

Artículo especial

MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I (MPS I). ASPECTOS MULTIDISCIPLINARIOS Y GUÍAS CLINICAS

Imelda Martínez Núñez¹, Zoilo Morel², Gina Montiel³, Indianara Vermuth⁴, Amalio Benítez⁵, Soledad Álvarez⁶, Graciela González⁷, Alicia Alcaraz⁸, Sonia Sánchez⁹, Luis Montaner⁹, Federico Rivarola¹⁰, Franck Smith¹⁰, Marco Casartelli¹¹, Patricia Arredondo¹¹, Claudia Insfrán¹², Ángeles Martínez¹², Pedro Babak¹³, Rosa Ayala¹⁴, Daniel Sánchez Di Martino¹⁴, Mabel Zacur¹⁵, Romina Sirtori¹⁶.

En nombre del Grupo de Estudio y Manejo de Mucopolisacaridosis – Paraguay

¹ Profesora de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, especialista en Medicina Interna y en Hematología

² Servicio de Reumatología, Hospital Central del IPS, Cátedra de Pediatría, FCM-UNA, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

³ Servicio de Clínica Médica, Hospital Nacional de Itagua, Paraguay

⁴ Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Ciudad del Este, Paraguay

⁵ Departamento de Cardiología Pediátrica, FCM-UNA, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

⁶ Departamento de Cardiología, Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Nú", MSPyB, Paraguay

⁷ Servicio de Cardiología, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

⁸ Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

⁹ Cátedra de Neumología, FCM-UNA, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

¹⁰ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

¹¹ Departamento de Neurología, Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Nú", MSPyB, Paraguay

¹² Servicio de Clínica Médica, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

¹³ Servicio de Reumatología, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

¹⁴ Cátedra de Oftalmología, FCM-UNA, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

¹⁵ Unidad de Gastroenterología, Cátedra de Pediatría, FCM-UNA, Hospital de Clínicas, Asunción, Paraguay

¹⁶ Servicio de Imágenes de Resonancia Magnética, Hospital Central, IPS, Asunción, Paraguay

RESUMEN

Fecha de envío

15/03/17

Fecha de aprobación

10/04/17

Palabras claves

Mucopolisacaridosis tipo I, terapia de reemplazo enzimático, multidisciplinario

La existencia de una terapia de reemplazo enzimático específica para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I ha modificado el curso natural de la enfermedad. Dada la naturaleza progresiva y el compromiso multisistémico, es muy importante el trabajo coordinado interdisciplinario, de manera a dar cobertura integral y optimizar resultados de todas las intervenciones hechas en los pacientes. El contenido de esta guía trata sobre conocimientos actuales de las Mucopolisacaridosis (MPS) en general, para luego adentrarse más específicamente en la temática propia de la MPS I, con la contribución de los estudiosos de cada área, y procedentes de diferentes Instituciones del país. Se encontrarán además recomendaciones basadas en evidencias científicas publicadas en la literatura.

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I (MPS I). MULTIDISCIPLINARY ASPECTS AND CLINICAL GUIDELINES

ABSTRACT

Keywords

Mucopolysaccharidosis type I, enzymatic replacement therapy, multidisciplinary

Autor para correspondencia

Correo electrónico: imeldanum@gmail.com (I. Martínez Núñez)

The existence of a specific enzyme replacement therapy for the treatment of Mucopolysaccharidosis type I has modified the natural course of the disease. Given the progressive nature and multisystem commitment, it is very important to coordinate interdisciplinary work, so as to provide comprehensive coverage and optimize results of all interventions made in patients. The content of this guide deals with current knowledge of Mucopolysaccharidosis (MPS) in general, and then more specifically in the subject matter of MPS I, with the contribution of specialists from each area, and from different institutions in the country. We will also find recommendations based on scientific evidence published in literatura.

PRÓLOGO

Palabras de la Dra. Imelda Martínez Núñez, Grupo de Estudio y Manejo de Mucopolisacaridosis – Paraguay.

Este trabajo sobre aspectos multidisciplinarios de la Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) y las Guías Clínicas para el manejo de la misma, es decir, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la MPS I, es fruto del estudio y del compartir experiencias de un grupo de especialistas de diferentes áreas de la medicina, para ofrecerlo a la comunidad nacional de médicos, en una apretada síntesis. Los autores han hecho una búsqueda bibliográfica en varias bases de datos y han tomado la bibliografía más representativa.

El contenido versará sobre conocimientos actuales de las Mucopolisacaridosis (MPS) en general, para luego adentrarse más específicamente en la temática propia de la MPS I, con la contribución de los estudiosos de cada área, y procedentes de diferentes Instituciones, las cuales figuran en las referencias de cada autor. Así, por Medicina Interna están las Dras. Claudia Insfrán, Ángeles Martínez y Gina Montiel; por Pediatría está la Dra. Indianara Vermuth; por Neumología, los Dres. Alicia Alcaraz, Sonia Sánchez y Luis Montaner; por Cardiología están los Dres. Amalio Benítez, Graciela González, y Soledad Álvarez; por Neurología, los Dres. Marco Casartelli, Patricia Arredondo; por Oftalmología, los Dres. Rosa Ayala y Daniel Sánchez Di Martino; por Otorrinolaringología están los Dres. Federico Rivarola y Frank Smith; por Reumatología, los Dres. Zoilo Morel y Pedro Babak. Por Imágenes, la Dra. Romina Sirtori; por Hematología, la Dra. Isabel Mattio y la Dra. Angélica Samudio; en el área de Gastroenterología, la Dra. Mabel Zacur.

Luego de las contribuciones de cada médico, que trata el tema desde su visión de especialista, está la Ficha Clínica que es la Ficha que podrá ser utilizada por cualquier médico que se contacta por primera vez con el paciente, y tiene sospecha de una Mucopolisacaridosis de tipo I.

Esperamos que este trabajo hecho con tanto entusiasmo, llegue a todos los médicos, y sirva para que los diagnósticos sean precoces y no tengamos que lamentar secuelas penosas e irreversibles, y que causan tanto dolor a cada familia de los pacientes, con mayor erogación económica a las arcas del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, seguros médicos y en general a toda la población.

Esta es una compilación que la hago como coordinadora. Son los colegas especialistas los que han llevado el mayor peso del trabajo que se presenta. En nombre de todos los miembros de este equipo de trabajo y en el mío propio, agradezco a los que nos han acompañado y patrocinado.

1. ASPECTOS GENERALES DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS.

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias, y pertenecen a las llamadas enfermedades lisosomales o de depósito, o de almacenamiento. Son patologías genéticas que presentan defectos en enzimas dentro del lisosoma, que son necesarias para catabolizar a los glicosaminoglicanos (GAG). Si no se catabolizan estos GAG, que son macromoléculas, ellos se almacenan en órganos y tejidos, causando la disfunción de los mismos^{1,2}.

Tabla 1 Clasificación de las MPS, con el gen en el que se encuentra el defecto, la enzima deficitaria y los GAGs que se excretan⁴.

Tipo	Nombre	Gen	Defecto	Acumulo
MPS I MPS I atenuada	Hurler Scheie	IDUA IDUA	α LIduronidasa α LIduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS II	Hunter	IDS(Cr.X)	IduronoSulfatasa	
MPS III	Sanfilipo A B C D	SGSH NAGLU HGSNAT GNS	Heparán N sulfatasa Nacetil glucosaminidasa α glucosaminidotransferasa N acetilglucosamina 6 sulfatasa	Heparán sulfato
MPS IV	Morquio A B	GALNS GLBI	Galatosamina 6 sulfatasa Galactosidasa B	Queratán sulfato
MPS VI	Maroteaux-Lamy	ARSB	Aritilsulfatasa B	Dermatán sulfato
MPS VII	Sly	GUSB	Glucuronidasa B	Dermatán sulfato Heparán sulfato

El daño producido en las células en las que se depositan los GAGs es progresivo e irreversible. La herencia es autosómica recesiva, salvo la MPS II o enfermedad de Hunter, en la que el defecto está en relación al cromosoma X.

La incidencia global estimada es de 1/22.500, dependiendo de la serie de estudios. Existen 6 tipos de MPS. Algunas de ellas tienen subtipos. Se diferencian por la clase de enzima deficitaria y por los tipos de GAGs eliminados en la orina, además de las diferencias en el fenotipo clínico³.

Se han encontrado 11 enzimas que son deficitarias en las MPS, dando origen a los 6 tipos que se conocen actualmente (Tabla 1). Los principales GAGs que se degradan en los lisosomas son: dermatán, heparán y queratán sulfato. Según cuál sea el GAG que se acumula se hará el diagnóstico diferencial de uno u otro tipo de MPS⁴.

Para el diagnóstico diferencial de cada tipo de MPS es necesario el dosaje de la actividad enzimática, el patrón de excreción urinaria de los GAGs y en algunos casos, el estudio genético^{1,4-5}.

Los pacientes generalmente presentan una apariencia normal al nacimiento. Los signos y síntomas se presentan en etapas tempranas de la infancia, incluyendo compromiso esquelético, articular, cardíaco, de vía aérea superior e inferior, deterioro de la audición y la visión. Ciertos aspectos clínicos son más frecuentes

en subtipos diferentes (Tabla 2). Las MPS tipo I, tipo II y TIPO VII en las formas severas presentan deterioro mental progresivo. La MPS tipo III es una enfermedad neurodegenerativa y la MPS VI es una enfermedad ósea^{2,6}.

Siendo la MPS una enfermedad poco frecuente, a veces pasa desapercibida, o los síntomas se confunden con los de otras enfermedades más frecuentes, lo que retrasa el diagnóstico. Sin embargo, es muy necesario tomar conciencia de la necesidad imperiosa de un diagnóstico precoz, para iniciar el tratamiento lo antes posible y evitar secuelas, muchas veces irreversibles. De este modo se podría ofrecer un mejor pronóstico y así incrementar la calidad de vida de nuestros pacientes³.

Históricamente, el tratamiento paliativo era la única opción para los pacientes con MPS, y en 1980 fue realizado con éxito el primer trasplante de células hematopoyéticas en un paciente portador de MPS tipo I, de un año de edad⁷. En la actualidad esta modalidad de tratamiento se encuentra disponible para los pacientes con fenotipos severos de MPS tipo I, tipo VI y tipo VII.

El tratamiento se basa en la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para las MPS I, II, IV y VI y Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) para las MPS I y VII, antes de los 2,5 años, dependiendo de la clínica del paciente. Existen terapias de ensayo Intratecal para las MPS I, II y IIA (Tabla 3). La terapia génica ofrece muchas esperanzas con el advenimiento de la revolución del ADN³.

Tabla 2 Principales síntomas de las MPS⁴.

	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 repetida	X	X			X	X
Hipertrofia adenoide y amigdalas	X	X			X	X
Sordera	X	X	X		X	X
Opacidad corneana	X	X		X	X	X
Valvulopatía cardíaca	X	X			X	X
Hepatoesplenomegalia	X	X			X	X
Deterioro neurológico	X	X	X			
Síndrome del túnel carpiano	X	X			X	X
Compromiso medular	X	X		X	X	X

Tabla 3 Tratamientos actuales³.

Tipo	TRE EV *	TRE IT #	TCPH §
MPS I	Laronidasa, Aldurazyme [®] , Genzyme	Ensayo Clínico en fase II	Sí, menores de 2,5 años de edad
MPS II	Idursulfatasa, 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	Elosulfatasa α , Vimzim [®] , Biomarín		
MPS VI	Galsulfatasa, Naglasyme [®] , Biomarín		Sí
MPS VII			Sí

* TRE EV: terapia de reemplazo enzimático endovenoso.

