

Cartas al Director

Síndrome de Hurler-Scheie: seguimiento de la terapia de recambio enzimático durante dos años

Sr. Director:

Las mucopolisacaridoses son errores del metabolismo de naturaleza lisosomal. Se caracterizan por deficiencia de las enzimas lisosomales específicas, aumento en la excreción de glicosaminoglucanos en orina, evolución crónica progresiva, heterogeneidad clínica y variabilidad genética, visceromegalia, disostosis múltiple y facies anómalas. Estas deficiencias afectan funciones tales como las auditivas, visuales, cardiovasculares y motilidad, por lo que la calidad de vida de estos pacientes se encuentra comprometida. En base al conocimiento del enzima ausente o deficiente y del gen que la codifica, la mucopolisacaridosis tipo I incluye un gran espectro de severidad, siendo esta una alteración autosómica recesiva¹.

El síndrome de Hurler-Scheie (MPS I H/S) es una alteración metabólica englobada dentro las mucopolisacaridoses tipo I. Se estima una incidencia del síndrome de Hurler-Scheie de un caso cada 100.000-115.000 nacidos vivos. Estos pacientes presentan deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa, responsable del procesamiento de moléculas llamadas glicosaminoglucanos heparán y dermatán sulfato, que son cadenas largas de aminoazúcares que forman parte de huesos, cartílagos, tendones, córneas, piel y tejido conectivo. Su acumulación es responsable del gran número de las alteraciones que padecen los pacientes con este tipo de síndrome.

El diagnóstico del síndrome de Hurler-Scheie se realiza mediante la detección de un incremento en la excreción urinaria de dermatán y heparán sulfatos. Para confirmar el diagnóstico, es necesaria la cuantificación de la actividad en leucocitos o fibroblastos cultivados que demuestre que dicha actividad enzimática existente es menor al 1% de la actividad normal.

Los diferentes síndromes englobados dentro de la mucopolisacaridosis tipo I comparten muchas características clínicas, pero poseen diversos grados de gravedad que progresan a medida que el almacenamiento de glicosaminoglucanos afecta a la estructura esquelética, tejidos conectivos, etc. Las complicaciones neurológicas pueden incluir daño neuronal, dolores y deterioro de la función motora. Dependiendo del subtipo de mucopolisacaridosis tipo I, los individuos afectados pueden tener un nivel de inteligencia normal o bien sufrir retrasos graves.

Los síntomas físicos del síndrome de Hurler-Scheie comienzan en los primeros años de vida e incluyen rasgos faciales toscos, baja estatura, tronco desproporcionadamente corto, displasias y otras irregularidades esqueléticas, espesamiento de la piel, órganos agrandados (hígado y bazo), hernias, manos cortas en forma de garra, rigidez progresiva de las articulaciones, opacidad corneal y pérdida de audición. Las infecciones respiratorias recurrentes son habituales al igual que las enfermeda-

des obstructivas de las vías respiratorias y las apneas del sueño. Muchos individuos muestran un engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral y cardiomiopatía.

La terapia de reemplazo enzimático, propuesta inicialmente en 1964 por De Duve², ha demostrado ser útil en la reducción de síntomas que presenta esta enfermedad. En enero de 2001 se publicó un ensayo clínico (fase I y II) realizado en 10 pacientes afectados de MPS I para evaluar los efectos clínicos y analíticos del tratamiento enzimático sustitutivo³ y en 2004 se comunicaron los resultados de un ensayo clínico multicéntrico doble ciego aleatorizado con 45 pacientes que analizaba la eficacia y seguridad de esta opción terapéutica⁴.

Tanto el trasplante de médula ósea como el trasplante de sangre de cordón umbilical han obtenido un éxito limitado en esta patología, principalmente a nivel de alteraciones físicas (a excepción de las que afectan al esqueleto), de las visceromegalias así como una notable reducción de los episodios obstructivos, mientras que los resultados neurológicos varían.

Casos clínicos

Se presentan dos casos identificados bioquímicamente como síndromes de Hurler-Scheie, correspondientes a dos hermanos, niña y niño, de 8 y 5 años de edad respectivamente, hijos de padres sanos, que presentan un cuadro clínico muy similar, caracterizado por un comienzo de síntomas al año de vida. Posteriormente desarrollaron facies toscas, opacidad corneal, artrogriposis multiarticular, cifoescoliosis, infiltración naso- y retrofaríngea de mucopolisacáridos por lo que presentan episodios de apneas del sueño, ronquidos nocturnos e infecciones respiratorias recurrentes, otitis de repetición, hepatomegalia BRCD de 11-12 y 10 cm respectivamente y hernia umbilical en la niña retraída tras cirugía.

El examen neurológico, basado en estudio por resonancia magnética cerebral, reflejó en ambos pacientes ausencia de compresión medular. Por otra parte, el estudio neurofisiológico realizado en la niña concluyó que no se detectaron signos sugestivos de alteración de la conducción de las vías de sensibilización profunda. El estudio realizado en el varón indicó la existencia de un psiquismo normal, estudio neurológico sin alteraciones y buen desarrollo psicomotor con TAC sin hallazgos valorables.

