

Revisión

# SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

Marco Casartelli, Patricia Arredondo

Hospital General Pediátrico Niños de Acosta Ñu, Asunción, Paraguay.

## RESUMEN

### Fecha de envío

15/03/17

### Fecha de aprobación

10/04/17

### Palabras claves

Mucopolisacaridosis tipo I,  $\alpha$ -iduronidasa, Hidrocefalia, Retraso del desarrollo, Discapacidad Cognitiva, Terapia de Reemplazo Enzimático, Transplante de Médula ósea.

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad metabólica cuya causa es la ausencia o deficiencia de la enzima  $\alpha$ -iduronidasa que lleva a una acumulación de GAGs en los lisosomas. Esta deficiencia causa una importante sintomatología neurológica. Las manifestaciones neurológicas en la Mucopolisacaridosis tipo I son frecuentes y muchas veces graves, principalmente en el fenotipo Hurler. Las severidades de las mismas tienen correlación con el genotipo y el tratamiento recibido; y pueden ser tan importantes y severas como la Hidrocefalia y la Discapacidad Intelectual. Las manifestaciones neurológicas en la Mucopolisacaridosis tipo I deben conocerse y detectarse a tiempo con el fin de realizar intervenciones oportunas para minimizar su impacto.

## NEUROLOGICAL SYMPTOMS IN MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE I

### ABSTRACT

### Keywords

Mucopolysaccharidosis type I,  $\alpha$ -iduronidase, Hydrocephalus, Developmental delay, Cognitive Disability, Enzyme Replacement Therapy, Bone Marrow Transplantation.

Mucopolysaccharidoses type I is a metabolic disease whose cause is the absence or deficiency of the enzyme  $\alpha$ -iduronidase which leads to an accumulation of GAGs in the lysosomes. This deficiency causes a significant neurological symptomatology. Neurological manifestations in Mucopolysaccharidosis type I are frequent and often severe, mainly in the Hurler phenotype. Their severity correlates with the genotype and treatment received; And can be as important as Hydrocephalus and Intellectual Disability, which can even become severe. Neurological manifestations in Mucopolysaccharidoses type I should be known and detected in time in order to make correctly interventions to minimize their impact.

### Autor para correspondencia

Correo electrónico: marcocasartelli@outlook.com (M. Casartelli)

## INTRODUCCIÓN

Las Mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias, genéticamente determinadas y pertenecen a las llamadas enfermedades lisosomales o de depósito. Estas patologías presentan defectos en enzimas lisosomales que son necesarias para metabolizar glicosaminoglicanos (GAGs), que si no se catabolizan, se almacenan en órganos y tejidos, causando la disfunción de los mismos y un daño celular progresivo e irreversible<sup>1,2</sup>.

La incidencia global estimada es de 1/22.500, dependiendo de la serie de estudios. Existen 6 tipos de MPS, diferenciándose en la enzima deficitaria y por ende una presentación clínica diferente<sup>3</sup>.

La MPS tipo I o Enfermedad de Hurler es de carácter autosómica recesiva y es causada por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa (AIDU), que lleva a la acumulación de dermatan y heparan sulfato en las células

del cuerpo. El gen de la AIDU se encuentra localizado en el cromosoma 4p 16.3<sup>4</sup>. La incidencia estimada es de 1 por cada 100.000 nacidos vivos. Debido a acumulación progresiva de glicosaminoglicanos en los lisosomas celulares de todo el cuerpo, los pacientes afectados de esta devastadora enfermedad experimentan una disfunción multiorgánica que conlleva una considerable morbilidad en muchos pacientes y muerte prematura en los más afectados<sup>5</sup>.

A pesar de que la MPS I tiene una presentación clínica in continuum, está tradicionalmente dividida en tres tipos de presentaciones. El Síndrome de Hurler, la más severa de ellas y que típicamente se presenta durante el primer año de vida. Los niños afectados rápidamente desarrollan una Discapacidad Intelectual y enfermedad somática en múltiples órganos y sistemas, llevándolo a la muerte en la primera década de la vida si no recibe Tratamiento de Reemplazo Enzimático (TRE) o Trasplante de Médula Ósea (TMO). Las formas más atenuadas de la enfermedad se conocen como Síndrome de Hurler – Scheie y Síndrome de Scheie, y se caracterizan por inicio tardío de los síntomas, larga expectativa de vida y leve o ninguna afectación del Sistema Nervioso Central (SNC). Los síntomas encontrados a todo lo largo del espectro MPS I incluye opacidad corneal, organomegalia, anomalías de las válvulas cardíacas, contracturas articulares y disostosis multiplex<sup>6</sup>. La variabilidad en la presentación y el curso de la enfermedad se debe a factores como la mutación genética y el grado de actividad enzimática residual; sin embargo otros factores pueden estar implicados en la misma<sup>7</sup>. La edad media de presentación de los síntomas es a los 6 meses para el fenotipo Hurler y entre los 4 – 8 años para los fenotipos Hurler - Scheie y Scheie<sup>6</sup>.