TRE IT: terapia de reemplazo enzimático intratecal.

§TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El manejo de los pacientes con MPS debe realizarse con un equipo interdisciplinario, en el que intervengan clínicos, pediatras, neumólogos, neurólogos, hematólogos, imagenólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, reumatólogos, traumatólogos ortopedistas, oftalmólogos, rehabilitadores, gastroenterólogos, psicólogos, trabajadores sociales, la familia y la sociedad.

2. LA CLÍNICA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad del grupo de errores innatos del metabolismo, de carácter autosómico recesivo. Se presenta con depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, lo que conduce a la acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglicanos (GAGs): dermatán y heparán sulfato, en varios órganos y tejidos, generando una serie de signos y síntomas con amplio espectro clínico^{8,9}.

Se reconocen tres formas clínicas de acuerdo a la gravedad de la enfermedad:

- Síndrome de Hurler (grave)
- Síndrome de Hurler-Scheie (moderada)
- Síndrome de Scheie (leve)

Se trata de un espectro de variabilidad fenotípica, que abarca todas las variantes intermedias posibles entre las formas graves y las leves¹⁰.

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada de 1 por 100.000 nacidos vivos. Se

considera que aproximadamente entre el 50 y 80 % de los pacientes cursan con la forma grave de MPS I¹¹.

Formas clínicas

Hurler: forma clínica grave, descrita por Gertrud Hurler, en 1919. A partir de los 2 meses de edad, aparecen los primeros síntomas caracterizadas por infecciones recurrentes del tracto respiratorio y del oído, hernia umbilical e inguinal, facies tosca de instalación generalmente progresiva, macrocefalia, macroglosia, enfermedad obstructiva de la vía aérea, opacidad corneana, retraso del desarrollo, hepatoesplenomegalia, hipoacusia, hidrocefalia, deformidades esqueléticas, baja talla, pelo grotesco, frente prominente, rigidez articular y cardiomiopatía (Figura 1). A fin de iniciar oportunamente un tratamiento efectivo es necesario establecer el diagnóstico antes de los 2 años de edad. La muerte, que en esta forma clínica ocurre en su evolución natural antes de los 10 años, con una media de 6,25 años, es causada por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas^{8,11}.

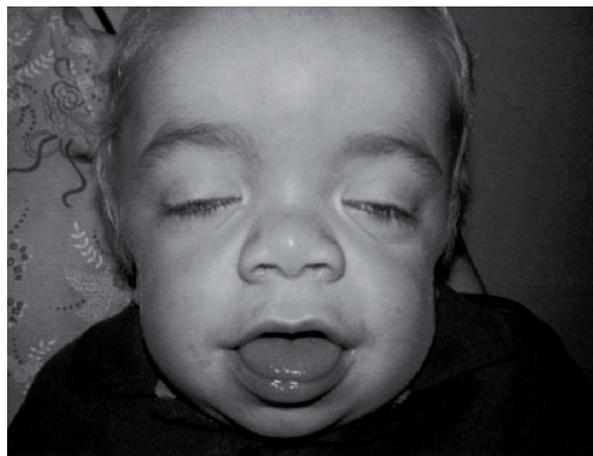


Figura 1 Espesamiento de los rasgos faciales y macroglosia en un paciente de 5 años con Síndrome de Hurler (MPS I)⁶⁹.

Hurler-Scheie: los síntomas iniciales de esta forma moderada se observan entre los 3 y los 8 años de edad, e incluyen: disostosis múltiple, baja talla, opacidad corneana, hipoacusia, enfermedad valvular cardíaca y rigidez articular (Figuras 2 y 3). El cociente intelectual puede ser normal o presentarse un retraso mental leve. La muerte ocurre durante la segunda o tercera década de la vida, por enfermedad respiratoria y complicaciones cardiovasculares^{8,11}.

Scheie: es la forma clínica leve. Los síntomas comienzan luego de los 5 años de edad y se suele diagnosticar entre los 10 y los 20 años. Caracterizada por rigidez articular, enfermedad valvular aórtica, opacidad

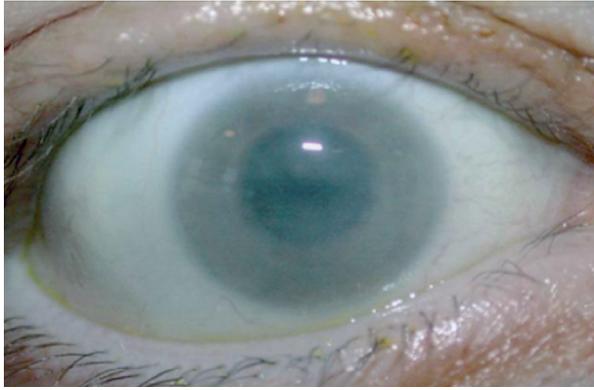


Figura 2 Opacificación corneal moderada en un paciente de 22 años con Síndrome de Hurler / Scheie⁶⁹.



Figura 3 Contractura articular de los dedos en MPS I.⁵⁹

corneana y hepatoesplenomegalia moderada. No existe compromiso neurológico, la inteligencia es normal, presentan estatura normal y la expectativa de vida también puede ser normal. No obstante, algunos casos presentan complicaciones cardíacas en la adultez y compresión de la médula espinal a nivel cervical^{8,11}.

Diagnóstico

La sospecha clínica debería iniciar con la aparición de los primeros síntomas, relacionados con la repetición de infecciones óticas o de las vías aéreas superiores y con hernias; la facies tosca se presenta en forma progresiva.

Posteriormente se puede detectar la presencia de glicosaminoglicanos en orina, con una reacción colo-

rimétrica; si es positiva, una cromatografía en placa delgada permitirá identificar los GAG excretados (heparán y dermatán sulfato) y confirmar la positividad de la primera reacción.

El paso siguiente es la confirmación enzimática en gotas de sangre en papel de filtro, buscando deficiencia o ausencia de la actividad de la enzima alfa-L-iduronidasa en leucocitos purificados o cultivo de fibroblastos¹². Este método posibilita el envío de muestras a distancia, el diagnóstico retrospectivo y el tamizaje poblacional. No obstante, ante un resultado anormal en gotas de sangre se debe recurrir a la confirmación diagnóstica por métodos clásicos.

Genética

Existe un elevado número de mutaciones diferentes que se encuentran en los pacientes con MPS I. La Base de Datos de Mutaciones en Humanos (Human Gene Mutation Database [HGMD]) recoge 110 mutaciones en la α -L-iduronidasa asociadas a la MPS I¹³. Los alelos encontrados varían según la población; por ejemplo, en los pacientes caucásicos los alelos p.W402X y p.Q70X aparecen en más del 50 % de los pacientes y son raros en los pacientes asiáticos. En general, los pacientes que tienen dos alelos que ocasionan un codón de parada (tipo nonsense) presentan un fenotipo grave de MPS I, y los pacientes 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 a una mutación nula (tipo null) suelen presentar un fenotipo atenuado. Además, se han descrito múltiples polimorfismos en el gen IDUA que parecen influir sobre el fenotipo clínico en presencia de un alelo patológico^{14,15}.

Estudios moleculares

- Confirmación del diagnóstico

La secuenciación completa del gen permite detectar más del 95 % de las mutaciones y su realización se aconseja cuando no han sido detectadas las mutaciones más frecuentes para la población en estudio.

- Estudio de portadores

Los padres de un niño afectado son portadores obligados (heterocigotos) de la enfermedad. En los hermanos sanos de un individuo afectado, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es de 2/3. El dosaje de L-iduronidasa no es útil para detectar a los heterocigotos. Su diagnóstico solo es posible cuando se han diagnosticado las dos mutaciones en el paciente o mediante estudio de ligamiento.

- Diagnóstico prenatal

Se realiza mediante el dosaje de L-iduronidasa en células del líquido amniótico o en biopsia de vellosidades coriónicas. En caso de fracaso del cultivo celular, la enzima puede medirse en sangre del cordón umbilical a partir de las 18 semanas de gestación. No debe basarse en el dosaje de GAG en líquido amniótico ni en el examen de microscopía electrónica de las células sin cultivar del líquido amniótico. Cuando las mutaciones del gen son conocidas, este estudio le confiere mayor certeza al diagnóstico.

- Correlación genotipo-fenotipo

La cantidad de L-iduronidasa del paciente, en general no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. De las más de 90 mutaciones halladas, muchas han sido identificadas en un paciente aislado y no son útiles para poder predecir un fenotipo.

Alrededor del 70 % de las mutaciones serían recurrentes y podrían ser útiles a los fines de establecer una correlación genotipo-fenotipo. El poder establecer una mejor asociación para que la identificación de una mutación permita predecir la gravedad de la enfermedad, y que ello sea de utilidad clínica, exige una mayor cantidad de protocolos de investigación.

En general puede decirse que el hallazgo de dos mutaciones graves (entendiendo por tales las que producen la ausencia enzimática en el paciente), como W402X y Q70X, siempre van a conferir un fenotipo grave. Las mutaciones 474-2A>G, p.Pro533Arg, p.Ala75Thr y Leur218Ppro estarían también asociadas a fenotipos graves. Dos alelos, 678-7A>G y p.Arg89Gln, conferirían un fenotipo más leve y serían responsables del 31 % de las mutaciones en los fenotipos menos graves de la enfermedad. Sin embargo, esta correlación debe ser realizada con cautela debido a que la misma mutación puede producir un fenotipo diferente cuando, en diferentes combinaciones con otros alelos, se dan: polimorfismos atenuantes (polimorfismo: variantes del gen que no producen enfermedad), otras variantes en la secuencia del gen y efectos del ambiente.

- Asesoramiento genético

Debe llevarse a cabo por expertos que conozcan a fondo la naturaleza de la enfermedad, sus variantes clínicas, posibilidades terapéuticas y riesgos de recurrencia.

Debido a que la MPS I es una enfermedad autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia para futuros hermanos de un niño afectado es del 25 %. Se deben explicar a los padres sus posibilidades reproductivas e incluir la posibilidad de diagnóstico prenatal, para

poder actuar lo más precozmente posible y así evitar secuelas, a veces irreversibles.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades por acumulación lisosómica son muy variables, generalmente de carácter progresivo y multiorgánico, con un rango amplio de afectación de órganos (Tabla 4)^{16,17}.

Tabla 4 Manifestaciones clínicas de la Mucopolisacaridosis tipo 1.

Sistema nervioso <ul style="list-style-type: none"> • Retraso psicomotor • Deterioro cognitivo progresivo • Hidrocefalia • Síndrome del túnel carpiano • Compresión medular 	Sistema esquelético <ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Disostosis múltiple • Macrocefalia • Contracturas articulares • Deformidad de la columna • Manos en garra 	Afectación otorrinolaringológica <ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia • Otitis recurrente • Rinorrea persistente • Macroglosia • Apnea obstructiva del sueño • Respiración ruidosa
Afectación oftalmológica <ul style="list-style-type: none"> • Opacidad corneal • Degeneración retiniana • Glaucoma • Compresión del nervio óptico 	Sistema respiratorio <ul style="list-style-type: none"> • Obstrucción de las vías respiratorias superiores • Disminución de la capacidad vital • Déficit ventilatorio restrictivo 	Sistema cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad valvular • Miocardiopatía hipertrófica • Enfermedad de las arterias coronarias • Arritmia
Sistema gastrointestinal <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoesplenomegalia • Hernias umbilical e inguinales 	Piel y tejido subcutáneo <ul style="list-style-type: none"> • Facies tosca • Engrosamiento de la piel • Cabello grueso 	

3. CARDIOLOGIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

Cuando la MPS afecta al corazón, las manifestaciones clínicas pueden variar produciendo cansancio a los esfuerzos, dolores anginosos, palpitaciones con o sin sincopes, etc. La sintomatología depende del sitio afectado, que pueden ser las válvulas, el músculo cardíaco, las coronarias o el sistema de conducción.