En ambos casos se ha objetivado el diagnóstico mediante pruebas cualitativas y cuantitativas. La actividad deficitaria de α -L-iduronidasa se llevó a cabo en fibroblastos de piel cultivados, previo al inicio del tratamiento con el reemplazamiento enzimático (0,85 mmol/h/mg de proteína frente a controles con 166 mmol/mg de proteína para la niña y 0,5 mmol/h/mg de proteína frente a controles con 121 mmol/h/mg de proteína para el varón). Estos valores corresponden a una actividad residual de la enzima α -L-iduronidasa porcentual del 0,51% frente a controles para la niña y del 0,41% frente a controles para el varón. La

excreción urinaria de glicosaminoglucanos estaba aumentada, mostrando un test de Berry positivo en ambos casos.

Se inició terapia de recambio enzimático al mostrarse efectiva en la reducción de síntomas, especialmente en órganos recrecidos, artrogriposis y malfuncionamiento cardíaco y respiratorio. La dosis administrada de α -L-iduronidasa fue de 100 U/kg de peso semanal, realizándose la infusión según protocolo establecido (dilución del enzima en 250 mL de solución para perfusión de cloruro sódico (0,9%) mediante técnica aséptica, administración a los pacientes utilizando un equipo de perfusión equipado con filtro en la vía de 0,2 μ m a una velocidad inicial de 5 mL/h incrementando cada 15 minutos la velocidad hasta conseguir 80 mL/h pasada la primera hora de infusión).

Se monitorizaron las constantes: peso, talla, temperatura, tensión arterial y pulso, así como niveles de conciencia, prurito, sarpullido, dolor y/o sofocos. De forma profiláctica se administraron antihistamínicos y antipiréticos orales.

Los pacientes han recibido estas infusiones semanales de α -L-iduronidasa durante 132 semanas la niña y 108 el varón, de acuerdo al protocolo, sin incidencias reseñables.

En ambos casos han desaparecido los ronquidos al igual que los episodios de apneas e hipoapneas, se ha objetivado una reducción en el tamaño hepático, al igual que una normalización en la función ventilatoria. Se evidencia una ligera mejoría en la movilidad articular y notoria mejoría en la opacidad corneal.

Los valores de glicosaminoglucanos en orina a las 132 y 108 semanas de tratamiento con el enzima α -L-iduronidasa son: < 21 mg glicosaminoglucanos (GAG)/mmol creatinina para la niña y 7 mg GAG/mmol creatinina para el varón.

Se ha determinado a las 132 y 108 semanas de tratamiento la actividad de la enzima α -L-iduronidasa en sangre, que ha reflejado valores de 5,3 μ Kat/kg proteína (rango del control 9,9; 7,0-12,1 μ Kat/kg proteína) para la niña y de 0,77 μ Kat/kg proteína (rango del control 9,9; 7,0-12,1 μ Kat/kg proteína) para el varón. Estos valores de actividad residual de la α -L-iduronidasa en sangre corresponden porcentualmente a una actividad del 53,5% frente a controles para la niña y del 7,7% de actividad frente a controles para el varón. El valor de la actividad de la enzima de la niña (53,5%) difiere significativamente de la actividad casi nula que presentan los pacientes afectados de mucopolisacaridosis tipo I.

En el caso del niño, con una actividad claramente inferior a la mostrada en la niña (8%), le ha permitido disminuir tanto los síntomas como la progresión de la enfermedad.

Como anteriormente se indicó, una actividad enzimática existente menor al 1% de la actividad normal es compatible con la presencia de un cuadro de mucopolisacaridosis tipo I, situación que en ambos casos se encuentra superada, lo que puede explicar la reducción de los síntomas que afectan a los niños y la estabilización de la enfermedad.

Discusión

La terapia de reemplazo enzimático para pacientes con un defecto en la enzima α -L-iduronidasa es actualmente una de las terapias de elección en el tratamiento de la MSP tipo I. Numerosos estudios han examinado los efectos del reemplazo enzimático intravenoso en grupos de individuos con los síndromes de Scheie y de Hurler⁵⁻⁷. A pesar del aumento de la

movilidad articular por disminución de la acumulación del material de depósito en las partes blandas, la displasia ósea características de estos pacientes no mejora, debido al alto peso molecular de la α -L-iduronidasa que dificulta el paso a la matriz intercelular del cartílago y el hueso. El paso a través de la barrera hematoencefálica, si se administra de forma intravenosa, también resulta difícil y por lo tanto, puede no ser capaz de detener el deterioro neurológico.

Se han publicado escasos efectos secundarios y una buena tolerancia del fármaco. Sin embargo, se desconoce aún cómo afectará esta terapia de reemplazo a la función neurológica a largo plazo y la efectividad con el tiempo de dicho reemplazo.