La afectación neurológica en la MPS I es muy variada y se manifiesta por Trastornos de la Alimentación y manifestaciones orales-motoras, Trastornos Sensoriales, Macrocefalia e Hidrocefalia, Retraso del Desarrollo (RD) y discapacidad cognitiva (DC), Trastorno del Lenguaje y la Comunicación, Conducta Adaptativa y Compresión Nerviosa<sup>6,7,8</sup>.

### **Trastornos sensoriales**

En el Síndrome de Hurler es frecuente encontrar hipoacusia en la primera evaluación auditiva realizada inclusive al momento de nacer, donde hasta el 45 % de los niños no pasa la prueba de Otoemisiones Acústicas. A través de los meses y años la pérdida auditiva puede presentarse en hasta el 76 % de los pacientes<sup>9</sup>. Entre el 70 y 80 % de los pacientes mayores de 15 meses presentan opacidad corneal (pudiendo ocasionar déficit visual), siendo diagnosticados habitualmente a

los 10 meses de vida. Aproximadamente el 9 % puede presentar estrabismo<sup>6,9</sup>.

### **Trastornos de la Deglución y Manifestaciones orales-motoras**

Hasta el 70 % de los niños pueden tener dificultades en esta área. Entre ellas puede estar dificultades para succionar, tragar e inclusive reflujo gastro-esofágico. Más adelante se pueden observar problemas para alimentarse relacionados con la macroglosia y/o la hipertrofia gingival. Además se pueden observar dificultades en la movilidad intestinal que causa diarrea o estreñimiento<sup>9</sup>.

### **Macrocefalia e Hidrocefalia**

La macrocefalia es frecuente e inclusive la mayoría de los niños presentan mediciones por encima del percentil 95. La hidrocefalia comunicante se presenta en el 25 % de los niños<sup>9</sup>, principalmente en aquellos de fenotipo Hurler y evoluciona lentamente a través de meses. No suele presentar vómitos ni papiledema (inclusive en presiones superiores a 40 cm de H<sub>2</sub>O), pero puede haber pérdida brusca de la visión y movimientos oculares. Si se sospecha Hidrocefalia, se debe considerar la realización de una punción lumbar y medición de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). En estudios hechos sobre biomarcadores en el LCR, al realizar la punción lumbar encontraron un aumento de la presión del LCR siendo la media en este estudio de 24 cm de H<sub>2</sub>O<sup>10</sup>. El aumento crónico de presión intracraneana puede llevar a un RD y problemas auditivos y visuales. La colocación de derivación ventrículo-peritoneal es una opción terapéutica adecuada en los casos de Hidrocefalia<sup>7,9,11</sup>. Es importante mencionar que el Trasplante de médula ósea puede detener la progresión de la Hidrocefalia<sup>12</sup>.

### **Retraso del Desarrollo y Discapacidad Cognitiva**

El deterioro cognitivo progresivo es prácticamente constante en el fenotipo Hurler, por el contrario la cognición es normal o mínimamente afecta en los fenotipos más atenuados<sup>7</sup>. A pesar que el desarrollo inicialmente parece típico, entre los 12 a 24 meses se nota el deterioro del mismo<sup>5</sup>. Muchos pacientes llegan hasta una meseta y luego empiezan un declive hasta una DC severa al momento de la muerte. Debido a las dificultades sensoriales, agrandamiento de la lengua y el RD muchos de estos niños no desarrollan lenguaje. Los niños con MPS deben de recibir terapias de estimulación temprana lo antes posible con el fin de minimizar el impacto de la enfermedad. Así mismo se debe de realizar adaptaciones en el entorno si es necesario<sup>7</sup>.

Un estudio neurocognitivo al inicio del diagnóstico y luego anualmente son necesarias para planificar las intervenciones terapéuticas cuando hay Trastornos del Aprendizaje y/o ayudan a instalar adecuaciones curriculares para mejorar el perfil escolar<sup>7</sup>. Además se ha visto que el declive neurocognitivo es muy sensible a la hora de evaluar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento<sup>13,14</sup>. En los niños con Transplante de Médula Ósea puede ayudar a detener la progresión del deterioro cognitivo, sin embargo este está muy relacionado el genotipo del paciente siendo este el determinante mayor de su evolución<sup>14,15</sup>. Recientemente se ha planteado que aplicando la TRE de manera intratecal podría haber una mejora en los aspectos cognitivos<sup>16</sup>, sin embargo, no existe otra evidencia científica sobre lo citado.

Por lo citado es fundamental realizar un diagnóstico precoz de la patología con el fin que a través de las intervenciones terapéuticas pueda detenerse o ralentecer la evolución de la afección cognitiva<sup>14</sup>.