COMPLICACIONES CARDIOLÓGICAS.

El compromiso cardiológico ha sido descrito en todos los tipos de MPS, siendo de aparición temprana y con características progresivas. Principalmente los tipos MPS I, II y VI.

Las complicaciones cardiológicas más frecuentes son debidas a afecciones de las válvulas por engrosamiento y disfunción de las mismas. Especialmente las situadas en las cámaras izquierdas (Mitral y Aórtica).

Otras complicaciones descritas son:

- Hipertrofia miocárdica.
- Trastornos de la conducción produciendo diversos tipos de arritmias.
- Insuficiencia coronaria por engrosamiento de los vasos coronarios.
- Otras vasculopatías^{18,21}.

El compromiso cardiológico suele aparecer en forma silenciosa y a menudo pasa desapercibido, siendo la principal causa de mortalidad en edad temprana²².

Al examen clínico, los pacientes suelen presentar muy pocas manifestaciones que pudieran orientar hacia un problema cardíaco específico. La ausencia de soplos en el área cardíaca no excluye la presencia de una enfermedad cardiológica. También el electrocardiograma puede dar resultados dentro de límites normales. La Ecocardiografía es el método diagnóstico de excelencia²³.

Con estudios recientes llevados a cabo en el hospital Erasmus de Rotterdam – Holanda, se han evaluado los efectos del tratamiento enzimático sobre las enfermedades cardíacas en 24 pacientes de 1 a 18 años con MPS I, II o VI²⁴. Los estudios realizados fueron electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma desde el inicio del tratamiento hasta 6 años después. Inicialmente, 66 % de los pacientes presentaban datos de anomalías cardíacas geométricas. El índice de masa ventricular izquierda (LVMI) estaba aumentado en la mitad de ellos, principalmente debido a hipertrofia miocárdica concéntrica. En general todos los pacientes presentaron anomalías valvulares. El ECG no mostró anomalías claras del ritmo ni de la conducción, tampoco reflejaron las hipertrofias. Luego del tratamiento, la masa muscular se ha normalizado en 70 % de los pacientes. La insuficiencia valvular sin embargo ha aumentado en 60 % de ellos. El estudio concluye que:

1. Todos los pacientes estudiados con MPS tienen anomalías cardiológicas.
2. Las cardiopatías más severas fueron encontradas en un subgrupo de pacientes jóvenes con MPS VI.
3. La terapia enzimática tiene efecto sobre la masa muscular pero no así sobre la insuficiencia valvular²⁵.

Se podría decir en base a estos resultados que el ECG no es una herramienta confiable para identificar anomalías cardiológicas en pacientes jóvenes con MPS. La hipertrofia miocárdica no es reflejada tal vez porque los GAG tienen muy baja conductancia eléctrica. El estudio de Ecocardiografía sí es mandatorio en estos pacientes.

Aunque los trastornos de conducción no han aparecido en este grupo de pacientes jóvenes, podrían aparecer en pacientes mayores, ya que han sido descritos en ellos. Además, se han documentado complicaciones coronarias fatales en neonatos²⁶. Por esta razón, el ECG debe formar parte de los estudios a ser realizados en el seguimiento de los pacientes.

También es importante acotar que para visualizar bien el engrosamiento de las válvulas, la ecocardiografía bidimensional tiene sus límites y las imágenes son mucho mejores con la ecocardiografía tridimensional.

Una hipótesis de que la terapia enzimática no tendría efecto sobre las válvulas es que los tejidos que la componen no son accesibles a la enzima de reemplazo. Esto podría ser explicado por la ultra estructura de las válvulas. Mientras que la microvasculatura puede estar presente en las válvulas, los miofibroblastos que presentes en ellas adquieren el oxígeno por difusión desde la superficie valvular²⁷. Por esta razón, no es fácil que las grandes partículas de enzima terapéutica puedan alcanzar a todas las células. Mientras otros estudios concuerdan en que los efectos del tratamiento sobre las válvulas son limitados, Scarpa y col. describen un mejoramiento en la enfermedad valvular de un paciente con MPS VI en un grupo de pacientes de Italia²⁸. Como consecuencia el tratamiento terapéutico sobre las válvulas cardíacas sigue siendo un desafío.

EVALUACION CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los principales objetivos de la evaluación clínica y diagnóstico del paciente con sospecha de MPS son:

1. Confirmar el diagnóstico con una técnica correcta.
2. Determinar el grado de compromiso orgánico y la existencia de daños irreversibles.
3. Evaluar la presencia de comorbilidades.
4. Identificar el tratamiento actual o previamente recibido.
5. Evaluar el daño cardiovascular global.
Identificar o descartar posibles daños secundarios.

4. NEUMOLOGIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

El aparato respiratorio puede verse afectado, tanto en vías aéreas superiores como en inferiores, con las diferentes manifestaciones:

- 1- Obstrucción de la vía aérea superior: por hipertrofia de la lengua, adenoides y amígdalas, 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 (SAOS) con el consiguiente riesgo de hipoxemia y trastornos del sueño.

2- Disnea: Los pacientes pueden presentar dificultad respiratoria a consecuencia de su reducida capacidad pulmonar, la hepatosplenomegalia, las deformidades del raquis (cifoscoliosis), el pequeño tamaño del tórax y la menor distensibilidad.

3- Engrosamiento de la mucosa traqueobronquial, con obstrucción bronquial.

4- Infecciones de las vías respiratorias recurrentes.

5- Insuficiencia respiratoria.

6- Hipertensión pulmonar. Cor pulmonale²⁹⁻³².

Múltiples factores afectan el estado respiratorio de las personas con MPS, donde la acumulación de GAG altera la anatomía y fisiología de los tejidos, causando alteración de los mismos, con la consecuente presencia de signos y síntomas. La afección respiratoria es progresiva y puede resultar en temprana morbi-mortalidad en niños, particularmente en presencia de estrés respiratorio. La severidad de las complicaciones respiratorias varía acorde al tipo de MPS.

Es importante mencionar que NO puede manejarse a pacientes con MPS como enfermos "leves", sobre todo para procedimientos, ya que pueden presentarse complicaciones catastróficas³³.

B- Exámenes complementarios

1- Rx de tórax y TACAR (TAC de Alta Resolución) de tórax.

2- Pruebas de función pulmonar: Espirometría, volúmenes pulmonares. El estudio de la función pulmonar pone de manifiesto un patrón de enfermedad pulmonar restrictiva. También puede observarse un patrón obstructivo. No es necesaria la medición de difusión de monóxido de carbono (DLCO) por en contrarse indemne el parénquima pulmonar.

3. Polisomnografía con titulación de CPAP.

4. Gasometría arterial basal.

5. Ecocardiografía : presiones pulmonares.

6. Fibrobroncoscopia: en infecciones recurrentes (bronquiectasias)^{31,32}.

C-Tratamiento Neumológico

Como estas enfermedades pueden cursar con enfermedad pulmonar crónica y obstrucción de la vía aérea alta, se puede requerir adenoidectomía, amigdalectomía, oxigenoterapia nocturna o permanente, CPAP durante el sueño, broncodilatadores, traqueotomía. Fisioterapia respiratoria.

ROL DEL NEUMÓLOGO

El especialista broncopulmonar debe participar desde el momento de la sospecha diagnóstica, dado los problemas que muchos de estos pacientes presentan. Dependiendo del tipo de MPS, existen diversas manifestaciones pulmonares, siendo más precoces en las MPS del tipo I, II y VI; mientras que las tipo III son más tardías y asociadas principalmente con hipersecreción bronquial, defectos en el drenaje mucociliar, trastornos de deglución y aspiraciones pulmonares recurrentes. En las MPS tipo IV, el compromiso esquelético es la regla, pudiendo haber complicaciones de vía aérea debida a compresiones extrínsecas, deformaciones torácicas asociadas xifoescoliosis severa.

En los pacientes que son capaces de cooperar, la evaluación de la función pulmonar debe realizarse periódicamente, al menos cada 6 meses, especialmente en aquellos que inician alguna terapia, ya sea reemplazo enzimático o trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH). La mejoría de la función pulmonar ha sido uno de los pilares fundamentales como respuesta al uso de estas terapias. Debe existir atención frente al eventual desarrollo de síntomas de obstrucción de la vía aérea superior y aparición de apneas obstructivas del sueño, por lo que la necesidad de estudios durante el sueño es fundamental. La indicación de soporte ventilatorio no in-vasivo nocturno ha permitido que algunos niños normalicen sus estudios de oximetría y sueño²⁹⁻³².

D-Seguimiento Neumológico

Por consenso en guías publicadas por parte de neumología, se recomienda realizar cada 6 meses 31:

1- Control clínico.

2- Pruebas de función pulmonar: espirometría, volúmenes pulmonares.

3- Polisomnografía: Índice Apnea/Hipoapnea (IAH).

E- Manejo de la anestesia

Una de las primeras consultas que se debe realizar en estos pacientes es la de anestesia, dado que los pacientes van a ser sometidos a diferentes estudios que

van a precisar sedación, y es importante que el equipo conozca los riesgos que ello conlleva.

Los pacientes con MPS I presentan una gran morbimortalidad peroperatoria asociada a la anestesia. Los problemas derivan fundamentalmente de la dificultad para el control de la vía aérea por alteraciones en su anatomía, ya sea por acumulación de mucopolisacáridos en las partes blandas o por alteraciones esqueléticas que dan lugar a una vía aérea difícil, a complicaciones cardiovasculares, respiratorias y neurológicas relacionadas con la hipoplasia de odontoides, y la subluxación atlo-axoidea.

Toda vez que sea posible, debería utilizarse anestesia local. Los niños con MPS se describen como los "peores problemas de vías aéreas en anestesia pediátrica", siendo esto real también en adultos.

En todos los casos es imperiosa una evaluación preoperatoria exhaustiva, y la monitorización deberá adaptarse a la situación clínica del niño.

No existe un estándar de intubación endotraqueal, pero se recomienda realizar la técnica con el paciente en ventilación espontánea, tener preparados sistemas alternativos para el manejo de la vía respiratoria, realizar la intubación mediante fibrobroncoscopia y vigilar la posición de la cabeza en posición neutra en los casos con malformaciones de la articulación atloaxoidea.

La entubación debe realizarse mediante una técnica segura por el riesgo de colapso de la vía respiratoria³³⁻³⁵.

5. Compromiso otorrinolaringológico en Mucopolisacaridosis Tipo I

En los pacientes con MPS I, el compromiso otorrinolaringológico se produce en gran parte por los depósitos de los GAGs, heparán sulfato y dermatán sulfato a nivel de toda la vía aérea, así como también en el espacio post nasal, trompas de Eustaquio, oído medio, espacio parafaríngeo, lengua, amígdalas y adenoides. El compromiso del oído medio y trompas de Eustaquio conllevan a infecciones a repetición, aumentando el riesgo de hipoacusia de conducción. La hipoacusia neurosensorial, que también se describe en estos pacientes tiene una etiología no clara aún, ya que no se sabe si es debida a una base congénita o por depósitos de GAGs en el oído interno y SNC. La hipoacusia mixta es una manifestación otológica frecuente en estos pacientes^{36,37}.