Los dos casos presentados reúnen las características asociadas al fenotipo de Hurler-Scheie, tanto en la presentación clínica de la enfermedad, como en su caracterización bioquímica, siendo similar a la referida por otros autores. En nuestros pacientes, la terapia enzimática sustitutiva con enzima recombinante humana ha sido efectiva. En ambos casos la intervención fue planteada con fines paliativos desde el comienzo. Durante todo el periodo se ha objetivado una mejoría tanto a nivel analítico como clínico, presente fundamentalmente a nivel de regresión de la hepatomegalia, opacidad corneal, apneas del sueño y función respiratoria. La mejora ha sido moderada en cuanto a la movilidad osteoarticular, sin modificación significativa en los rasgos faciales característicos de este síndrome.

Las funciones cerebrales de personas con el síndrome de Hurler-Scheie no se ven afectadas de la misma manera, ni en frecuencia ni en intensidad, a los cuadros que presentan pacientes con la forma más grave de mucopolisacáridos I. Los pacientes con este fenotipo intermedio (síndrome de Hurler-Scheie, MPS I H/S), están caracterizados por una implicación somática progresiva con un ligero retraso mental o sin él⁸. Este dato confirma la normalidad neuronal de nuestros dos casos y una actividad intelectual compatible con su edad.

Durante algunos años, el trasplante de médula ósea (TMO) ha sido la terapia utilizada en el tratamiento de individuos muy jóvenes con el síndrome de Hurler. Es una opción terapéutica con un riesgo elevado y hasta ahora no hay certeza de que el daño cerebral pueda ser prevenido. En el trabajo publicado por Díez de Heredia y cols. en 2001⁹, se realizó TMO en dos pacientes con el síndrome de Hurler-Scheie y se comprobó una corrección enzimática total o parcial. Se evidenció una detección del deterioro neurológico y psicomotor. Pero en sus conclusiones se recomienda realizar únicamente TMO cuando no se presenten signos de deterioro neurológico o estos sean incipientes, situación había sido descrita anteriormente por otros autores¹⁰⁻¹². Más aún, en la actualidad se han propuesto criterios más restringidos (edad menor de dos años). En nuestro caso, esta opción terapéutica ha sido desestimada por los padres ya que, por una parte, la edad de diagnóstico era superior a la ideal para realizar el trasplante con objeto de conseguir una alta rentabilidad terapéutica, y por otra, la existencia de alternativas terapéuticas menos peligrosas condicionó que los padres declinasen esta opción.

La terapia de reemplazo enzimática, como conclusión, puede ayudar a la resolución o bien a paliar los problemas físicos y el agrandamiento de órganos derivados de la deficiencia de α -L-iduronidasa que presentan los pacientes afec-

tos de mucopolisacaridosis tipo I, pero parece no prevenir los cuadros cerebrales al presentar dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica.

B. Matilla Fernández, P. González Pérez,
C. de Fuentes Acebes¹, M. Noguero Cal,
J. L. San Martín Sastre¹, C. Villares García

*Servicios de Farmacia y ¹Pediatría.
Complejo Asistencial de León*

Bibliografía

1. Tieu PT, Bach G, Matynia A, Hwang M, Neufeld EF. Four novel mutations underlying mild or intermediate forms of alpha-L-iduronidase deficiency (MPS IS and MPS IH/S). *Hum Mutat* 1995; 6: 55-9.
2. De Duve C. From cytochromes to lysosomes. Identification of lysosomal organelles and postulated use of replacement therapy. *Fed Proc* 1964; 23: 1045-9.
3. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344: 182-8.
4. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomised double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -Iduronidase. *J Pediatr* 2004; 144: 581-8.
5. Kakavanos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet* 2003; 361: 1608-13.
6. Wright J, Matwani J, Gray G, Cooper A, Wraith ED, Lawson S, et al. MPS I-H (Hurler syndrome): Enzyme replacement therapy prior to bone marrow transplantation. Annual Symposium on Lysosomal storage disorders. Spain 2004. Madrid: Genzyme; 2004. p. 77.
7. Sardon O, García Pardos A, Mintegui J, Pérez Ruiz E, Coll MJ, Chabas A, et al. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana α -L-iduronidasa. *An Pediatr* 2005; 63: 61-7.
8. Beck, M. Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). Orphanet encyclopedia. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/ES/es-MPS1.html> (última consulta septiembre 2006).
9. Díez de Heredia C, Olive T, Domínguez C, Ortega LL. Trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) en enfermedades metabólicas congénitas. Resultado en ocho pacientes y recomendaciones actuales en EBMT. *An Pediatr* 2001; 55: 488-500.
10. Shapiro EG, Lockman LA, Balthazor M, Krivit W. Neuropsychological outcomes of several storage diseases with and without bone marrow transplantation. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 413-29.
11. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Pierani P, Giorgi PL, Jezequel AM, et al. Bone marrow transplantation in Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis type II): two-year follow-up of the first Italian patient and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 1995; 17: 227-35.
12. Vellodi A, Young E, Cooper A, Lidchi V, Winchester B, Wraith JE. Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. *J Inher Metab Dis* 1999; 22: 638-48.