en el gen *GUSB* que causan MPS tipo VII. En la literatura se han citado 54 mutaciones patogénicas, de las cuales 37 son mutaciones *missense*,

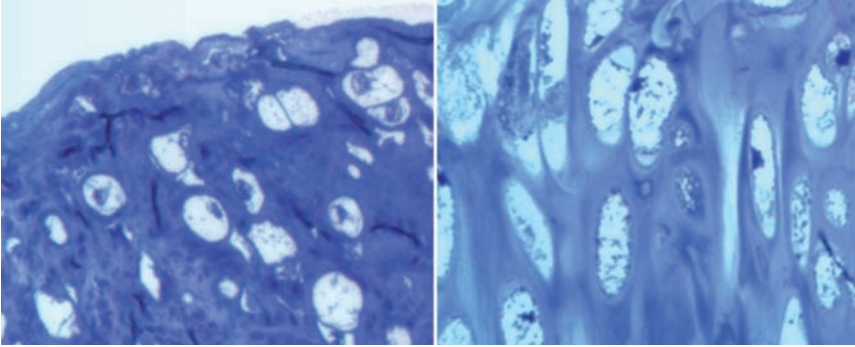


Figura 1. Ejemplo de acumulación de glucosaminoglicanos en los lisosomas del cartílago articular y de la zona del crecimiento de ratones con mucopolisacaridosis tipo VII.

6 mutaciones *nonsense*, 6 inserciones y 5 deleciones⁵. Aproximadamente el 40% de estos casos ocurren por transiciones C-a-T en los dinucleótidos CpG presentes en el gen. La mutación más común es L176F, que se ha encontrado en diversas poblaciones⁶. El análisis de genotipo/fenotipo indicó que el fenotipo más grave se asocia con mutaciones que truncan la proteína (W507X) y con las mutaciones que afectan al núcleo hidrofóbico o modifican el plegamiento de la proteína (R216W, P148S y Y495C).

La heterogeneidad mutacional del gen *GUSB* ha sido demostrada por diversos estudios moleculares⁷. Vervoort et al⁶ estudiaron 17 pacientes con MPS VII con *hydrops fetalis* y con presentación clínica severa, y además de las mutaciones descritas anteriormente, detectaron 14 nuevas mutaciones. Dichas mutaciones poseían una amplia variabilidad en el gen *GUSB*. Vervoort et al⁸ identificaron 5 nuevas mutaciones en el gen *GUSB* en 5 pacientes: 4 pacientes presentaron *hydrops fetalis* y uno con una forma infantil

precoz. Tomatsu et al⁹ describieron que 49 mutaciones diferentes en el gen *GUSB* habían sido identificados en pacientes con MPS VII, aproximadamente el 90% de las cuales son mutaciones puntuales.

En la actualidad existen 7 modelos animales en ratón para MPS VII, un modelo felino y otro en perro, todos ellos disponibles para la evaluación de fármacos experimentales, trasplante de médula o terapia génica. Estos modelos provienen de mutaciones *missense* o deleciones en el gen *GUSB*⁴. En la figura 1 se muestra el modelo murino con inclusiones lisosomales en la zona articular de las extremidades inferiores.

3. FISIOPATOLOGÍA

Los GAG son polisacáridos ramificados de cadena larga formados por la repetición de disacáridos. Excepto el ácido hialurónico, los GAG contienen grupos sulfato que posibilitan la unión covalente con proteínas dando lugar a proteoglicanos. Algunos tipos de proteoglicanos abundan en la matriz extracelular, mien-

Tabla 1. Clasificación de la mucopolisacaridosis tipo VII según las características clínicas generales.

| Subtipo | Clínica general |
|----------------|--|
| Letal temprana | <i>Hydrops fetal</i> , dismorfia facial, miocardiopatía, organomegalia |
| Intermedia | Fenotipo “hurler”, disostosis ósea, afectación cognitiva, organomegalia, colestasis hepática, hernia |
| Leve | Disostosis ósea |

tras que otros se insertan en la membrana plasmática o están contenidos en gránulos secretores. Los proteoglicanos están implicados en la homeostasis celular y en las rutas de señalización celular mediante la unión con ligandos proteicos. Los GAG se regeneran continuamente por medio de rutas específicas de degradación lisosomal. En el caso del síndrome Sly, los GAG acumulados en los lisosomas celulares son heparán sulfato (HS), dermatán sulfato (DS) y condroitín sulfato (CS) que contienen ácido glucurónico. En su degradación participa la enzima β -glucuronidasa, cuya deficiencia da lugar a tres subtipos de síndrome Sly. El CS es el GAG que se acumula en mayor medida, principalmente en el cartilago, alterando la estructura ósea de los pacientes con MPS VII¹⁰. Se ha descrito en modelo animal que la microtomografía computarizada puede ser útil para caracterizar la displasia y permite correlacionar la severidad de esta displasia con los niveles de los GAG¹¹.

Además, la MPS VII causa dilatación aórtica y fragmentación de elastina, que se asocian con la sobreexpresión de cathepsina S y metaloproteinasa¹². Se ha demostrado que una actividad disminuida de estas enzimas pueden prevenir los problemas aórticos^{12,13}, e incluso se

baraja la posibilidad de que reduzca las anomalías en la espina dorsal¹⁴. Actualmente también se estudia la interacción de la inflamación y los procesos inmunes en la patofisiología de los síntomas osteoarticulares¹⁵.

4. MANIFESTACIONES Y FORMAS CLÍNICAS

En la actualidad hay menos de 100 casos de MPS VII en todo el mundo, y se han descrito alrededor de 50 de ellos. Existe una gran variabilidad en la expresión clínica, con amplia variabilidad genética y fenotípica, desde pacientes con afectación antes de nacer e *hydrops fetal*, a otros con enfermedad lentamente progresiva durante décadas. Atendiendo a la gravedad de sus manifestaciones clínicas, se han caracterizado tres grupos de pacientes (Tabla 1) cuyas características se describen a continuación.