La obstrucción de la vía aérea es progresiva y su

gravedad se correlaciona con el tiempo de evolución de la enfermedad, en las formas graves se pueden observar pliegues festoneados en los cartílagos aritenoides y arienoepiglóticos causando prolapso en la entrada laríngea y estridor como consecuencia. También puede haber estrechamiento de la luz traqueal por depósitos de GAGs en la pared³⁸⁻³⁹.

Por estos motivos, pacientes con MPS I necesitan evaluaciones periódicas por otorrinolaringólogos especializados en MPS, ya que está demostrado que intervenciones tempranas como la colocación de diábolos y la amigdalectomía mejoran la audición y la obstrucción de la vía aérea respectivamente. En el caso de la hipertrofia de amígdalas, en muchos casos se ha observado que gran parte de obstrucción causada por las amígdalas se deben al aumento del espesor del espacio parafaríngeo y esta condición debe ser tenida en cuenta en las evaluaciones⁴⁰⁻⁴¹.

Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con MPS I:

Evaluaciones audiológicas anuales⁴²⁻⁴⁴.

- Audiometría de tonos puros (PTA). Método gold estándar para la obtención de umbrales auditivos en adultos.
- En pacientes no colaboradores optar por un método electrofisiológico, como los potenciales evocados.
- Impedanciometría, para evaluar si presenta una otitis secretora producto de la obstrucción de la trompa de Eustaquio.

Evaluación de la vía aérea alta^{39,43}.

- Evaluación del índice de apnea-hipopnea y apnea obstructiva del sueño.
- Se recomienda amigdalectomía y adenoidectomía en pacientes con apnea obstructiva del sueño. Cuando el paciente tiene severa restricción de la apertura de la boca este procedimiento no se recomienda.
- Laringoscopia, fibrobroncoscopia: importante para documentar la extensión de los depósitos de GAGs en las vías respiratorias, también sirve para evaluar el lecho amigdalino y el porcentaje de la orofaringe ocupado por las amígdalas en el eje sagital.
- Radiografía de Cavun en niños o en adultos, Tomografía de senos paranasales.

Manejo de la vía aérea en caso de necesidad de anestesia.

La mayoría de los pacientes con MPS I, tanto fenotipos atenuados como fenotipos severos, precisarán intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos que requieren anestesia durante la evolución de su enfermedad, incluso antes del diagnóstico. Las cirugías

más frecuentes reportadas son las relacionadas a miringotomías y procedimientos asociados, reparación de hernias, adenoidectomía, amigdalectomía, síndrome de túnel carpiano, traqueostomía y broncoscopia^{38,45}.

Unos de los factores que hacen que estos pacientes tengan un riesgo anestésico elevado, incluso en intervenciones quirúrgicas menores es la condición anatómica de la vía aérea afectada por: la macroglosia, rigidez de la articulación temporomandibular (ATM), prognatismo, cuello corto y rígido e inestabilidad cervical por hipoplasia de la apófisis odontoides. Otro factor determinante del riesgo anestésico es el grado de afectación cardiovascular que puedan presentar, aumentando así la mortalidad durante el procedimiento y en el postoperatorio⁴⁶.

A continuación una lista de posibles complicaciones que pueden ocurrir durante la anestesia⁴⁷:

- Incapacidad para ventilar o intubar.
- Obstrucción temporal de la vía aérea, pudiendo causar presión negativa (potencialmente obstructiva) y edema pulmonar.
- Obstrucción completa de la vía aérea (más frecuente durante la inducción o la extubación), pudiendo causar hipoxemia severa y paro cardíaco.
- Complicaciones post extubación: estridor, colapso de la vía aérea inferior, infecciones, necesidad de reintubación o traqueostomía.

Recomendaciones para la evaluación y manejo de la vía aérea en caso de necesidad de anestesia.

- Toda intervención que requiera anestesia debe ser realizada en centros de alta complejidad, con médicos con experiencia en vía aérea difícil. Considerar siempre que el potencial beneficio del procedimiento debe superar el riesgo anestésico⁴⁸.
- Evaluación de la estabilidad de la columna cervical: examen neurológico minucioso para descartar signos de compresión medular, RMN de columna cervical en posición neutra y radiografía en flexión y extensión^{12,14}.
- Pruebas de función pulmonar: capacidad vital, capacidad residual funcional y capacidad pulmonar total (frecuentemente disminuida por restricción de la caja torácica)⁴⁹.
- Evaluación de la morfología de la vía aérea: laringoscopia, fibrobroncoscopia, TAC multicorte^{39,49}.

6. Manifestaciones Neurológicas de la MPS 1

La hidrocefalia comunicante es un hallazgo común en las formas severas de MPS I, siendo menos frecuen-

te en las formas atenuadas. Signos como papiledema y vómitos son poco frecuentes, incluso cuando la presión de salida del LCR está muy elevada (>40 cm H₂O). El aumento progresivo de la presión intracraneal puede contribuir al retraso del desarrollo neuromotor y a problemas en la visión en los pacientes con fenotipos severos¹⁰.

Otra complicación que se puede presentar en estos pacientes es la compresión medular espinal a nivel cervical o dorsolumbar, pudiendo ocasionar tetraparesia, paraparesia espástica o hemiparesia, que es causada por el engrosamiento de las meninges infiltradas por GAGs o debida a la deformidad vertebral y subluxaciones⁵⁰⁻⁵².

El síndrome del túnel del carpo es una manifestación frecuente que contribuye a la pérdida de función de las manos, debido a la compresión del nervio mediano dentro del retináculo flexor. Se ha descrito que la mayoría de los pacientes no presentan los signos y síntomas clásicos, incluso cuando el daño es severo, de ahí la importancia de la detección temprana, ya que el tratamiento quirúrgico tiene buenos resultados a largo plazo⁵⁰⁻⁵³.

Recomendaciones⁵⁰⁻⁵³:

- Medición del perímetro cefálico regularmente.
- TAC no contrastada o RMN cerebral para determinar el tamaño de los ventrículos, basal y luego cada 1-2 años para pacientes con fenotipos severos o cuando se constata un crecimiento acelerado del perímetro cefálico.
- Medición de presión del LCR por punción lumbar en caso de sospecha de hidrocefalia comunicante.
- RMN de médula basal y luego cada 2 años, para evaluar el canal medular.
- Realización de pruebas neurofisiológicas para evaluar neuropatía del nervio mediano, incluso en ausencia de signos y síntomas clásicos.

Desarrollo psicomotor.

El desarrollo psicomotor en la MPS I varía según la severidad, se ve más comprometido en las formas graves (Hurler). Estos pacientes, al inicio presentan un desarrollo normal, a los 18 meses de edad aproximadamente se evidencia el retraso psicomotor y a partir de allí se produce una disminución mensurable de la capacidad intelectual (según la clasificación del Índice de Desarrollo Mental de Bayley), generalmente desarrollan solamente habilidades limitadas del lenguaje, probablemente relacionadas con la tríada del retraso del desarrollo, la pérdida auditiva crónica y la lengua aumentada⁵⁴. Los fenotipos intermedios (Hurler-Scheie) tienen un desarrollo psicomotor normal o mínimamente

afectado⁸. En cuanto al comportamiento, se reportan problemas relacionados a la apariencia física, temor y a las alteraciones del sueño, manteniendo una conducta más bien apacible⁵⁵.

Es muy importante diferenciar los fenotipos de la MPS I, en base a criterios clínicos y velocidad de progresión de los síntomas, ya que los pacientes con fenotipo Hurler que mantengan un coeficiente intelectual mayor a 70 se pueden beneficiar del trasplante de células hematopoyéticas porque la TRE no atraviesa la barrera hematoencefálica, generalmente antes de los dos años y medio de vida⁵⁶.

Recomendaciones^{8,50,55}.

- Evaluación cognitiva inicial por profesionales capacitados para definir conducta terapéutica (trasplante de células hematopoyéticas y/o TRE), luego independientemente del tratamiento realizar evaluaciones periódicas anuales.
- Apoyo psicopedagógico temprano a niños con fenotipos severos.
- En pacientes con fenotipos atenuados, se recomiendan pruebas neurocognitivas periódicas de manera a planificar intervenciones para mejorar el desempeño académico.

7. REUMATOLOGIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

En este apartado analizaremos las características OSTEO-ARTICULARES de las MPS I.

Para una mejor comprensión de la severidad y evidencia de las alteraciones en los músculos, huesos y articulaciones, se seguirá el patrón de las tres formas del síndrome, en el siguiente orden: 1- Hurler (severa), 2- Hurler-Scheie (moderada), 3- Scheie (atenuada)^{1,57-59}.

1. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedad de Hurler comienzan en la infancia, entre los 6 meses y 2 años de edad. Suelen resaltar como primera manifestación las contracturas articulares, que se evidencian en restricciones en la movilidad articular, y retracciones. Posteriormente y con exámenes complementarios se determina la presencia de osteopenia, ensanchamiento de los huesos tubulares, hipoplasia del carpo y deformidad en V de la porción distal de cúbito y radio. Los pacientes pueden presentar también alteraciones craneofaciales con agrandamiento de la silla turca, malformaciones dentarias e hidrocefalia⁶⁰. Generalmente mueren antes de los 10 años.

2. La enfermedad de Hurler/Scheie se presenta en-

tre los 2 y los 6 años de edad y tiene una gravedad moderada, a veces sin retraso mental. Generalmente los rasgos faciales tipos se vuelven menos atenuados, predominando las contracturas articulares, y las afecciones óseas similares al cuadro anterior⁶¹.

3. La enfermedad de Scheie es la forma atenuada de la MPS I, y aunque comparte las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Hurler/Scheie, las manifestaciones comienzan habitualmente en la segunda década y los pacientes pueden vivir hasta la edad adulta. Son particularmente difíciles de diagnosticar⁵⁹. Y en ocasiones presentan únicamente manifestaciones musculoesqueléticas, contracturas articulares y síndrome del túnel carpiano. También pueden desarrollar displasia de cadera⁶²⁻⁶³.

Las manifestaciones reumatológicas de los pacientes con MPS I son:

Disostosis múltiple, el síndrome del túnel carpiano y las contracturas articulares. La disostosis múltiple es común a todas las MPS y se caracteriza por la presencia de múltiples alteraciones en el esqueleto axial y periférico. (Figura 4). La presencia de un síndrome del túnel del carpo en la infancia es muy poco frecuente y, en ausencia de un traumatismo previo, debe hacernos pensar en una MPS. Generalmente es asintomático y da lugar a una disminución de la funcionalidad y a la deformidad de la mano^{59,64-65}.

En la columna los pacientes presentan alteración en el desarrollo de la porción anterosuperior de los cuerpos vertebrales con cifosis (típica giba). Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto oval con disminución de la altura. Se observa también subluxación vertebral y cifoescoliosis. Es frecuente la coxa valga con dislocación de la cadera y displasia de la cabeza femoral.

Clavículas, se observa ensanchamiento de la parte anterior de la cortical y la porción medial de la clavícula. Huesos largos, se aprecia expansión diafisaria y metafisaria con retardo en la osificación epifisaria.

En las manos se aprecia osteopenia, hipoplasia del carpo y deformidad de la porción anterior del cúbito y del radio, las falanges proximales y medias son anchas y están acortadas, y las falanges terminales y los huesos del carpo son hipoplásicos. (Figura 5).

