

Mucopolisacaridosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo

N. Alentado Morell, T. Cabo Masip, J. Dalmau Serra
Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital Infantil «La Fe». Valencia

Resumen

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad lisosomal hereditaria producida por un déficit enzimático de α -L-iduronidasa (GAG) dermatán y heparán sulfato en los órganos y los tejidos, así como a un aumento de su excreción urinaria. Hay tres subtipos: la enfermedad de Hurler (MPS IH) es la más grave, la enfermedad de Scheie (MPS IS) es la más leve y la enfermedad de Hurler-Scheie (MPS IHS) es la forma intermedia.

Es una enfermedad crónica y progresiva, con manifestaciones multisistémicas. La disminución de la capacidad pulmonar y los síntomas de obstrucción de las vías altas (síndrome apnea-hipopnea del sueño), la afectación cardiovascular y los problemas articulares son los que causan mayor morbimortalidad.

El trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas, junto con el tratamiento enzimático sustitutivo, constituyen los principales pilares del tratamiento.

Presentamos 2 casos de MPS I que han recibido tratamiento sustitutivo con enzima recombinante α -L-iduronidasa durante 30 meses y un tercer caso de un paciente que lo ha iniciado hace 3 meses. Ninguno ha presentado complicaciones atribuibles al tratamiento.

Palabras clave

Mucopolisacaridosis (enfermedad de Hurler-Scheie), terapia enzimática sustitutiva, niños

Abstract

Title: Mucopolysaccharidosis type I: clinical courses of two patients after 30 months of enzyme replacement therapy

Mucopolysaccharidosis type I is an inherited lysosomal storage disease caused by deficiency of the enzyme α -L-iduronidase that leads to a progressive accumulation of dermatan sulfate and heparan sulfate glycosaminoglycans in organs and tissues and to increased urinary excretion.

There are three clinical syndromes in decreasing order of severity: Hurler (MPS IH), Hurler-Scheie (MPS IHS) and Scheie (MPS IS). Mucopolysaccharidosis I is a chronic, progressive, multisystemic disease. Respiratory insufficiency and sleep apnea-hypopnea syndrome, together with cardiovascular compromise and joint problems, are the main causes of morbidity and mortality.

Bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation and enzyme replacement therapy (ERT) are the mainstays of treatment of these patients.

We report the clinical courses of two patients who have been treated with recombinant human α -L-iduronidase (Iaronidase) for 30 months and a third patient who began ERT 3 months ago. None of these patients has presented adverse events related to ERT.

Keywords

Mucopolysaccharidosis, Hurler-Scheie syndrome, enzyme replacement therapy, children

Introducción

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad metabólica lisosomal producida por un déficit enzimático de α -L-iduronidasa que da lugar a una acumulación de los glucosaminoglucanos (GAG) dermatán y heparán sulfato en los órganos y los tejidos, así como a un aumento de su excreción urinaria. Se hereda de una forma autosómica recesiva y se han descrito más de 80 mutaciones (las más frecuentes en la población caucásica europea son la W402X y la Q70X), lo que da lugar a una

gran heterogeneidad fenotípica cuya gravedad depende de la capacidad residual enzimática. Existen tres subtipos: la enfermedad de Hurler (MPS IH) es la más grave, la enfermedad de Scheie (MPS IS) es la más leve y la enfermedad de Hurler-Scheie (MPS IHS) es la forma intermedia.

Es una enfermedad crónica y progresiva, con manifestaciones multisistémicas (tabla 1). La disminución de la capacidad pulmonar y los síntomas de obstrucción de las vías altas (síndrome de apnea-hipopnea del sueño) son los factores que originan

TABLA 1

Manifestaciones clínicas de la MPS I

- Sistema nervioso central
 - Retraso mental
- Sistema cardiovascular
 - Miocardiopatía
 - Hipertensión arterial
- Sistema esquelético
 - Talla baja
 - Disostosis múltiple
 - Deformidades en extremidades con contracturas articulares
- Aparato digestivo
 - Hepatosplenomegalia
- Piel
 - Infiltración dérmica de productos acumulados
- Ojos
 - Opacidad corneal
- Otros
 - Rasgos toscos (frente prominente y lengua grande)

MPS I: mucopolisacaridosis tipo I.

mayor morbimortalidad. La afectación cardiopulmonar, junto con los problemas articulares, constituyen una causa de limitación importante en la actividad diaria de los pacientes¹.