Forma grave o letal temprana (*hydrops fetal*)

En 2003¹⁶ se describió el caso de una niña argelina de 1 año de edad con MPS VII, nacida de padres consanguíneos, que presentó *hydrops fetal*. Tenía dismorfia facial, hepatosplenomegalia, y miocardiopatía hipertrófica. La madre, de 27 años, había

sufrido 2 abortos espontáneos sin causa conocida a los 18 y 12 semanas de gestación. El *hydrops fetal* fue descubierto a las 20 semanas de gestación con ascitis, y derrame pleural bilateral. La ecografía cerebral mostró una hidrocefalia bilateral moderada confirmada por resonancia magnética cerebral. Las manifestaciones clínicas observadas en el nacimiento incluyen dismorfia facial con facies de obeso, hipertelorismo, epicanto, párpados anti-mongoloides, nariz corta con anteversión de las fosas nasales; *pterygium colli*; y hepatosplenomegalia. Además, la hipotonía axial e hipertonía periférica estaban presentes. En la ecocardiografía apareció una miocardiopatía hipertrófica moderada. La ecografía cerebral también mostró dilatación ventricular moderada a los 9 y 11 mm con morfología normal del cerebro. La radiografía del esqueleto era normal.

En 2006¹⁷ se publicó otro caso de hidrops fetal en el cuarto embarazo de una mujer afgana de 31 años casada con un primo. El embarazo se interrumpió en la semana 16^a de gestación por muerte intrauterina. Otro caso de *hydrops* fue descrito en 2011¹⁸, en un niño de 2 meses de edad que presentaba retraso mental, aspecto tosco, opacidad corneal, hepatosplenomegalia, hernia, gránulos de Alder-Reilly y excreción elevada de GAG.

Otros autores describieron^{19,20} extremos fenotípicos en la deficiencia de β -glucuronidasa: un caso con *hydrops* fetal a las 18 semanas de gestación y una variante oligosintomática crónica en un paciente de 20 años de edad con displasia esquelética grave, respectivamente. En el primer caso, los padres eran

primos hermanos y previamente hubo 2 muertes fetales similares. En el segundo caso, no había hepatosplenomegalia, hernia, turbidez en la córnea, o anomalías neurológicas. Aunque el paciente tenía granulaciones de tipo Alder en sus leucocitos polimorfonucleares, la orina no contenía un exceso significativo de GAG. Los cambios más notables de la displasia espondiloepifisaria estaban en la columna dorsal, con aplanamiento y el colapso en T7, T8, T10 y los cuerpos vertebrales, y en la epífisis capital femoral.

Se han comunicado casos con *hydrops fetal* incluso a las 10 semanas de gestación, con presencia de macrófagos espumosos en todos los órganos, incluidos los riñones²¹. Algunos pacientes con *hydrops fetal* han sido tratados *in utero* reduciendo agresivamente el exceso de fluido logrando un nacimiento sin mayores complicaciones²². Se especula que la incidencia de la enfermedad puede ser mucho mayor a lo descrito debido a que muchos pacientes con MPS VII no son diagnosticados por tener *hydrops fetal*, síntoma muy común en otras enfermedades.

Forma intermedia

El primer caso de MPS VII fue descrito por Sly et al², quienes informaron de un niño con alteraciones esqueléticas, hepatosplenomegalia, e inclusiones granulares en los granulocitos. El paciente presentaba hernias, facies inusual, esternón sobresalido, giba toracolumbar, deformidades vertebrales y deficiencia mental. Se comprobó una deficiencia de actividad de la β -glucuronidasa en fibroblastos, con valores menores de 2% del control. Ambos

padres y varios hermanos de la madre mostraron un nivel intermedio de enzima. Shipley et al¹ establecieron características adicionales que incluían anomalías valvulares cardíacas y malformaciones esqueléticas progresivas del tórax, la columna vertebral, la cadera y articulaciones de la rodilla. El paciente falleció repentinamente a la edad de 19 años, posiblemente de una arritmia cardíaca.

En 2001²³ se publicó otro caso de MPS VII que consistió en un neonato con ictericia colestática y hepatosplenomegalia. También presentaba rasgos toscos con boca ancha y labios finos, abdomen ligeramente expandido y colestasis en los hepatocitos.

Forma leve

Gitzelmann et al²⁴ describieron el caso de 2 hermanos con MPS VII inusualmente leve. La cifosis torácica asintomática y escoliosis leve fueron las principales características clínicas. La hernia, la hepatosplenomegalia, la opacidad corneal y el enanismo estaban ausentes. Los signos radiológicos en la columna vertebral fueron leves, y consistieron en irregularidades de las vértebras superiores e inferiores, aplanamiento vertebral y algunos cambios osteofíticos. Ambos pacientes presentaban cantidades excesivas de GAG excretados y tenían granulaciones en las células polimorfonucleares y en menor grado en los monocitos. Los fibroblastos de piel cultivados también presentaban gránulos metacromáticos, y mostraron un 10% de la actividad normal de la β -glucuronidasa.

Sewell et al²⁵ describieron el caso de una niña turca de 6 años de edad con

asimetría facial, pies deformes y retraso del desarrollo motor. A la edad de 5 años tenía enanismo desproporcionado, protrusión esternal, cifosis, escoliosis, e hipertricosis, además de una pequeña hernia umbilical y hepatomegalia leve. La función motora era normal y el examen radiográfico mostró una ampliación de las alas ilíacas. La actividad β -glucuronidasa en suero era prácticamente ausente, pero en cultivos de fibroblastos fue el 6% de los valores control. Sewell et al sugirieron por primera vez que la MPS VII comprende 3 principales grupos clínicos: una forma letal severa temprana²⁶; una forma "intermedia" con anomalías esqueléticas y organomegalia²⁵; y una forma muy leve en la que los pacientes muestran una mayor supervivencia²⁴.