En tendones, en ligamentos y en la cápsula articular, el depósito de mucopolisacáridos ocasiona contracturas articulares simétricas en hombros, codos, manos, caderas y rodillas, con dolor articular y limitación funcional progresiva. Los pacientes desarrollan rigidez

articular con contracturas articulares progresivas con dolor. Estas contracturas articulares y la disostosis múltiple, dan lugar a la típica mano en garra de estos pacientes. (Figura 6)

Muscular, es frecuente la atrofia muscular. Especialmente son muy frecuentes la atrofia de la eminencia tenar y la pérdida de fuerza^{17,58-59,66}.

En la serie de Vijay y Wraith⁶⁷, los síntomas de presentación más comunes en la MPS I (H-S) fueron los siguientes: rigidez articular (40 %), opacidad corneal (13 %), síntomas ORL recurrentes (27 %) y hernias umbilicales (27 %). En la serie de Cimaz et al.⁶⁸, de 13 pacientes con MPS I, todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década, si bien hubo un retraso en el diagnóstico de entre 4 y 54 años. El síntoma más habitual fue la rigidez y/o la contractura en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron el síndrome del túnel carpiano, los dedos en gatillo, la cifosis, el genu valgo y la disostosis múltiple. En la serie de Cleary et al.⁶⁰, la cifosis toracolumbar fue el hallazgo de presentación en un 41 % de los pacientes con MPS I H.

Se sugiere descartar una MPS I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros datos de la



Figura 4 Signos radiológicos de disostosis múltiple en MPS. A) Deformidades de vértebras lumbares en forma de gancho y cifoescoliosis; B) engrosamiento de huesos craneales y silla turca agrandada en forma de J; C) huesos de manos cortos y anchos⁶³.



Figura 5 Visión palmar de las manos, mostrando atrofia, mayor en zonas tenar e hipotenar⁶³.

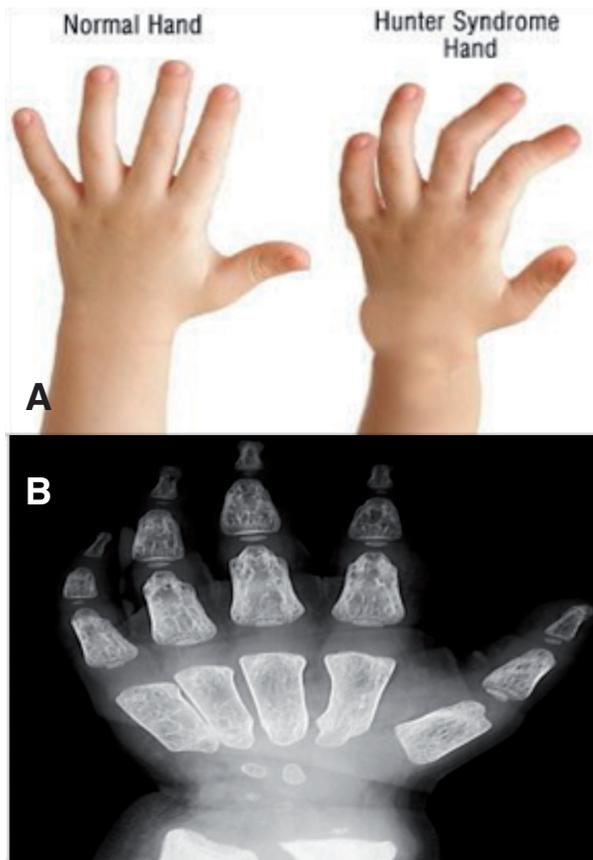


Figura 6 (A) MANO EN GARRA: retracciones articulares. (B) Radiografía de mano: MANO EN GARRA, disostosis, osteopenia, hipoplasia del carpo⁶¹.

enfermedad, y ante la presencia de una giba toracolumbar no filiada en un lactante, más aún si presenta vértebras ovoideas o con amputación anterosuperior en la radiografía lateral de columna.

8. OFTALMOLOGIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

Las alteraciones oculares se observan en todos los tipos de MPS y resultan frecuentemente en una disminución importante de la visión. Los hallazgos más importantes a nivel ocular son la opacidad corneal, la degeneración retiniana y edema de la cabeza del nervio óptico con subsecuente atrofia del mismo⁶⁹.

A nivel de la córnea existe una opacidad progresiva que afecta todo el espesor del estroma corneal y típicamente se describe como vidrio esmerilado y es debida al depósito de GAG. Este depósito se localiza intra y extracelularmente en las estructuras corneales. Inicialmente se presenta como una opacidad punctata fina periférica del estroma anterior corneal, que más tarde progresa y se vuelve difusa, resultando una pérdida de la agudeza visual⁷⁰.

En la MPS 1 Scheie, se encuentran numerosas vacuolas conteniendo material fibrillogranular en las células epiteliales, queratocitos y células endoteliales. La membrana basal epitelial contiene frecuentes rupturas y ondulaciones. La capa de Bowman está muy atenuada. Las fibras de colágeno son irregulares, se encuentran elongadas y espaciadas. La membrana de Descemet impresiona ser normal⁷¹. Estas alteraciones resultan en una reducción de la transparencia corneal y aumento de la dispersión de la luz⁷².

El depósito de los GAG a nivel del estroma corneal causa un progresivo aumento en el espesor corneal central (ECC).

Se puede producir el depósito de GAG a nivel de las estructuras de la cámara anterior y del iris provocando un estrechamiento del ángulo camerular y la acumulación en las células trabeculares produciendo una obstrucción al flujo del humor acuoso y un glaucoma subsecuente⁶⁹. Otra potencial causa de aumento de la presión intraocular es el desarrollo de múltiples quistes iridociliares que se observan en estos pacientes⁷³.

El diagnóstico de glaucoma en estos pacientes es sumamente difícil, dado el aumento del ECC, que produce una hipertensión ocular (HTO) falsa, que puede llevar a confusión al evaluar a los pacientes con MPS, diagnosticándolos erróneamente con glaucoma. Además, la dificultad de evaluar el nervio óptico por la opacidad corneal y la baja de agudeza visual que determina que los campos visuales no sean confiables, hacen aún más difícil este diagnóstico.

Glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) se ha reportado en pacientes con MPS, al igual que casos aislados de glaucoma primario de ángulo estrecho y glaucoma agudo⁷⁴.

Los pacientes con MPS pueden presentar una esclera significativamente engrosada. Se han reportado casos de efusión uveal presumiblemente causada por el engrosamiento escleral que puede obstruir las venas vorticosas⁷⁵.

Las alteraciones del nervio óptico son comunes en pacientes con MPS; se describen frecuentemente el edema del nervio y la subsecuente atrofia. El edema del nervio óptico (papiledema), y la atrofia óptica se pueden presentar secundariamente a un aumento de presión intracraneal⁶⁹, o ser producidas por una compresión del nervio por el depósito de GAG que engrosan la duramadre y esclera. Otra teoría que explicaría la atrofia del nervio óptico es la degeneración de las células ganglionares por el depósito intracelular del

GAG o el aumento de la presión intraocular⁷⁶. En la MPS I Scheie, la lesión del nervio óptico es rara⁷⁷.

La retinopatía pigmentaria generalmente esta enmascarada por la opacidad corneal y tiene un comienzo insidioso. Ciertos grados de retinopatía se pueden observar que ocurren como resultado del depósito de GAG en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y en la matriz interfotorreceptor, esto conduce a una pérdida progresiva de fotorreceptores, con la consiguiente degeneración y disfunción retinal⁶⁹.

En estos pacientes se pueden observar adelgazamiento arteriolar, pigmentación foveal, atrofia del EPR y en forma tardía espículas óseas y palidez del disco óptico⁷⁸.

Errores refractivos son comunes en pacientes con MPS. La mayoría de los pacientes presentan una hipermetropía⁷⁹. Se ha especulado que esto es causado por el depósito de GAG que aumenta la rigidez corneal que altera la curvatura corneana reduciendo el poder refractivo. La hipermetropía también puede ocurrir como resultado del engrosamiento escleral y acortamiento del largo axial⁸⁰.

Tratamientos a nivel ocular en pacientes con MPS

La opacidad corneal, el glaucoma y el deterioro visual concomitante hacen que las evaluaciones oftalmológicas en estos pacientes necesiten ser frecuentes.

Para corregir la opacidad corneal, el trasplante penetrante (PK) es lo recomendado, sin embargo, nuevas técnicas como la queratoplastia lamelar (queratoplastia parcial, reemplazando las partes más externas de la córnea: epitelio, Bowman y estroma) son valiosas en ausencia de alteración retinal. Muchos médicos prefieren la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) en pacientes con MPS por su efectividad y bajos riesgos⁸¹.

Varios estudios señalan un buen resultado en el mantenimiento de la claridad en la córnea donante en un periodo de 5 años, sin embargo, se han descrito pocos casos en donde existe un depósito de GAG en las corneas donantes con la subsecuente opacificación del tejido. Probablemente esto se correlaciona con la severidad de la enfermedad y la extensión de queratocitos y remplazo de las células epiteliales a la córnea donante⁸².

El glaucoma debe ser tratado ya sea con gotas oculares o en casos necesarios cirugía (trabeculectomía con antimetabolitos o implantes valvulares), evaluados los riesgos y tomando en cuenta las dificultades para el

diagnóstico⁸³. Las cirugías son difíciles por la opacidad corneal que no permite una buena visualización y por la alteración del grosor de la córnea y esclera, situaciones a las cuales el cirujano no está acostumbrado.

El beneficio potencial de la visión y la calidad de vida en estos pacientes debe ser sopesado a la hora de decidir un procedimiento quirúrgico, contra las patologías oculares existentes (alteraciones del nervio óptico y retinopatías), los riesgos anestésicos, el cuidado postoperatorio y el riesgo de complicaciones oculares y sistémicas de estos pacientes.

Terapias sistémicas específicas como el Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) y la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE), restablecen el regular catabolismo de los GAG en el cuerpo, con el objetivo de revertir o por lo menos, enlentecer la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente. El TCPH ha obtenido efecto beneficioso en los problemas oculares, pero que no se ha podido sostener ese beneficio a largo plazo. Se ha reportado que puede mejorar la opacidad corneal, pero no eliminarla⁸⁴.

La TRE se prefiere y se recomienda por su efectiva seguridad. Se han observado mejorías en la opacidad corneal y en la agudeza visual de los pacientes pero con resultados controvertidos. No se ha observado mejoras a nivel del nervio óptico ni retina. La enzima utilizada no traspasa la barrera hemato-encefálica ni hemato-ocular; por lo tanto, el beneficio a nivel ocular de esta terapia es bajo⁸³.

9. NUTRICIÓN EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

La MPS I es una enfermedad de manifestaciones multisistémicas muy variables, de curso crónico y progresivo. La afección se caracteriza por un "continuum" de severidad, con grados variables de compromiso de órganos y sistemas. El soporte nutricional adecuado es imprescindible para todos los pacientes en cualquier estadio de su enfermedad, tanto en cuanto a la planificación de una dieta adecuada para cubrir las necesidades calóricas, vitamínicas y minerales, como en lo referente a la forma de entrega de los nutrientes^{32,85}.