El diagnóstico se basa en la cuantificación de los GAG en orina y en el estudio enzimático específico en la piel (fibroblastos) y/o leucocitos, junto con la determinación de las mutaciones propias de la enfermedad.

El trasplante de médula ósea (TMO) o, si no hay donante histocompatible, de células madre hematopoyéticas procedentes de sangre periférica o de cordón, junto con el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) constituyen los principales pilares terapéuticos (figura 1). La terapia génica será probablemente el tratamiento del futuro².

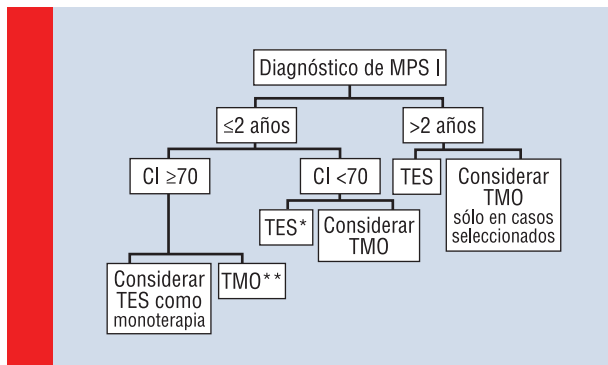


Figura 1. Algoritmo de tratamiento

*TES como monoterapia debería considerarse como primera opción en este grupo de pacientes; **Resultados en estudio. TES: tratamiento enzimático sustitutivo; TMO: trasplante de médula ósea; CI: capacidad inspiratoria. MPS I: mucopolisacaridosis tipo I. Tomada de Muenzer J, Wraith JE. Treatment and management guidelines for MPS I. Poster presentation ASHG 2003

Presentamos 2 casos de MPS I que han recibido tratamiento sustitutivo con enzima recombinante α -L-iduronidasa (Iaronidasa) durante 30 meses, y otro paciente que empezó la terapia hace 3 meses. No han presentado complicaciones atribuibles al tratamiento.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 15 años de edad, en quien se detectan a los 5 años rasgos fenotípicos y clínica compatibles con MPS I (tipo Hurler-Scheie); posteriormente, dicho diagnóstico se confirmó a los 8 años de vida con la medición de la actividad enzimática de α -L-iduronidasa, que fue de 4,06 nmol/min/g de proteína. También presentaba una excreción aumentada de GAG en orina, de 26,14 mg GAG/mmol de creatinina. Su genotipo es R621X/IVS8+4A>G, y la segunda de estas mutaciones no se ha descrito previamente en la bibliografía científica.

A los 11 años presenta un empeoramiento progresivo, con aumento de la dificultad respiratoria y de las rigideces articulares, lo que condicionó una notoria limitación de su capacidad para la realización de actividades físicas. Inicia TES a los 12 años y 5 meses, en cuanto se dispuso de dicha terapia.

Caso 2

Mujer de 10 años de edad, hermana del paciente anterior, diagnosticada de MPS I (tipo Hurler-Scheie) a la edad de 3 años, por presentar el fenotipo característico de dicha enfermedad. Se confirma el diagnóstico con la medición de la actividad enzimática, que fue de 1,33 nmol/min/g de proteína. La excreción de GAG en orina fue de 38,37 mg GAG/mmol de creatinina en el momento del diagnóstico. Presenta el mismo genotipo que el paciente anterior. Inicia TES a los 7 años y 5 meses de edad, cuando estuvo disponible la α -L-iduronidasa recombinante humana.

Caso 3

Varón de 10 meses de edad diagnosticado a los 6 meses de MPS I por presentar una tumoración lumbosacra, en cuyo estudio radiográfico se demuestran hallazgos compatibles con dicha patología. No presenta otras manifestaciones clínicas y su desarrollo psicomotor es normal. El diagnóstico, como en los casos anteriores, se confirma con la medición de la actividad enzimática de α -L-iduronidasa, que es de 0,01 μ kat/kg de proteína. La excreción de GAG en orina fue de 161 mg GAG/mmol de creatinina. Los resultados del estudio genético son Q70X/IVS8-1delG, y no se ha descrito previamente en la bibliografía médica la segunda de estas mutaciones. A pesar de la escasa experiencia en el TES en menores de 5 años, se ha empezado a administrar Iaronidasa a los 8 meses de edad, por lo que aún no disponemos de resultados valorables en este caso.