Pfeiffer et al²⁷ informaron de una niña con una forma leve de MPS VII. Storch et al²⁸ dieron a conocer un seguimiento clínico detallado de esta paciente. El trastorno se diagnosticó por primera vez a la edad de 7 años según las características clínicas de estatura baja, dismorfia craneofacial leve, opacidad corneal, marcha de base amplia y retraso mental leve. La evaluación radiológica mostró signos de disostosis múltiple. La excreción urinaria de GAG totales fue elevada, compuesta por DS, CS y HS. La paciente completó sus estudios en una escuela especial y trabajó en el negocio de sus padres como operadora. A la edad de 34 años, la espasticidad, especialmente de las extremidades superiores, había aumentado. El MRI y CT cervicales mostraron una pseudoartrosis densa con displasia odontoides, un arco atlantal hipoplásico y agujeros intervertebrales estrechados

en los segmentos C2-C4. Los segmentos C1-C3 y, en especial, las estructuras ligamentosas posteriores estaban engrosadas y causaron la compresión de la médula espinal con hipodensidades centrales. Se realizó el alivio quirúrgico de la compresión de la médula espinal. A la edad de 37 años, la paciente tenía 146 cm de alto y mostró macrocefalia, dismorfia facial leve, macroglosia, y prognatismo. La opacidad corneal fue leve y no había progresado desde la edad de 5 años y la audición era normal. También tuvo protrusión esternal, escoliosis dorso-lumbar, lordosis lumbar y contracciones de las grandes articulaciones. El examen neurológico mostró tetraplejía espástica con reflejos tendinosos profundos hiperactivos y signos de Babinski positivo. La paciente murió inesperadamente a la edad de 37 años. En esta paciente, Storch et al identificaron dos mutaciones heterocigotas en el gen GUSB.

Teniendo presentes los casos clínicos descritos, las tres formas de MPS VII comparten la mayoría de las manifestaciones clínicas aunque difieren en temporalidad e intensidad. Además, estas manifestaciones clínicas son comunes a otras MPS (Tabla 2), de tal modo que las podemos agrupar en:

- Somáticas: talla baja, facies “tosca” o “hurleroide”.
- Complicaciones neurológicas: retraso mental, hidrocefalia, compresión medular.
- Manifestaciones articulares: displasia ósea, afectación motora.
- Manifestaciones gastrointestinales: hepatosplenomegalia, hernias inguinales y umbilicales.

- Sistema ORL-respiratorio: hipoacusia mixta, infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores, secreción nasal persistente, enfermedad pulmonar obstructiva restrictiva, síndrome de apnea obstructiva durante el sueño.
- Alteraciones oculares: opacidad corneal.
- Afectación cardiaca: disfunción cardiológica, enfermedad valvular progresiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo.

5. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

5.1 Determinación de GAG

El primer paso para confirmar el diagnóstico clínico de una MPS VII es el análisis cuantitativo de GAG en orina²⁹, sin ser una determinación específica para cada disacárido (HS, queratán sulfato (QS), CS y DS) que se excretan de diferente manera según cada MPS (Tabla 3), por ejemplo, la MPS I, II y VII excretan en orina HS y DS. Por ello, es relevante determinar la cantidad de cada disacárido presente en orina o plasma por otros métodos analíticos^{30,31}. En la MPS VII, la excreción de CS en la orina se encuentra aumentada, y de forma variable para HS y DS³². En algunos de los pocos casos descritos de MPS VII los niveles de GAG pueden estar dentro de la normalidad (falsos negativos), por lo que no debe usarse la cuantificación de GAG urinarios como única prueba para descartar MPS VII.

5.2 Estudio hematológico

En los neutrófilos se observan gránulos Alder-Reilly, y en los casos de *hy-*

Tabla 2. Manifestaciones clínicas generales en las diferentes mucopolisacaridosis.

| | MPS I | MPS II | MPS III | MPS IV | MPS VI | MPS VII |
|------------------------|-------|--------|---------|--------|--------|---------|
| Rasgos faciales | XX | XX | (X) | | (X) | X |
| Disostosis ósea | XX | (X) | (X) | X | X | X |
| Organomelia | X | X | (X) | (X) | X | X |
| Retraso mental | XX | XX | XX | | X | X |
| <i>Hydrops fetalis</i> | | | | X | | X |
| Opacidad croneal | XX | X | | (X) | XX | X |
| Afectación cardíaca | X | X | | (X) | X | (X) |

Tabla 3. Glucosaminoglicanos excretados según cada mucopolisacaridosis.

| | MPS I Hulter | MPS II Hulter | MPS III Sanfilippo | MPS IV Morquio | MPS VI Maroteaux | MPS VII Sly |
|------------|-----------------|------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------|
| Dermatán | X | X | | | X | X |
| Heparán | X | X | X | | | X |
| Keratán | | | | X | | |
| Condroitín | | | | (X) | | X |

drops fetal pueden encontrarse células de Hofbauer. En algunos casos una biopsia hepática puede ser útil para detectar colestasis neonatal, aunque la histología típica es la aparición de células Kupffer.

5.3 Estudios confirmatorios

El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima β -glucuronidasa en fibroblastos o linfocitos que debe ser menor del 10% de los valores normales, y mediante estudios genéticos moleculares. Deben estudiarse las actividades de otras sulfatasas para descartar la deficiencia múltiple de sulfatasas. Los estudios genéticos de la enzima GUSB presentan cierta heterogeneidad, que contribuye a la variabilidad clínica. Hasta la fecha se han descrito 54

mutaciones distintas del gen⁵, y se recomienda consejo genético para los padres y hermanos del paciente, que explique el riesgo de tener otro hijo con la enfermedad o de transmitir el riesgo.