No existe un tratamiento dietético específico para la afección, y la evolución de la misma no es influida por restricciones de determinados nutrientes en la dieta, pero la tendencia a infecciones recurrentes (otitis media, sinusitis y amigdalitis), la insuficiencia respiratoria progresiva y la cardiopatía condicionan los requeri-

mientos nutricionales. Por otro lado, el deterioro neurológico, con pérdida de habilidades motoras, las dificultades para la masticación y deglución determinarán la necesidad de ofrecer alimentos triturados en algunos casos e instaurar vías de alimentación artificiales, como la sonda nasogástrica o la gastrostomía, en otros.

Al tiempo de planificar la alimentación deberá tenerse en cuenta además la tendencia al estreñimiento que puede alternarse con episodios de diarrea de causa no aclarada.

Es importante evaluar periódicamente el estado nutricional, la masticación y la función de la deglución, pues hacia el final de la evolución de estas patologías se produce una emaciación progresiva, producto del deterioro cardio-respiratorio y neurológico, y tendencia a la aspiración, que puede conducir a neumonías graves⁸⁶.

10. IMÁGENES EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

La mayor utilidad de los estudios de imágenes se da en el diagnóstico y manejo de las complicaciones musculoesqueléticas de pacientes con MPS. El desarrollo anormal del hueso y cartílago de los pacientes conlleva a una baja estatura, disostosis múltiple y enfermedad articular degenerativa.

Varios factores se hallan involucrados en la fisiopatología de las complicaciones musculoesqueléticas como ser la remodelación ósea, alteración de la matriz endocondral, osificación intramembranosa, con retardo en la osificación epifisaria y osteopenia. El depósito de GAGs en ligamentos, tendones y cápsulas articulares, ocasiona contracturas simétricas de articulaciones de las manos, muñecas, hombros, codos, rodillas, caderas, tobillos y pies. Las alteraciones musculoesqueléticas son responsables de morbilidad significativa en los pacientes, a pesar de no ser causas frecuentes de mortalidad, como lo son las complicaciones cardíacas y las secundarias a la obstrucción de la vía aérea.

La disostosis múltiple es el término utilizado para describir la constelación de hallazgos radiológicos asociados a MPS. Aunque la mayoría de los hallazgos radiológicos independientes, no son exclusivos de la MPS, son característicos y están siempre presentes en mayor o menor grado^{59, 87-89}.

En la radiografía de perfil de cráneo se observa: dolicocefalia, engrosamiento de la bóveda craneal, silla turca en forma de "J", hipoplasia de los cóndilos mandibulares bilateralmente, cavidades glenoideas poco

profundas, pudiendo estos últimos hallazgos ser mejor valorados por estudio dirigido como ser Resonancia Magnética (RM) de la Articulación Temporo-Mandibular (ATM). Pueden además observarse quistes óseos en maxilares por retardo en la erupción dentaria, principalmente de los molares.

En radiografía de columna cervical se observa: hipoplasia de la odontoides, que puede ocasionar inestabilidad atlanto-axoidea observada en radiografía dinámica. La dorsiflexión puede estar limitada por contracturas, lo que conlleva a rectificación de la lordosis. Los cuerpos vertebrales suelen ser pequeños aunque de morfología normal.

En radiografía de columna dorso-lumbar se observa: cifosis toracolumbar, lo cual puede ser evidente antes del año de edad. Los cuerpos vertebrales son hipoplásicos, de altura disminuida "platispondilea", con morfología en gancho en su margen anteroinferior en radiografía de perfil, aspecto que le ha dado el nombre de "vertebras en pez". Las costillas son anchas en su porción anterior, por lo que se mencionan como "costillas en remo".

En radiografía de tórax: puede observarse clavículas hipoplásicas, cortas y anchas, mostrando engrosamiento cortical del borde anterior.

En radiografía de huesos largos como húmeros, fémures y tibias, se observa: expansión diafisiaria. El radio y el cúbito muestran en radiografía de frente, desviación del extremo distal en convexidad lateral del radio e hipoplasia del extremo distal del cúbito, el cual suele mostrar convexidad medial.

En radiografía de pelvis se observa: hipoplasia de huesos iliacos, acetábulos y epífisis femorales proximales, diversos grados de displasia e incongruencia articular, siendo frecuente la coxa valga.

En radiografía de manos puede valorarse edad ósea, siendo hallazgos típicos, la hipoplasia del carpo y metacarpos proximales en forma de cono. Es frecuente la clinodactilia del 5^a dedo.

La afectación de tendones, ligamentos y cápsulas articulares que conllevan a la contractura articular, ocasionan la típica mano en garra. Es frecuente la hipoplasia tenar y el pinzamiento del nervio cubital. Eventualmente debido al colapso carpiano y afectación de tejidos blandos, los pacientes desarrollan síndrome del túnel carpiano.

Por lo mencionado pueden evidenciarse en radiografía de manos, diversos grados de enfermedad degenerativa articular, deformaciones y osteoporosis. Similares complicaciones degenerativas y deformidades se observan en radiografías de pies.

La suma de los trastornos ocasiona eventualmente algún grado de pérdida de la funcionalidad del pulgar^{50,59,89-90}.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EVIDENCIABLES POR ESTUDIO DE IMÁGENES

Paquimeningitis o engrosamiento de la meninge a nivel del cordón medular cervical, que produce síndromes de compresión en grado variable.

La epondilolistesis lumbar, ocasiona compresiones radiculares a este nivel.

La RM de medula ósea es el estudio de elección para la valoración de síndromes compresivos.

HALLAZGOS EN RM ENCEFÁLICA.

Los hallazgos característicos son el aumento de los espacios peri-ventriculares de Virchow Robin por acumulación de GAGs, principalmente en cuerpo caloso y sustancia blanca, y frecuentemente se observa hiperintensidades parcheadas en T2 y FLAIR de la sustancia blanca. Se ha descrito además retraso en la mielinización, alteración de la reabsorción del LCR con hidrocefalia comunicante, así como diversos grados de atrofia cortical y sub-cortical.

No se ha encontrado correlación entre los hallazgos por RM encefálica y el grado de deterioro cognitivo, sin embargo series publicadas mostraron atenuación o incluso desaparición de los hallazgos luego del tratamiento.

LA VALORACION DE ORGANOMEGALIAS: VOLUMETRIA POR RM O Tomografía Computarizada (TC)

La valoración de la hepato y esplenomegalia en pacientes con MPS, es útil no solo para el diagnóstico inicial sino para valorar la meta terapéutica.

La RM, aunque de mayor costo económico, no representa exposición a radiación a diferencia de la volu-

metría por TC, siendo un factor importante al considerar el seguimiento de los pacientes y la acumulación de radiación con el correr de los años. Por otro lado, la RM requiere sedación en niños pequeños^{91,92}.

RECOMENDACIONES

RM encefálica y medular al momento del diagnóstico.

Volumetría hepática y esplénica por RM/TC al momento del diagnóstico y control post tratamiento en 12 meses.

Estudios radiológicos: radiografía de perfil de cráneo, radiografía de frente y de perfil de columna cervical y toracolumbar, radiografía dinámica de columna cervical, radiografía panorámica de pelvis, radiografía de frente de tórax, radiografía de frente y perfil de ambas manos y pies, radiografía de frente de ambos antebrazos, al momento del diagnóstico y controles post tratamiento con indicación individualizada.

11. TRATAMIENTO GENERAL DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.

Avances en la investigación sobre el tratamiento de enfermedades poco frecuentes, como la MPS I, nos lleva a consensuar guías internacionales sobre conductas a seguir.

El Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) (HCST en inglés) y el uso de la enzima

recombinante producidas por ingeniería genética, proveen a las células la adecuada cantidad de enzimas a fin de evitar o corregir la acumulación de glicosaminoglicanos. Ya que el espectro de células madres incluye médula ósea, sangre del cordón umbilical o sangre periférica, el término trasplante de médula ósea (TMO) (BMT en inglés) se ha cambiado por el de TCPH o HCST⁹³⁻⁹⁶.

a) Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH): corrige la deficiencia enzimática al reemplazar el sistema monocito-macrófago deficiente del paciente, por otro del donante, capaz de secretar la enzima. Previene la progresión de la enfermedad al disminuir la acumulación de GAGs en los tejidos. Corrige apnea del sueño, hepatoesplenomegalia y detiene la acumulación de GAGs en SN. No corrige las deformidades esqueléticas, las valvulopatías y algunas anomalías oftalmológicas. Indicado en menores de 2 años sin compromiso del SNC o con compromiso leve y CI mayor al 70 %⁹⁷⁻⁹⁹.

b) Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE): Laronidasa, Aldurazyme®; del Laboratorio Genzyme Corporation, es una enzima producida por tecnología de AND recombinante y fue aprobada para uso comercial por la FDA de EEUU el 30 de abril del 2003¹⁰⁰, y por la Agencia Europea EMA el 10 de junio del 2003¹⁰¹. Se utiliza exclusivamente para pacientes con diagnóstico confirmado de MPS I^{100,102}. Con la administración suficiente de la enzima se trata de evitar o revertir la acumulación de GAGs. Consiste en la administración semanal, en una dosis de 100 unidades/kg/semana por vía endo-

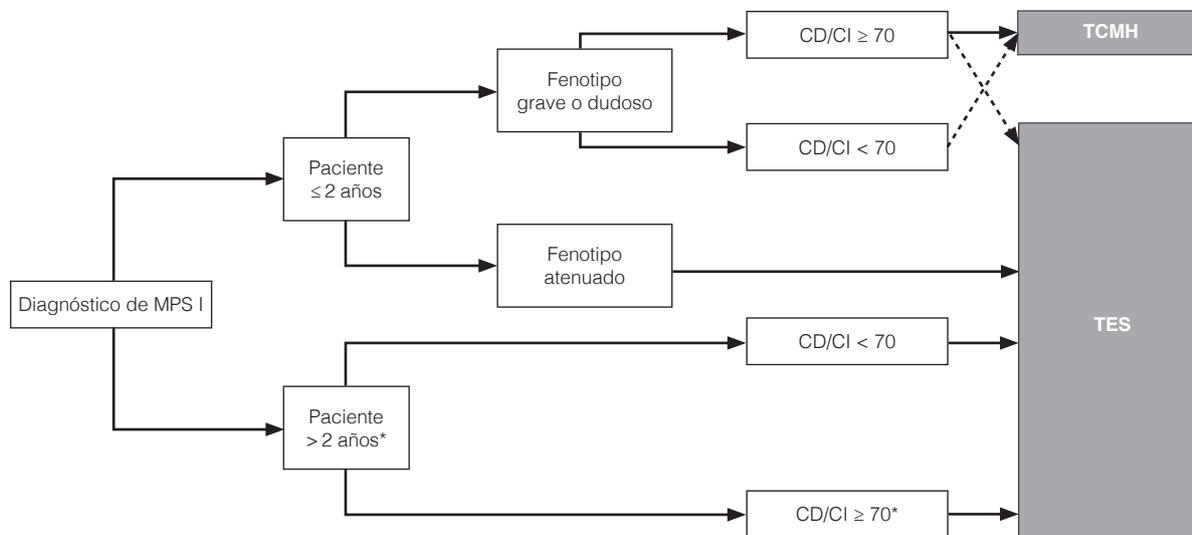


Figura 7 Algoritmo de tratamiento de los pacientes con MPS I. Se trata únicamente de una orientación, pues en cada caso deberán tenerse en cuenta las circunstancias individuales^{10,32}. CD/CI: cociente de desarrollo/cociente de inteligencia; MPS I: mucopolisacaridosis tipo I; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; TES: tratamiento enzimático sustitutivo. *En algunos casos puede estar indicado el TCMH hasta los 2 años y medio de edad.