### Conducta Adaptativa

Los niños con MPS I a diferencia de los de tipo II y III tienden a estar calmos<sup>7</sup>. Sin embargo, hay afecciones como las apneas del sueño que pueden causar secundariamente problemas atencionales y de conducta. También las dificultades en la manipulación le pueden traer dificultades en lo que se refiere a utilización de las manos, requiriendo muchas veces soporte y más cuidado de lo esperado<sup>17</sup>.

### Compresión Nerviosa

Durante la evolución de la enfermedad se pueden presentar por diferentes mecanismos, ya sea por deformidad ósea o compresión de la estructura nerviosa.

El Síndrome del Túnel Carpiano es una patología poco frecuente en la edad pediátrica pero habitual en la MPS I estando presente en el 28 y el 51 % de los pacientes dependiendo de su fenotipo<sup>6</sup>. Se puede presentar desde los 5 años y debe de realizarse una búsqueda sistemática de la misma desde los 4 años de vida<sup>18</sup>.

La mielopatía puede ser secundaria a compresión por estructuras óseas o hipertrofia de estructuras meníngeas<sup>19,20</sup> y en muchas ocasiones pueden requerir intervención quirúrgica<sup>19,20,21</sup>.

## CONCLUSIÓN

La gran variabilidad y diferente gravedad de presentación de la sintomatología neurológica en la MPS I nos obliga a estar atentos en su detección. La detección temprana de ellas puede ayudar de sobremanera al paciente mejorando su calidad de vida y disminuyendo el impacto de las mismas en la vida diaria. Es importante entender que el inicio del tratamiento precoz minimiza el impacto de la enfermedad y en muchas ocasiones detiene su progreso, posibilitando una mejor calidad de vida con menor morbilidad y mayor sobrevida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, 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, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999;105:151-6.
4. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. Hum Mutat 1995;6:288-302.
5. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. (eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. McGraw Hill: New York, NY, 2001:3421-3452.
6. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genet Med. 2014;16(10):759-65.
7. 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.
8. Kunin-Batson AS, Shapiro EG, Rudser KD, Lavery CA, Bjoraker KJ, Jones SA, Wynn RF, Vellodi A, Tolar J, Orchard PJ, Wraith JE. Long-Term Cognitive and Functional Outcomes in Children with Mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler Syndrome) Treated with Hematopoietic Cell Transplantation. JIMD Rep. 2016;29:95-102.
9. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, Poe MD, Escolar ML. Early disease progression of Hurler syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):32.
10. Raymond GV, Pasquali M, Polgreen LE, Dickson PI, Miller WP, Orchard PJ, Lund TC. Elevated cerebral spinal fluid biomarkers in children with mucopolysaccharidosis I-H. Sci Rep. 2016; 6:38305.

11. Reichert R, Campos LG, Vairo F, de Souza CF, Pérez JA, Duarte JÁ, Leiria FA, Anés M, Vedolin LM. Neuroimaging Findings in Patients with Mucopolysaccharidosis: What You Really Need to Know. *Radiographics*. 2016; (5):1448-62.
12. Aldenhoven M, Boelens J, de Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow-Transplant*. 2008; 14:485-498.
13. Martin HR, Poe MD, Reinhartsen D, et al. Methods for assessing neurodevelopment in lysosomal storage diseases and related disorders: a multidisciplinary perspective. *Acta Paediatr*. 2008; 97:69-75.
14. Shapiro EG, Nestrasil I, Rudser K, Delaney K, Kovac V, Ahmed A, Yund B, Orchard PJ, Eisengart J, Niklason GR, Raiman J, Mamak E, Cowan MJ, Bailey-Olson M, Harmatz P, Shankar SP, Cagle S, Ali N, Steiner RD, Wozniak J, Lim KO, Whitley CB. Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):61-8.
15. Kunin-Batson AS, Shapiro EG, Rudser KD, Lavery CA, Bjoraker KJ, Jones SA, Wynn RF, Vellodi A, Tolar J, Orchard P2, Wraith JE. Long-Term Cognitive and Functional Outcomes in Children with Mucopolysaccharidosis (MPS)-IH (Hurler Syndrome) Treated with Hematopoietic Cell Transplantation. *JIMD Rep*. 2016;29:95-102.
16. Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, Dickson P, Chen A, Wakumoto A, Ahmed A, Stehel E, McNeil S, Gravance C, Maher E. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):780-783.
17. 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.
18. T. Jadhav, A.J. Kornberg, H. Peters, J. Lee, M.M. Ryan. Carpal Tunnel Syndrome in Pediatric Mucopolysaccharidoses. *JICNA* 2015 15:101.
19. Kachur E, Del Maestro R. Mucopolysaccharidoses and spinal cord compression: case report and review of the literature with implications of bone marrow transplantation. *Neurosurgery*. 2000;47(1): 223-8.
20. Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M. 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.
21. Tandon V, Williamson JB, Cowie RA, Wraith JE. Spinal problems in mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome). *J Bone Joint Surg Br*. 1996; 78(6):938-44.