5.4 Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal mediante análisis enzimático o mutacional es posible utilizando células del líquido amniótico en la semana 15^a de gestación. Este líquido amniótico también permite cuantificar el CS. El estudio de las vellosidades coriales en la décima semana de gestación también hace posible el diagnóstico prenatal aunque este es más complicado porque algunas enzimas tienen unos niveles normales muy bajos en el corion. Lissens et al¹³³ describieron un caso de deficiencia de

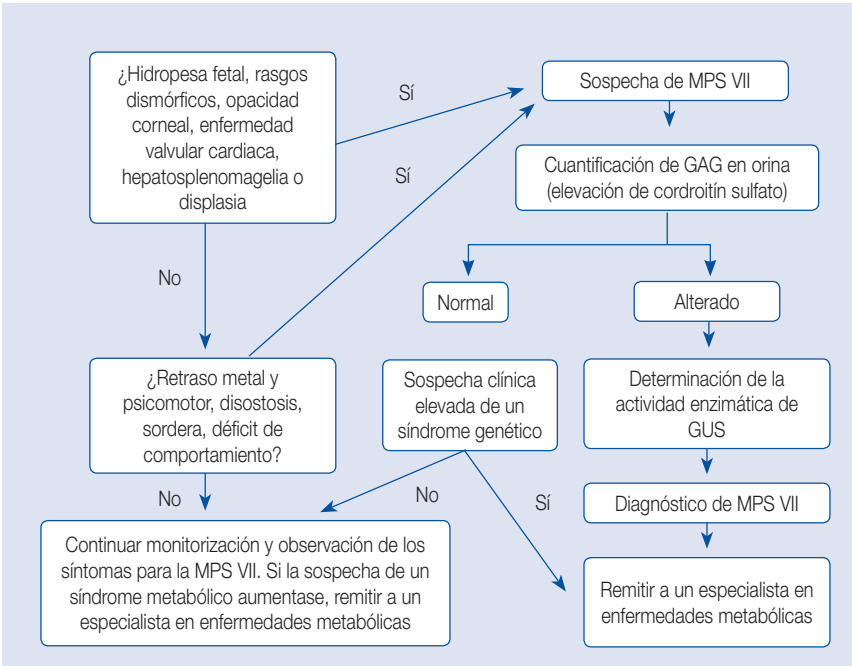


Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la mucopolisacaridosis tipo VII (síndrome Sly).

β -glucuronidasa con *hydrops fetal* diagnosticado a las 26 semanas de gestación en las células de líquido amniótico cultivadas y en el plasma fetal, y se confirmó después del aborto. Kagie et al³⁴ también demostraron la deficiencia de β -glucuronidasa como causa de la *hydrops fetal* por medio del estudio del líquido amniótico obtenido en la semana 25. Van Eyndhoven et al³⁵ diagnosticaron mediante ensayo enzimático de vellosidades coriónicas la deficiencia de β -glucuronidasa como la causa de la *hydrops fetal*. Van Dorpe et al²¹ describieron a una familia en la que se vieron afectados 3 fetos consecutivos. Se observaron ascitis y la *hydrops fetal* en el primer feto, y el embarazo se terminó.

El estudio microscópico reveló células de Hofbauer vacuoladas en la placenta y macrófagos en el hígado, el bazo, la médula ósea y otros órganos. La actividad reducida de la β -glucuronidasa en fibroblastos de piel cultivados confirmó el diagnóstico de MPS VII. El edema del cuello y la espalda en el embarazo siguiente llevó a un presunto diagnóstico de MPS VII, que fue confirmado por el hallazgo de muy baja actividad de la enzima en las células de las vellosidades coriónicas. Las manifestaciones morfológicas fueron las mismas en los 3 casos.

Actualmente, se está desarrollando un estudio piloto con 200.000 recién nacidos para corroborar un nuevo método

diagnóstico de pacientes con MPS (datos no publicados). Este método se basa en la digestión de los GAG con enzimas para crear unidades de disacáridos que permiten determinar de forma simultánea HS, CS, QS y DS.

5.5 Diagnóstico diferencial

La variabilidad clínica, debida fundamentalmente a la variabilidad mutacional, hace difícil establecer un diagnóstico diferencial (Tabla 2), el cual se debe realizar con otras MPS y el déficit múltiple de sulfatasas. Las MPS I, II, IV y VI y el déficit múltiple de sulfatasas pueden presentarse precozmente con un cuadro similar a la MPS VII. En la figura 2 se muestra un algoritmo a seguir para alcanzar el diagnóstico del síndrome de Sly.

6. SEGUIMIENTO

El seguimiento debe ser multidisciplinar y comprende la evaluación seriada de las diferentes áreas que pueden quedar afectadas.

6.1. Evaluación neurológica y funcional

Debe incluir valoración de los hitos del desarrollo psicomotor, de la actividad, alteraciones en la marcha, resistencia, audición y visión. Se realizarán (en base a la edad y situación) pruebas funcionales de resistencia (pruebas de la marcha y de subir escaleras, y pruebas de destreza manual). Las pruebas radiológicas y neurofisiológicas ayudan a evaluar algunas complicaciones evolutivas importantes. Las nuevas metodologías en el campo de la resonancia magnética e imagen son utilizadas hoy en día en modelos animales

para comprobar su futura utilización en pacientes como métodos de valoración de patología cerebral en MPS VII³⁶.

6.2. Evaluaciones oral y pulmonar

Se empleará para ello audiometrías y estudios polisomnográficos, en el que se valora la hipoacusia y el síndrome de apnea obstructiva del sueño, así como pruebas pulmonares adaptadas a la edad.

6.3. Evaluación cardiológica

Debe incluir la realización de ecocardiograma y electrocardiograma.

6.4. Evaluación ortopédica

Un examen clínico periódico es útil en el seguimiento de la progresión de las deformidades óseas (sobre todo de cadera, columna y manos). Las radiografías se realizarán en base a la gravedad de la afectación individual.

6.5. Evaluación oftalmológica

Su evaluación sistemática se basa tanto en la afectación corneal, como en las complicaciones derivadas de la hidrocefalia.