Tabla 5 Evaluaciones recomendadas para el seguimiento de los pacientes con MPS I (Modificado de Muenzer y cols¹⁰)

	Evaluación Inicial	Cada 6 meses	Cada año	Cada 2 años
General • Características demográficas • Diagnóstico del paciente • Historia clínica • Examen físico • Apariencia general	X X X X	X X X		
Evaluaciones neurológicas/SNC • TAC o RMN cerebral • RMN columna vertebral • Velocidad de conducción del nervio Mediano • Test cognitivo (CI)	X X X X		X	X X X
Evaluación audiológica • Audiometría	X		X	
Evaluaciones oftalmológicas • Agudeza visual • Exploración de la retina • Exploración de la córnea • Presión intraocular	X X X X		X X X X	
Evaluaciones respiratorias • Capacidad vital forzada/volumen espiratorio forzado • Estudio del sueño	X X	X	X	
Evaluaciones cardíacas • Ecocardiografía • Electrocardiograma	X X		X X	
Evaluaciones musculoesqueléticas • Serie radiológica	X			
Evaluaciones gastrointestinales • Volumen hepático ^a • Volumen esplénico ^a	X X			X X
Signos vitales y pruebas de laboratorio • Peso y talla • Circunferencia craneana ^b • Presión arterial • Nivel de actividad enzimática de α-L-iduronidasa • Niveles de GAG en orinac • Orina simple	X X X X X X	X X X X X ^d X		
Evaluación de la calidad de vida • Cuestionario de calidad de vida				

^a Se pueden evaluar por TAC, RMN o ecografía realizada por profesionales entrenados. ^bAplica para pacientes pediátricos. ^cActualmente prueba no disponible en el país. ^dAplica a pacientes en TRE, no disponible en el país.

venosa (0,58 mg/kg/sem). Mejora la función pulmonar con aumento de la capacidad vital. Disminuye la hepatoesplenomegalia, aumenta la movilidad de hombros y codos; disminuye el índice de apneas e hipopneas durante el sueño, disminuye la eliminación de GAGs en orina. En las formas graves en menores de 5 años que no han recibido trasplante, produce disminución de la hepatoesplenomegalia, disminución de hipertrofia del VI, mejoría o estabilización de los trastornos del sueño y disminución de la excreción por orina de GAGs.

No se ha demostrado que la enzima atraviese la barrera hematoencefálica y actué en consecuencia en el SNC^{10,56,99,103}.

Indicaciones de TRE (Figura 7):

1. Menores de 2 años con formas graves, con riesgo de compromiso del SNC, mientras se los prepara para trasplante.
2. El paciente mayor de 2 años con deterioro cognitivo (CI <70) deberá ser evaluado por un Comité de Ética;

FICHA CLÍNICA

MPS I – Ficha de evaluación

Nombres y Apellidos: _____
Fecha de nacimiento: _____
Fecha de evaluación: _____
Fecha y edad de comienzo de los síntomas: _____
Fecha y edad de sospecha clínica: _____
Residencia: _____
Familiar conocido con MPS: _____

Historia Clínica detallada

Datos antropométricos

Peso: _____ Talla: _____ PC: _____
SC: _____ IMC: _____
Estadio Tanner: _____ Edad ósea: _____

Aspecto General

- Facies tosca: sí/no
- Macroglosia: sí/no
- Cabello grueso/áspero: sí/no
- Opacidad corneana: sí/no
- Giba dorsolumbar: sí/no
- Mano en garra: sí/no
- Hernia umbilical: sí/no
- Hernia inguinal: sí/no

Aspecto Oftalmológico

- Agudeza visual: _____
- Examen de retina: _____
- Examen de córnea: (lámpara de hendidura) _____
- Presión ocular: _____

Aspecto Otorrinolaringológico

- Infecciones de vías aéreas superiores: sí/no
- Hipertrofia amigdalina: sí/no
- Hipertrofia adenoidea: sí/no

Aspecto Otorrinolaringológico

- Prótesis auditiva: sí/no

Aspecto Cardiovascular

- Presión arterial: _____
- Miocardiopatía: sí/no
- Valvulopatía: sí/no
Válvula: _____
- Rx tórax, silueta cardíaca: _____
- ECG: _____
- ECO: _____

Aspecto Respiratorio

- Neumonía: sí/no
- Disnea/Asma: sí/no
- Prueba de función respiratoria: sí/no
- Espirometría: _____
- Trastorno del sueño: _____
- Ronquidos/Apneas: sí/no
- PSG con oximetría de pulso
Nº de apneas/hora: _____
- Soporte respiratorio sí/no
Tipo de soporte: _____

Aspecto Gastrointestinal

- Diarrea crónica: sí/no
- Hepatomegalia: _____ cm
- Esplenomegalia: _____ cm (ECO)

Aspecto Musculo esquelético

- Radiografías: _____
- Cráneo perfil: _____
- Columna cervico-dorso-lumbar frente y perfil: _____
- Cadera frente: _____
- Manos frente: _____
- Evaluación de estabilidad cervical: _____
- Genu valgus: sí/no
- Pie cavo: sí/no
- Limitaciones articulares: sí/no
- Displasia de cadera: sí/no
- Pruebas de resistencia caminata 6 minutos:
• Se evalúa en el paciente su resistencia física, medida como la distancia que es capaz de caminar durante 6 minutos. (Fue utilizada en pruebas de ensayos clínicos como parámetro de eficacia terapéutica) (variable pre-determinada o endpoint). Los valores normales dependen de la altura del paciente y la longitud de sus pasos. No existen valores de referencia en la población infantil. Es fundamental como control de evolutividad.

Aspecto Neurológico

- Compromiso cognitivo: _____
- Escala de desarrollo CAT-CLAMS y/o de Battelle (Si presenta una escala de desarrollo adecuado para la edad y tiene más de 3 y menos de 6 años pasar el WPPSI I; y para mayores de 6 años WISC IV).
- Prueba de Wipsi: (3-5/11/12 años). Sinoesposible administrar el test realizar una escala de desarrollo.
- Prueba de WISC-IV: (6-16 años) Sinoesposible administrar el test realizar una escala de desarrollo.
- Compromiso medular: _____
- Síndrome de túnel carpiano: _____
- Velocidad de conducción nerviosa: _____
- RMN cerebral: _____
- RMN médula: _____

Rendimiento físico y funcionalidad articular

- PPM (Physical performance measure) en mayores de 5 años.
- Se evalúa a través de pruebas regladas a la funcionalidad de las articulaciones y el rendimiento físico; es útil para controlar evolutividad de la enfermedad o del tratamiento.

Laboratorio

- Hemograma: _____
- Hepatograma: _____
- Gasometría: _____
- Dosaje cuantitativo de GAGS urinarios (control de tratamiento): _____

OBSERVACIÓN: Los pacientes con MPS I presentan un riesgo elevado en procedimientos que requieran anestesia, por la patología de la vía aérea y la inestabilidad de la columna cervical, lo cual debe ser tenido en cuenta cuando se evalúan.

Diagnóstico final

Tipo		Epónimo	Marcar
MPS I	IH IS IH/S	Hurler Scheie Hurler-Scheie	
MPS II		Hunter	
MPS III	A B C D	SanFilippo	
MPS IV	A B	Morquio	
MPS VI		Maroteaux-Lamy	
MPS VII		Sly	
MPS IX			

en el tratamiento o cuidados paliativos debe evaluarse el riesgo-beneficio, con la familia.

3. Si no hay compromiso del SNC o hay afectación leve, se indica en los siguientes casos:

- Signos de obstrucción de vía aérea superior.
- Apneas de sueño con una frecuencia mayor de 1 hora en menores de 18 años, o en los casos de apneas mayor de 5 horas, en adultos.
- Saturación de O₂ nocturna <92 % en niños, y <85 % en adultos.
- Intubación dificultosa.
- Enfermedad de la vía aérea sintomática o no.
- Insuficiencia cardiaca: FE < 56%.
- Limitaciones en la motilidad articular en actividades cotidianas.
- Prueba de la marcha de los 6 minutos; una distancia recorrida menor de 300 metros en ese tiempo, se considera indicación terapéutica.

Contraindicaciones de la TRE: Hipersensibilidad grave (por ej. reacción anafiláctica) al principio activo o a alguno de los excipientes presentes en la medicación¹⁰⁰

Complicaciones: Las reacciones de hipersensibilidad van desde leves (rash, aumento de la mucosidad de la vía aérea superior, reacción local en el sitio de infusión), a reacciones graves con compromiso de la vía aérea.

En caso de reacción leve:

- disminuir el ritmo del goteo o suspenderlo durante unos minutos.
- Dosis adicional de antihistamínicos y/o antipiréticos
- Control de signos vitales.

En casos graves:

- Suspender el goteo.
- Epinefrina IM
- O₂.
- Hidratación con solución fisiológica.
- Broncodilatadores.
- Clorfeniramina.
- Corticoides.

Fertilidad, embarazo y lactancia¹⁰⁰.

Embarazo:

No existen datos suficientes sobre la utilización de laronidasa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto y desarrollo postnatal. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Por tanto, laronidasa no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Lactancia:

La laronidasa puede excretarse en la leche materna. Al no disponer de datos en neonatos expuestos a la laronidasa a través de la leche materna, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Aldurazyme.

Fertilidad:

No hay datos clínicos sobre los efectos de laronidasa sobre la fertilidad. Los datos preclínicos no revelaron ningún hallazgo adverso significativo

SEGUIMIENTO

Se debe evaluar periódicamente cada 6 meses a fin de sopesar la efectividad del tratamiento. Ver Ficha técnica y tabla 5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Drelichman G, et al. Grupo de Trabajo Enfermedades poco frecuentes. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I. Arch Argent Pediatr 2008; 106(4):361-68.
2. Archer LD, Langford-Smith KJ, Bigger BW, Fildes JE. Mucopolysaccharide diseases: A complex interplay between neuroinflammation, microglial activation and adaptive immunity. Inherit Metab Dis 2014;37(1):1-12.
3. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105:151-6.
4. Sanjurjo P, del Toro Riera M, Dalmau Serra J, Guillén E, Pérez J, Couce ML, et al. Guía para el manejo de las MPS. Madrid: Ergon; 2015;7-32.
5. Tomatsu S, Shimada T, Mason RW, Montañó AM, Kelly J, LaMarr WA, et al. Establishment of Glycosaminoglycan Assays for Mucopolysaccharidoses. Metabolites 2014;4(3): 655-79.
6. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. Rheumatology (Oxford) 2011;50(5):4-12.
7. Hobbs JR, Hugh-Jones K, Barrett AJ, Byrom N, Chambers D, Henry K, et al. Reversal of clinical features of Hurler's disease and biochemical improvement after treatment by bone marrow transplantation. Lancet 1981;2:709-12.
8. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al., eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 3.421-3.452.
9. Hopkin RJ, Grabowski GA. Lysosomal storage diseases. En: Fauci A, Kasper D, Braunwald E, et al., eds. Harrison's principles of internal medicine, 17.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2005: 2.452-2.456.
10. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. Pediatrics. 2009;123:19-29.

11. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999; 281: 249-254.
12. 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(4): 251-254.
13. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Howells K, Philips AD, Thomas NS, et al. Human Gene Mutation Data base: 2003 update. *Hum Mutat* 2003; 21(6): 577-581.
14. 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(9):1471-73.
15. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tytki-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(6):E2189-210.
16. 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.
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. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders—clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157:534–538.
19. Gross DM, Williams JC, Caprioli C, Dominguez B, Howell RR. Echocardiographic abnormalities in the mucopolysaccharide storage diseases. *Am J Cardiol* 1988;61:170–176.
20. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology* 2002;98:18–20.
21. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995; 154:98–101.
22. Nampoothiri S, Yesodharan D, Sainulabdin G, Narayanan D, Padmanabhan L, Girisha KM, et al. Eight years experience from a skeletal dysplasia referral center in a tertiary hospital in Southern India: A model for the diagnosis and treatment of rare diseases in a developing country. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(9):2317-23.
23. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with MPS: presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(6):1183-97.
24. Brands M, Frohn-Mulder I, Hagemans M, Hop W, Oussoren E, Helbing WA, van der Ploeg AT. Mucopolysaccharidosis: Cardiac features and effects of enzyme-replacement therapy in 24 children with MPS I, II and VI. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):227-234.
25. Harada H, Uchiwa H, Nakamura M, Ohno S, Morita H, Katoh A, et al. Laronidase replacement therapy improves myocardial function in MPS I. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):215-9.
26. Van den Broek L, Backx AP, Coolen H, Wijburg FA, Wevers R, Morava O E, Neeleman C. Fatal coronary artery disease in an infant with severe MPS type I. *Pediatrics* 2011;127(5):e1343-6.
27. Braunlin E, Berry J, Witley CH. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for MPS type I. *Am J Cardiol* 2006;98:416-418
28. Scarpa M, Barone R, Fiumara A, Astarita L, Parenti G, Rampazzo A, et al. Mucopolysaccharidosis VI: the Italian experience. *Eur J Pediatr* 2009;168(10):1203–6.
29. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL. Protocolo de Actuación en las Mucopolisacaridoses. *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:24-36.
30. Suarez-Guerrero JL, Gómez-Higuera PJI, Arias-Florez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev. chil.pediatr*. 2016;87(4):295-304.
31. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr* 2013;8(1):27-33.
32. Aguirre Rodríguez FJ, Aldámiz-Echevarría Azuara L, Dalmau Serra J, González Gutiérrez-Solana L, González-Meneses López A, Pérez López J, et al. Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). *Acta Pediatr Esp*. 2014;72(Supl.):S1-S20.
33. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(4):209-19.
34. Shinhar SY, Zablocki H, Madgy DN. Airway management in mucopolysaccharide storage disorders. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:233-7.
35. Ard JL, Bekker A, Frempong-Boadu AK. Anesthesia for an adult with mucopolysaccharidosis I. *J Clin Anesth* 2005; 17:624-6.
36. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2005;69:589–595.
37. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis* 2012;27:121–129.
38. Arn P, Bruce LA, Wraith JE, Travers H, Fallet S. Airway-Related Symptoms and Surgeries in Patients with Mucopolysaccharidosis I. *Ann OtolRhinolLaryngol*. 2015;124(3):198-205.
39. Morimoto N, Kitamura M, Kosuga M, Okuyama T. CT and endoscopic evaluation of larynx and trachea in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014;112(2):154–9.
40. Motamed M., Thorne S., Narula A. Treatment of otitis media with effusion in children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2000 Jun 30;53(2):121-4.
41. Keilmann A, LaBig AK, Pollak-Hainz A, Mann WJ, Beck M, Hainz M. Adenoids of patients with mucopolysaccharidoses demonstrate typical alterations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015 Feb;79(2):115–8.
42. Lin HY, Shih SC, Chuang CK, Lee KS, Chen MR, Lin HC, et al. Assessment of hearing loss by pure-tone audiometry in patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2014 Apr;111(4):533–8.
43. Gökdogan C, Altinyay S, Gökdogan O, Tutar H, Gündüz B, Okur İ, et al. Audiologic evaluations of children with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016; 82(3):281-4.
44. Beck RM., Ramos BF, Grasel SS, Ramos HF, Moraes MF, Almeida ER, Bento RF. Comparative study between pure tone audiometry and auditory steady-state responses in normal hearing subjects. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(1):35-40.

45. Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of Surgical Procedures in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I: Findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*. 2009;154(6):859-64.
46. Arn P, Whitley C, Wraith JE, Webb HW, Underhill L, Rangachari L, Cox GF. High rate of postoperative mortality in patients with mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr Surg*. 2012;47(3):477-84.
47. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, et al. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):211-9.
48. Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidosis. A review of airway problems in children. *Anaesthesia*. 1994;49(12):1078-84.
49. Spinello CM, Novello LM, Pitino S, Raiti C, Murabito P, Stimoli F, Astuto M. Anesthetic Management in Mucopolysaccharidosis. *ISRN Anesthesiology*. 2013:1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/791983>
50. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I, Link B, Pastores GM, Elorduy MR, et al. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009 Oct 23;7:18. doi: 10.1186/1546-0096-7-18.
51. Furukawa Y, Hamauchi A, Nozaki I, Lizuka T, Sasagawa T, Shima Y, et al. Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-L-iduronidase gene. *J Neurol Sci*. 2011;302(1-2):121-5.
52. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidosis and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000;47(1):223-8.
53. Jadhav TM, Kornberg AJ, Peters H, Lee J, Ryan MM. Carpal Tunnel Syndrome in Pediatric Mucopolysaccharidosis. *JICNA*. 2015;15:101. DOI: <http://dx.doi.org/10.17724/jicna.2015.101>
54. Clarke L. Mucopolysaccharidosis Type I. *Gene Reviews* [Internet]. October 31, 2002; Last Update: February 11, 2016). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
55. Cross EM, Hare DJ. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):189-200.
56. 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.
57. Hopkin RJ, Grabowski GA. Enfermedades por almacenamiento lisosómico. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 16.ª ed. México: McGrawHill; 2005:2548-52.
58. Dumas HM, Fragala MA, Haley SM, Skrinar AM, Wraith JE, Cox GF. Physical performance testing in mucopolysaccharidosis I: a pilot study. *Pediatr Rehabil* 2004;7(2):125-131.
59. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* 2007;16:335-341.
60. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr*. 1995;84:337-9.
61. Resnick D. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002.
62. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. *Arch Dis Child*. 1995;72:263-7.
63. Schmidt H, Ullrich K, von Lengerke HJ, Kleine M, Bramswig J. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidosis I H/S (Hurler-Scheie syndrome). *Pediatr Radiol*. 1987;17:409-14.
64. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg*. 2003;69:387-395.
65. Haddad FS, Jones DH, Vellodi A, Kane N, Pitt MC. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79:576-82.
66. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijk M, Ospina S, Cabello JF, Martins AM. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inher Metab Dis* 2001;34(5):1029-37.
67. 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.
68. 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. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:196-202.
69. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the Eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51:11-17.
70. Rosen DA, Haust MD, Yamashita T, Bryans AM. Keratoplasty and electron microscopy of the cornea in systemic mucopolysaccharidosis (Hurler's disease). *Can J Ophthalmol* 1968;3(3):218-30.
71. Zabel RW, MacDonald IM, Mintsoulis G, Addison DJ. Scheie's Syndrome. An ultrastructural analysis of the cornea. *Ophthalmology* 1989;96(11):1631-8.
72. Laver NM, Friedlander MH, McLean IW. Mild form of Maroteaux-Lamy syndrome: corneal histopathology and ultrastructure. *Cornea* 1998; 17:664-8.
73. Sato S, Maeda N, Watanabe H, Tano Y, Inoue Y, Shimomura Y, Tanaka A. Multiple iridociliary cysts in a patient with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(8):933-4.
74. Mullaney P, Alward AH, Millar L: Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1-H/S. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996;33:127-31.
75. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol* 2008;38:543-50.
76. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
77. Collins ML, TRaboulsi EI, Maimone IH: Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology* 1990;97:1445-9.
78. Usui T, Shirakashi M, Takagi M, Abe H, Iwata K. Macular edema-like change and pseudopapilledema in a case of Scheie syndrome. *J Clin Neuroophthalmol* 1991;11:183-5.
79. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, Arash L, Schulze-Frenking G, Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving

- enzyme replacement therapy: a 4-year experience. *Arch Ophthalmol* 2007;125(10):1353-6.
80. Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Winiarski J. Ocular axial length and corneal refraction in children with mucopolysaccharidosis (MPS I-Hurler). *Acta Ophthalmol.* 2012;90(3):287-90.
 81. Nischal KK. Pediatric keratoplasty. *Techniques in Ophthalmology* 2003;1:119-26.
 82. Schwartz MF, Werblin TP, Green WR. Occurrence of mucopolysaccharide in corneal grafts in the Maroteaux-Lamy syndrome. *Cornea* 1985;4:58-66.
 83. 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(5):613-9.
 84. Gullingsrud EO, Krivit W, Summers CG. Ocular abnormalities in the mucopolysaccharidoses after bone marrow transplantation. *Longer follow-up. Ophthalmology* 1998;105(6):1099-105.
 85. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J. Pediatr* 2009;155(4 Suppl): S32-S46.
 86. Mabe P. Las Mucopolisacaridosis. *Rev Chil Nutr.* 2003;31(1):8-16.
 87. Pastores GM, Meere PA. Musculoesekeletal complications associated with lysosomal storage disorders: Gaucher disease and Hurler-Scheie syndrome (mucopolysaccharidoses tipe I). *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(1):70-8.
 88. O' Brian A, Bonpadre V, Hale S, White K. Musculoesekeletal fuction in patients whith mucopolysaccharidoses using the pediatrics outcomes data collection instrument. *J Pediatr Arthop* 2014;34:650-4.
 89. Ruiz A, Manrique P. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico: *Semin Fund Esp Rheumatol* 2007;8:165-177.
 90. Chan M, Sen E, Hardy E, Hensman P, Wraith E, Jones S, et al. Assessment of musculoesekeletal abnormalities in children with mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:32. doi: 10.1186/1546-0096-12-32
 91. Calleja Gero ML, Gonzalez Gutierrez-Solana L, Lopez Marin L, Lopez Pino MA, Fournier del Castillo C. Hallazgos Neuroradiologicos en una serie de pacientes con mucopolisacaridosis. *Neurologia* 2012;27(7):407-13.
 92. Seto T, Kono K, Marimoto K, Inoue Y, Shintaku H, Hattori H, et al. Brain magnetic resonance in 23 patients whith mucopolysaccharidosis and the effect of bone marrow transplantation. *Ann Neurol* 2002;50:79-92.
 93. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:229-39.
 94. Fujisaki G, Kami M, Kishi Y. Cord-blood transplants from unrelated donors in Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:1960-9.
 95. Baxter MA, Wynn RF, Schyma L, Holmes DK, Wraith JE, Fairbairn LJ, Bellantuono I. Marrow stromal cells from patients affected by MPS I differentially support haematopoietic progenitor cell development. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1045-53.
 96. Church H, Tylee K, Cooper A, Thornley M, Mercer J, Wraith E, et al. Biochemical monitoring after haemopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPS IH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transplant* 2007;39:207-10.
 97. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996;87:4894-4902.
 98. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010;47:59-69.
 99. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, Orchard PJ. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(6):531-35.
 100. United States Food and Drug Administration. Aldurazyme approval information. Available at <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/larobio043003.htm>;2003
 101. European Agency for the Evaluation of Medical Products. Aldurazyme approval information. Available at <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/aldurazyme/aldurazyme.htm>;2003
 102. Wraith JE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: progress and emerging difficulties. *J Inherit Metab Dis* 2001;24:245-50.
 103. Clarke LA. Laronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2011;6(6):755-68.