La pauta de tratamiento ha consistido en la infusión intravenosa de Iaronidasa (α -L-iduronidasa recombinante humana; Aldurazyme®) en dosis de 100 UI/kg/semana, diluida en suero fisiológico y durante un tiempo de infusión de 4 horas, que es

TABLA 2

Evolución de los pacientes con tratamiento sustitutivo

| | Caso 1 (pre- <i>TES</i>) | Caso 1 (post- <i>TES</i>) | Caso 2 (pre- <i>TES</i>) | Caso 2 (post- <i>TES</i>) |
|--|---------------------------|--|---------------------------|--|
| Peso (kg) (percentil) | 30,9 (3-10) | 43 (3-10) | 18,1 (3-10) | 29,1 (25-50) |
| Talla (cm) (percentil) | 123,2 (<3) | 142 (<3) | 117,3 (25) | 136 (50) |
| Excreción GAG (mg GAG/mmol creatinina) | 26,14 | 3,92 (antes de perfusión) 3,87 (3 días después) | 38,37 | 10,11 (antes de perfusión) 8,03 (3 días después) |
| Hepatomegalia | | | | |
| Volumen (mL, %) | 920 | 912 (2,1) | 703 | 586 (2) |
| Proporción (nr ×) | (3,3%) | ×1 | (4,1%) | ×1 |
| Variación | ×1,3 | -36% | ×1,6 | -51% |
| Esplenomegalia | | | | |
| Volumen (mL, %) | 130 | No valorable | 121 | No valorable |
| Proporción (nr ×) | (0,5%) | | (0,7%) | |
| Variación | ×2,5 | | ×3,5 | |
| Natación (tiempo): 50 m libres | 2' 2" | 1' 00" 16" | No hay tiempos | 1' 29" (diciembre de 2005) 1' 24" (octubre de 2006) |
| Espirometría: capacidad vital forzada (L, % del teórico) | 1,12 (64) | 1,79 (72,2) | 0,81 (59) | 1,23 (58) |
| Polisomnografía | | | | |
| Apnea-hipopnea | 3 | 3 | 3 | 17 |
| Sat O ₂ media (%) | 97 | 97,1 | 97,5 | 98,2 |
| Desaturaciones | 7 | 6 | 3 | 22 |

TES: tratamiento enzimático sustitutivo; GAG: glucosaminoglucanos.

En niños sanos, la proporción normal de hígado/peso corporal es del 2,2-3,5%, según la edad y el sexo, y la del bazo del 0,2%¹⁰⁻¹².

la pauta utilizada habitualmente, ya que son dosis de eficacia probada y con un perfil de seguridad adecuado^{1,3}. Previamente a la infusión, los pacientes eran premedicados con un antihistamínico sedante (hidroxicina) y un antitérmico (paracetamol) por vía oral para minimizar las posibles reacciones de hipersensibilidad.

La evaluación de los pacientes, antes y durante el tratamiento sustitutivo, ha consistido en la determinación periódica de datos antropométricos, hemograma, excreción de GAG en orina, anticuerpos antilaronidasa, electrocardiograma y ecocardiograma, espirometría y polisomnografía, serie ósea y resonancia magnética y tomografía computarizada abdominales para valorar la disminución de los volúmenes viscerales. También se han realizado exámenes oftalmológicos seriados para evaluar la mejoría de las opacidades corneales y se ha efectuado una valoración periódica en el servicio de traumatología para determinar la evolución de las rigideces articulares de los pacientes.

Para evaluar la mejoría de la tolerancia al ejercicio físico, en lugar de emplear la prueba de los 6 minutos de marcha^{1,4}, que es simple y práctica, y evalúa globalmente la función pulmonar, muscular y cardiovascular, hemos empleado la evolución favorable en los tiempos de natación, deporte que practican los pacientes habitualmente.