6.6. Evaluación neuropsicológica

Basados en que es una enfermedad que afecta al nivel cognitivo, se precisa de una evaluación seriada a nivel neuropsicológico.

7. TRATAMIENTO

Al no existir una terapia eficaz y consensuada para la MPS VII, las medidas a adoptar en el seguimiento de estos pacientes se basan en medidas paliati-

vas contra las complicaciones clínicas de los tres subtipos de MPS VII³⁷. Estudios realizados en animales sugieren que el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) o la terapia génica será el más efectivo, aunque existen muy pocos datos sobre el tratamiento para MPS VII en humanos.

7.1 Trasplante de médula

Yamada et al³⁸ reportaron el único caso de trasplante de médula ósea alógeno en una niña japonesa de 12 años de edad con MPS VII, que dio lugar a la mejora de la función y las actividades motoras de la vida diaria, disminución de las infecciones respiratorias y de oído superiores, pero ninguna mejora en la función cognitiva.

El trasplante de células mesenquimales se ha usado en modelo animal para comprobar que puede provocar mejoría en el estroma corneal³⁹.

7.2 Tratamiento enzimático sustitutivo

Los estudios con TES para MPS VII indican que la enzima GUS infundida posee problemas para atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que se ha modificado químicamente para evitar su absorción por receptores dependientes de carbohidratos. Esta enzima modificada puede ofrecer muchas ventajas ya que, se distribuye más eficazmente en cerebro, corazón, riñón y músculo que la enzima original^{40,41}. Estudios en fibroblastos han ayudado a concluir que la actividad de la enzima GUS depende de que los receptores de membrana reconozcan los residuos de manosa-6-fosfato en la enzima. Por eso, este tipo de residuos

son añadidos a la enzima como forma de dirigir la enzima a los lisosomas⁴².

Aunque no hay ningún producto aprobado, actualmente se está tratando un paciente con el enzima recombinante (2 mg/kg durante 4 horas cada 2 semanas) de uso compasivo en Estados Unidos. Después de 12 semanas de tratamiento el paciente mostró mejoría en su función pulmonar, reducción del tamaño de hígado y bazo, disminución de niveles de GAG y mejoría en su condición general. A este paciente se le realizará una monitorización por un periodo prolongado incluyendo estudio de seguridad y eficacia: niveles de GAG, función pulmonar, dependencia de oxígeno, función cardíaca, tamaño hepático, velocidad de crecimiento, etc⁴³. Actualmente se está llevando cabo la fase I/II del primer ensayo clínico para pacientes con MPS VII en Manchester, Reino Unido. Los pacientes recibirán dosis de la enzima recombinante cada 2 semanas durante un periodo de 36 semanas con un periodo adicional de 36 semanas que será opcional⁴⁴.

7.3 Terapia génica

Actualmente se están realizando numerosos estudios en terapia génica, basados en el vector adenoviral canino helper-dependent (CAV-2) capaz de expresar la β -glucuronidasa (HD-RIGIE). De hecho, hay indicios que indican que su administración intracraneal mantiene a largo plazo la expresión del enzima GUSB y por tanto, puede corregir la neuropatía de enfermos con MPS VII^{45,46}. Estudios recientes también afirman que la administración intratecal del vector adenoviral ofrece niveles de expresión significativa-

mente superiores a la administración intravenosa en modelo canino⁴⁷. Los estudios en terapia génica también se han utilizado con el objetivo de paliar las complicaciones en córnea⁴⁸.

Las alteraciones esqueléticas de las MPS en general son graves, y en este caso, la MPS VII no es una excepción. Por eso, se ha probado la terapia génica en modelo animal canino de MPS VII a largo plazo para comprobar sus efectos a nivel esquelético, de forma que la terapia génica neonatal reduce ciertas anomalías, pero las clínicamente relevantes permanecen⁴⁹. También se ha inyectado vectores retrovirales en válvulas cardíacas de perros con MPS VII, donde después de una década se han comprobado que puede reducir estas anomalías^{50,51}.

7.4 Otros tratamientos

El tratamiento con genisteína y otras isoflavonas ha sido estudiado en células de pacientes MPS VII, concluyéndose que disminuyen la acumulación de GAG a través de un efecto sinérgico, es decir, la combinación de varias isoflavonas posee un efecto mayor que el tratamiento de las células con una sola isoflavona⁵².

8. CONCLUSIONES

La MPS VII es una enfermedad lisosomal de carácter progresivo, crónico, multisistémico y heterogéneo. El seguimiento de estos pacientes precisa de un equipo multidisciplinario que evalúe la progresión de los signos y síntomas, y que optimice el tratamiento.

Aunque en la actualidad no existe ningún tratamiento específico, estudios preliminares indican que la terapia génica y

el TES pueden suponer una gran mejoría en la sintomatología de estos pacientes.

9. RECURSOS WEB

- www.mpsesp.org/
- www.enfermedadeslisosomales.es/
- www.mppsociety.org/mps/
- www.rarediseases.org

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Shipley JM, Klinkenberg M, Wu BM, Bachinsky DR, Grubb JH, Sly WS. Mutational analysis of a patient with mucopolysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. *Am J Hum Genet.* 1993; 52: 517-526.
2. Sly WS, Quinton BA, McAlister WH, Rimoin DL. Beta-glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr.* 1973; 82: 249-257.
3. Miller, RD, Hoffmann, JW, Powell, PP, Kyle, JW, Shipley, JM, Bachinsky, DR, Sly, WS Cloning and characterization of the human beta-glucuronidase gene. *Genomics* 1990; 7: 280-283.
4. Tomatsu S, Montaña AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Hum Mutat* 2009; 30: 511-519.
5. Human Gene Mutation Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
6. Vervoort R, Islam MR, Sly WS, Zobot MT, Kleijer WJ, Chabas A, Fensom A, Young EP, Liebaers I, Lissens W. Molecular analysis of patients with beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. *Am J Hum Genet.* 1996; 58: 457-471.
7. Tomatsu S, Fukuda S, Sukegawa K, Ikedo Y, Yamada S, Yamada Y, Sasaki T, Okamoto H, Kuwahara T, Yamaguchi S, Kiman T, Shintaku H, Isshiki G, Orii T. Mucopolysaccharidosis type VII: characterization of mutations and molecular heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 1991; 48: 89-96.

8. Vervoort R, Buist NRM, Kleijer WJ, Wevers R, Fryns JP, Liebaers I, Lissens W. Molecular analysis of the beta-glucuronidase gene: novel mutations in mucopolysaccharidosis type VII and heterogeneity of the polyadenylation region. *Hum Genet* 1997; 99: 462-468.
9. Tomatsu S, Orii KO, Vogler C, Grubb JH, Snella EM, Gutierrez MA, Dieter T, Sukegawa K, Orii T, Kondo N, Sly WS. Missense models [Gus(tm(E536A)Sly), Gus(tm(E536Q)Sly), and Gus(tm(L175F)Sly)] of murine mucopolysaccharidosis type VII produced by targeted mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99: 14982-14987.
10. Smith LJ, Martin JT, Szczesny SE, Ponder KP, Haskins ME, Elliott DM. Altered lumbar spine structure, biochemistry, and biomechanical properties in a canine model of mucopolysaccharidosis type VII. *J Orthop Res.* 2010; 28: 616-622.
11. Rowan DJ, Tomatsu S, Grubb JH, Montaña AM, Sly WS. Assessment of bone dysplasia by micro-CT and glycosaminoglycan levels in mouse models for mucopolysaccharidosis type I, IIIA, IVA, and VII. *J Inherit Metab Dis.* 2013; 36: 235-246.
12. Metcalf JA, Linders B, Wu S, Bigg P, O'Donnell P, Sleeper MM, Whyte MP, Haskins M, Ponder KP. Upregulation of elastase activity in aorta in mucopolysaccharidosis I and VII dogs may be due to increased cytokine expression. *Mol Genet Metab.* 2010; 99: 396-407.
13. Baldo G, Wu S, Howe RA, Ramamoothy M, Knutson RH, Fang J, Mecham RP, Liu Y, Wu X, Atkinson JP, Ponder KP. Pathogenesis of aortic dilatation in mucopolysaccharidosis VII mice may involve complement activation. *Mol Genet Metab.* 2011; 104: 608-619.
14. Smith LJ, Baldo G, Wu S, Liu Y, Whyte MP, Giugliani R, Elliott DM, Haskins ME, Ponder KP. Pathogenesis of lumbar spine disease in mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 153-160.
15. Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tylki-Szymańska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidosis type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 1813-1823.
16. Walter-Nicolet E, Rakza T, Storme L, Vaillant C, Magneant E, Cremer R, Thumerelle C, Dobbelaere D. A new case of mucopolysaccharidosis VII presenting as non immune hydrops fetalis. *Europ J Pediatr.* 2003; 162: 520-521.
17. Venkat-Raman N, Sebire NJ, Murphy KW. Recurrent fetal hydrops due to mucopolysaccharidosis type VII. *Fetal Diagn Ther* 2006 ;21: 250-254.
18. Huang YL, Li SY, Zhao XY, Liu HS, Ou XB, Liu L. Mucopolysaccharidosis VII: report of a case and review of the literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2011; 49: 455-458.
19. Stangenberg M, Lingman G, Roberts G, Ozand P. Mucopolysaccharidosis VII as cause of fetal hydrops in early pregnancy. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 142-144.
20. de Kremer RD, Givogri I, Argarana CE, Hliba E, Conci R, Boldini CD, Capra AP. Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a chronic variant with an oligosymptomatic severe skeletal dysplasia. *Am J Med Genet.* 1992; 44: 145-152.
21. van Dorpe J, Moerman P, Pecceu A, van den Steen P, Fryns JP. Non-immune hydrops fetalis caused by beta-glucuronidase deficiency (mucopolysaccharidosis VII): study of a family with 3 affected siblings. *Genet Counsel.* 1996; 7: 105-112.
22. Comunicación personal del W.S. Sly.
23. Gillett PM, Schreiber RA, Jevon GP, Israel DM, Warshawski T, Vallance H, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) presenting as neonatal cholestasis with hepatosplenomegaly. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 216-620.
24. Gitzelmann R, Wiesmann UN, Spycher MA, Herschkowitz N, Giedion A. Unusually mild course of beta-glucuronidase deficiency in two brothers (mucopolysaccharidosis VII). *Helv. Paediat Acta* 1978; 33: 413-428.