Los datos sobre la respuesta al TES de los 2 primeros pacientes se reflejan en la tabla 2. Como se puede observar, globalmente han presentado una evolución clínica favorable, que se

demuestra por el aumento del peso y la talla, así como la disminución del tamaño de las visceromegalias, además del aumento de la tolerancia al ejercicio físico y la mejoría de las rigideces articulares. También han mejorado los parámetros de función respiratoria y el índice apnea/hipopnea de la polisomnografía. Analíticamente, se ha apreciado una disminución de la excreción urinaria de GAG, además de la positividad de los anticuerpos antilaronidasa.

Aun así, debemos comentar que en el caso 2, en la espirometría realizada a los 30 meses del TES, se aprecia un patrón restrictivo moderado, con una capacidad vital forzada (CVF) del 58% del valor teórico, que no tiene significación clínica, por lo que cabe sospechar la escasa colaboración de la paciente durante la realización de la prueba. En esta misma paciente no se puede valorar tampoco la evolución de los tiempos de natación antes y durante el TES, ya que, previamente al inicio del tratamiento sustitutivo, era incapaz de nadar una distancia mínima de 25 m. Sin embargo, en los últimos meses sí se ha observado una evolución favorable en dichos tiempos, puesto que en 10 meses ha disminuido en 5 segundos su tiempo en los 50 m libres.

Discusión

Actualmente, los pilares fundamentales en que se basa el tratamiento de la MPS I son el TMO o el trasplante de células madre hematopoyéticas, procedentes de sangre periférica o de

cordón umbilical, y el TES, que trata de conseguir suficiente actividad enzimática para prevenir y revertir la acumulación de GAG⁵, para lo cual es necesario únicamente un 1-2% de actividad enzimática residual⁶. Además, la mayoría de los pacientes necesitan ser intervenidos quirúrgicamente en algún momento de su vida; las intervenciones más frecuentes son la inserción de tubos de drenaje timpánico en casos de otitis media serosa, la descompresión nerviosa causada por el síndrome del túnel carpiano, la descompresión medular, el trasplante corneal y las correcciones dentarias⁵. Probablemente, en el futuro el tratamiento de elección sea la terapia génica, aunque su desarrollo aún está en fases muy tempranas².

Aunque fue en 1964 cuando De Duve propuso que el TES podría ser una buena estrategia terapéutica en las enfermedades de depósito lisosomal^{7,8}, hasta el año 2003 no fue aprobado el uso de laronidasa en la Unión Europea, después de una década de ensayos preclínicos y clínicos⁹.

Igual que ha ocurrido en otras enfermedades de depósito lisosomal, como la enfermedad de Gaucher y la de Fabry, el pronóstico y, sobre todo, la calidad de vida de los pacientes con formas atenuadas de MPS I (enfermedad de Hurler-Scheie y enfermedad de Scheie) han cambiado radicalmente desde que se ha iniciado el TES con laronidasa. En las formas más graves de MPS I, o síndrome de Hurler, en que hay afectación del sistema nervioso central, el uso de laronidasa es más limitado, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no tendría influencia en las manifestaciones neurológicas de la enfermedad¹. Sin embargo, en estos pacientes el uso precoz de TES podría mejorar las funciones cardíaca y respiratoria, facilitando la tolerancia del TMO, que sería el tratamiento de elección en estos casos (figura 1). La administración de laronidasa durante 6-12 semanas antes y hasta 3 meses después del trasplante de células hematopoyéticas podría ser una forma de mejorar el rendimiento y estabilizar clínicamente la enfermedad, antes de que empiece la producción enzimática endógena por las células del donante⁶.

Como se desprende de los datos obtenidos en los estudios realizados con laronidasa^{1,3}, ésta ha demostrado ser eficaz para la reducción de los volúmenes viscerales y el aumento del peso y la talla si se iniciaba prepuberalmente. A su vez, conseguía mejorar la función cardíaca y pulmonar, disminuyendo el índice de apneas e hipopneas del sueño y aumentando la CVF, además de mejorar las limitaciones articulares; todo ello contribuye a aumentar la tolerancia al ejercicio físico y, por tanto, a mejorar la calidad de vida de estos pacientes. El estudio realizado por Kakkis et al., a diferencia de lo ocurrido con nuestros pacientes, no demostró una mejoría de las opacidades corneales, aunque sí una reducción de la sensación de fotofobia. Análíticamente, se demostró una importante disminución de la excreción urinaria de GAG en ambos pacientes, aunque seguía siendo alta en el caso 2; en otros estudios, se ha observado que este descenso empezaba a apreciarse ya en la cuarta semana y se mantenía a lo largo del tiempo de tratamiento¹. Esta disminución era dosis-respuesta, ya que se observó que la ex-

creción urinaria de GAG aumentaba un 6% después de no administrar una infusión y un 12% si no se administraban 2 infusiones consecutivas⁹. Como parte del estudio de seguimiento, en los 2 primeros casos se recogieron muestras de orina para determinar la excreción urinaria de GAG el día de la perfusión de laronidasa y previa a ésta o a los 3 días; se obtuvieron diferencias significativas en el caso 2, lo que implica la necesidad de estudios más exhaustivos sobre el momento idóneo para realizar dicha prueba, ya que podría tener implicaciones sobre la necesidad de aumentar la dosis o acortar el intervalo entre perfusiones en este caso.

En dichos estudios se evaluó periódicamente la aparición de anticuerpos antilaronidasa, que se detectaron en una proporción variable, del 40³ al 91%¹, aunque estos niveles tendían a disminuir tras 6 meses de TES⁹. Sin embargo, las cifras de inmunoglobulina (Ig) G antilaronidasa no influyeron sobre la tolerancia y la eficacia del tratamiento, hubo cambios significativos en la aparición de reacciones adversas relacionadas con la infusión, valoradas antes y después de la seroconversión⁹.

El TES ha mostrado un excelente perfil de seguridad y escasos efectos secundarios. Además de la aparición de anticuerpos IgG antilaronidasa, únicamente se han comunicado fenómenos de hipersensibilidad transitorios en el momento de la infusión, consistentes, sobre todo, en fiebre, cefalea, rinitis y erupciones cutáneas, aunque la frecuencia fue similar en el grupo tratado con laronidasa y en el grupo control^{1,7}. Para minimizar dichos efectos, se suele premedicar a los pacientes con un antihistamínico y un antitérmico por vía oral y, en caso de que éstos aparezcan, se solucionan fácilmente disminuyendo la velocidad de perfusión del fármaco.

A partir de nuestra limitada experiencia, podemos concluir que los resultados obtenidos en los 2 casos presentados son superponibles a los previamente comunicados, salvo en lo concerniente a la mejoría de las opacidades corneales. El tercer paciente sólo ha realizado TES durante 3 meses, por lo que aún no podemos valorar sus beneficios, pero sí cabe decir que de momento no ha presentado ningún tipo de efecto secundario atribuible a la medicación; sin embargo, debemos comentar que, en este caso en concreto, será difícil valorar su mejoría (o no empeoramiento) debido a las escasas manifestaciones clínicas que presenta. En conclusión, podemos decir que laronidasa ha demostrado ser eficaz y segura en el TES de la MPS I, a pesar de la escasez de ensayos clínicos realizados y de la limitada experiencia en su uso debido a su reciente comercialización, tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea. ■

Bibliografía

1. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human α -L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004; 144: 581-588.

2. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited diseases, 8.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill Medical, 2001: 3.421-3.452.
3. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001; 344: 182-188.
4. Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. Acta Paediatr. 2005; 94 Supl 447: 58-60.
5. 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.
6. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. N Engl J Med. 2004; 350: 1.932-1.934.
7. Brooks DA. α -L-iduronidase and enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Biol Ther. 2002; 2(8): 967-976.
8. Sardón O, García Pardos C, Mintegui J. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana α -L-iduronidasa. An Pediatr. 2005; 63(1): 61-67.
9. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother. 2005; 6(3): 489-506.
10. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, et al. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency-macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. N Engl J Med. 1991; 324: 1.464-1.470.
11. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001; 344: 182-188.
12. Alentado N, Escrig R, Dalmau J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. Acta Paediatr Esp. 2005; 63(9): 373-376.