25. Sewell AC, Gehler J, Mittermaier G, Meyer E. Mucopolysaccharidosis type VII (beta-glucuronidase deficiency): a report of a new case and a survey of those in the literature. *Clin Genet.* 1982; 21: 366-373.
26. Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL, Mullins CE. Variation in the phenotype expression of beta-glucuronidase deficiency. *J Pediat.* 1975; 86: 388-394.
27. Pfeiffer RA, Kresse H, Baumer N, Sattinger E. Beta-glucuronidase deficiency in a girl with unusual clinical features. *Europ J Pediat.* 1977; 126: 155-161.
28. Storch S, Wittenstein B, Islam R, Ullrich K, Sly WS, Braulke T. Mutational analysis in longest known survivor of mucopolysaccharidosis type VII. *Hum Genet.* 2003; 112: 190-194.
29. Andrade F, Prieto JA, Elorz J, Martín S, Sanjurjo P, Aldámiz-Echevarría L. Stability of urinary glycosaminoglycans in patients with mucopolysaccharidoses. *Clin Chim Acta* 2008; 388: 73-77.
30. Oguma T, Tomatsu S, Montano AM, Okazaki O. Analytical method for the determination of disaccharides derived from keratan, heparan, and dermatan sulfates in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography/turbo ionspray ionization tandem mass spectrometry. *Anal Biochem* 2007; 368: 79-86.
31. Tomatsu S, Montaña AM, Oguma T, Dung VC, Oikawa H, de Carvalho TG, Gutiérrez ML, Yamaguchi S, Suzuki Y, Fukushi M, Sakura N, Barrera L, Kida K, Kubota M, Orii T. Dermatan sulfate and heparan sulfate as a biomarker for mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: 141-150.
32. Zaia J. On-line separations combined with MS for analysis of glycosaminoglycans. *Mass Spectrom Rev* 2009; 28: 254-272.
33. Lissens W, Dedobbeleer G, Foulon W, De Catte L, Charels K, Goossens A, Liebaers I. Beta-glucuronidase deficiency as a cause of prenatally diagnosed non-immune hydrops fetalis. *Prenatal Diag.* 1991; 11: 405-410.
34. Kagie MJ, Kleijer WJ, Huijman JGM, Maaswinkel-Mooy P, Kanhai HHH. Beta-glucuronidase deficiency as a cause of fetal hydrops. *Am J Med Genet.* 1992; 42: 693-695.
35. van Eindhoven HWF, ter Brugge HG, van Essen AJ, Kleijer WJ. Beta-glucuronidase deficiency as cause of recurrent hydrops fetalis: the first early prenatal diagnosis by chorionic villus sampling. *Prenatal Diag.* 1998; 18: 959-962.
36. Kumar M1, Nasrallah IM, Kim S, Ittyerah R, Pickup S, Li J, Parente MK, Wolfe JH, Poptani H. High-resolution magnetic resonance microscopy and diffusion tensor imaging to assess brain structural abnormalities in the murine mucopolysaccharidosis VII model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014; 73: 39-49.
37. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011; 50 Suppl 5: 49-59.
38. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, Kojima S, Matsuyama T, Sly WS, Kondo N, Orii T. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 629-634.
39. Coulson-Thomas VJ, Caterson B, Kao WW. Transplantation of human umbilical mesenchymal stem cells cures the corneal defects of mucopolysaccharidosis VII mice. *Stem Cells* 2013; 31: 2116-2126.
40. Huynh HT, Grubb JH, Vogler C, Sly WS. Biochemical evidence for superior correction of neuronal storage by chemically modified enzyme in murine mucopolysaccharidosis VII. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 17022-17027.
41. Rowan DJ, Tomatsu S, Grubb JH, Haupt B, Montaña AM, Oikawa H, Sosa AC, Chen A, Sly WS. Long circulating enzyme replacement therapy rescues bone pathology in mucopolysaccharidosis VII murine model. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 161-172.
42. Sly WS, Vogler C. Brain-directed gene therapy for lysosomal storage disease: going well beyond the blood-brain barrier. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 5760-5762.

43. Fox JE, Kakkis ED, Sly WS. Recombinant human beta-glucuronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VII: report of the first patient treated. *Mol Genet Metab* (Lysosomal Disease Network's 10th Annual WORLD Symposium 2014, San Diego) in press, 2014.
44. <http://clinicaltrials.gov>
45. Cubizolle A, Serratrice N, Skander N, Colle MA, Ibanes S, Gennetier A, Bayo-Puxan N, Mazouni K, Mennechet F, Joussemet B, Cheral Y, Lajat Y, Vite C, Bernex F, Kalatzis V, Haskins ME, Kremer EJ. Corrective GUSB Transfer to the Canine Mucopolysaccharidosis VII Brain. *Mol Ther* 2014; 22: 762-773.
46. Ariza L, Giménez-Llort L, Cubizolle A, Pagès G, García-Lareu B, Serratrice N, Cots D, Thwaite R, Chillón M, Kremer EJ, Bosch A. Central nervous system delivery of helper-dependent canine adenovirus corrects neuropathology and behavior in mucopolysaccharidosis type VII mice. *Hum Gene Ther* 2014; 25: 199-211.
47. Gurda B, Wang P, Bell P, Bagel J, Sikora T, O'Donnell P, Zhu Y, Ruane T, Calcedo R, Yu H, Casal M, Vite C, Ponder K, Wilson J, Haskins M. Gene therapy for mucopolysaccharidosis VII: evaluation of intrathecal rAAV vectors in the canine model. *Mol Genet Metab* (Lysosomal Disease Network's 10th Annual WORLD Symposium 2014, San Diego) in press, 2014.
48. Serratrice N, Cubizolle A, Ibanes S, Mestre-Francés N, Bayo-Puxan N, Creyssels S, Gennetier A, Bernex F, Verdier JM, Haskins ME, Couderc G, Malecaze F, Kalatzis V, Kremer EJ. Corrective GUSB transfer to the canine mucopolysaccharidosis VII cornea using a helper-dependent canine adenovirus vector. *J Control Release* 2014; 181: 22-31.
49. Xing EM, Knox VW, O'Donnell PA, Sikura T, Liu Y, Wu S, Casal ML, Haskins ME, Ponder KP. The effect of neonatal gene therapy on skeletal manifestations in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab*. 2013; 109: 183-193.
50. Bigg PW, Sleeper MM, O'Donnell PA, Liu Y, Wu S, Casal ML, Haskins ME, Ponder KP. The effect of neonatal gene therapy with a gamma retroviral vector on cardiac valve disease in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 311-318.
51. Bigg PW, Baldo G, Sleeper MM, O'Donnell PA, Bai H, Rokkam VR, Liu Y, Wu S, Giugliani R, Casal ML, Haskins ME, Ponder KP. Pathogenesis of mitral valve disease in mucopolysaccharidosis VII dogs. *Mol Genet Metab*. 2013; 110: 319-328.
52. Arfi A, Richard M, Gandolphe C, Scherman D. Storage correction in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses types IIIA and VII after treatment with genistein and other isoflavones. *J Inher Metab Dis*. 2010; 33: 61-67.

Conclusiones

Pablo Sanjurjo

Hospital de Cruces, Baracaldo.

Coordinador

Se presenta una obra que ofrece por primera vez en la literatura científica especializada en estas enfermedades una visión conjunta de todas ellas, lo que supone una herramienta de mucha utilidad tanto para pediatras, médicos generales e incluso expertos en la materia.

A continuación se resumen las conclusiones de los autores de cada uno de los capítulos.

GENERALES

- Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades hereditarias, multi-sistémicas y progresivas debidas al depósito de glicosaminoglicanos (GAG) en los diferentes tejidos.
- Existen diversos tipos de MPS en función del defecto enzimático y el material que se acumula, y se corresponden con diferentes formas de presentación clínica. La MPS III es fundamentalmente una enfermedad neurodegenerativa y la MPS IV una enfermedad ósea. Los demás grupos (MPS I, MPS II, MPS VI y MPS VII) presentan un fenotipo característico, hepatosplenomegalia, afectación vis-

ceral, afectación sensorial y grados variables de afectación neurológica.

- El diagnóstico precoz es imprescindible para iniciar el tratamiento lo antes posible y así mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que lo más importante es el seguimiento multidisciplinar y el tratamiento de todas las complicaciones, en estos momentos existe la posibilidad de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para las MPS I, II, IV y VI, y trasplante de médula para la MPS I (menores de 2,5 años) y MPS VII. Están en fase de ensayo las terapias intratecales para MPS I, II y IIIA. La terapia génica probablemente estará disponible en los próximos años.

MPS I

- Ante una historia o unos hallazgos clínicos que sugieran una mucopolisacaridosis tipo I, debe derivarse al paciente a un centro especializado en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad porque un inicio precoz del tratamiento puede mejorar claramente su pronóstico.

- Son signos precoces de presentación de MPS I la presencia de una jiba en la espalda, alteraciones faciales y rigideces articulares.
- Los siguientes signos también deben ser tenidos en cuenta para sospechar precozmente una MPS I: hernias inguinales o umbilicales grandes o recurrentes, hepatoesplenomegalia, signos de regresión neurológica, alteraciones esqueléticas en niños pequeños.
- El análisis de los GAG en orina es la primera prueba diagnóstica de MPS I. A continuación, debe medirse la actividad α -L-iduronidasa en sangre. El diagnóstico de confirmación de MPS I debe realizarse mediante un estudio de la actividad enzimática en leucocitos y estudio mutacional del gen de la α -L-iduronidasa
- La utilización conjunta del TES con el trasplante de células madre hematopoyéticas puede mejorar la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, especialmente en los menores de 2 años sin afectación neurológica importante.
- El tratamiento enzimático sustitutivo con laronidasa es eficaz en la mejoría o estabilización de la hepatosplenomegalia, y la función miocárdica y respiratoria

MPS II

- La MPS II es una enfermedad multisistémica y progresiva que asocia un amplio espectro de manifestaciones clínicas como consecuencia del depósito GAG en diferentes órganos.
- Actualmente se dispone de TES con

I2S recombinante (idursulfasa) que mejora el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Por ello, es muy importante que el médico de familia, que representa el primer nivel de asistencia sanitaria, se familiarice con la enfermedad, favoreciendo su detección precoz, en caso de haber pasado desapercibido en la infancia o presentar un fenotipo leve, realizando su derivación a los especialistas expertos y participando en su manejo adecuado a partir del correcto seguimiento y tratamiento de los afectados.

MPS III

- La enfermedad de Sanfilippo es una enfermedad que afecta de forma prioritaria al sistema nervioso central y, por tanto, es una enfermedad a la que, además de las dificultades contempladas en las otras MPS, se añade la dificultad de la disponibilidad de terapias a este nivel.
- En los últimos años han aparecido nuevas técnicas de abordaje a niveles enzimático y genético que nos hacen ser esperanzadores y mostrar ilusión ante los futuros progresos en la enfermedad.

MPS IV

- La enfermedad de Morquio combina una importante alteración esquelética-articular con inteligencia normal. Pero no se debe olvidar que es una enfermedad multisistémica en la que las manifestaciones extrasqueléticas (afectaciones ocular, auditiva, cardíaca, respiratoria, dental-digestivas)

condicionan en gran manera el cuadro clínico.

- Su diagnóstico no es difícil, pero en esta MPS los GAG en orina pueden dar un resultado normal y debemos continuar, si hay sospecha clínica, con los estudios de confirmación para su diagnóstico.
- En el aspecto terapéutico, en la MPS IV tipo A, además del tratamiento sintomático o rehabilitador, se dispone o dispondrá en muy corto espacio de tiempo en algunos centros de la posibilidad de TES, recientemente aprobado por las autoridades sanitarias de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

MPS VI

- La MPS VI es una enfermedad crónica, progresiva, heterogénea, en algunos casos invalidante.
- El carácter progresivo de esta enfermedad exige una evaluación continuada de su situación clínica, incluyendo principalmente visión, audición, movilidad articular, función

cardiopulmonar y valoración osteoarticular y neurológica. El seguimiento de estos niños implica, por tanto, a un equipo multidisciplinario que evalúe la progresión de los síntomas y el tratamiento más adecuado en cada caso.

- El TES y una optimización del tratamiento sintomático pueden mejorar la calidad de vida de muchos de estos pacientes

MPS VII

- La MPS VII es una enfermedad lisosomal de carácter progresivo, crónico, multisistémico y heterogéneo. El seguimiento de estos pacientes precisa de un equipo multidisciplinario que evalúe la progresión de los signos y síntomas, y que optimice el tratamiento.
- Aunque en la actualidad no existe ningún tratamiento específico, estudios preliminares indican que la terapia génica y el TES pueden suponer una gran mejoría en la sintomatología de estos pacientes.