

Sociedad Argentina de Pediatría
Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo

Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I

*Consensus on Mucopolysaccharidosis
Type I diagnosis and treatment*

*Grupo de Trabajo Enfermedades poco frecuentes**

INTRODUCCIÓN

Frente a los avances de la investigación y la disponibilidad de nuevos recursos terapéuticos para pacientes con enfermedades muy poco frecuentes, parece oportuno que los pediatras cuenten a nivel nacional con guías consensuadas sobre las conductas a seguir, respecto del diagnóstico y tratamiento de enfermedades poco frecuentes.

Con este objetivo, los autores elaboraron este consenso sobre mucopolisacaridosis de tipo I, según el nivel actual del conocimiento.

Las mucopolisacaridosis son trastornos congénitos causados por deficiencias de enzimas lisosomales específicas, imprescindibles para el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS). La acumulación de los GAGS ocurre en varios órganos y tejidos, lo cual genera una serie de signos y síntomas que representan un amplio espectro clínico. El diagnóstico y tratamiento óptimos requieren el trabajo interdisciplinario entre pediatras, genetistas, expertos en enfermedades metabólicas, neurólogos, especialistas en neurodesarrollo y en crecimiento, gastroenterólogos, especialistas en trasplante de médula ósea, oftalmólogos, cardiólogos, ortopedistas, cirujanos y fisioterapeutas.

Se conocen siete tipos diferentes de mucopolisacaridosis causadas por la deficiencia de 10 enzimas. En la mucopolisacaridosis de tipo I (MPS I) existe una actividad catalítica deficiente de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa (encargada de hidrolizar los residuos terminales del ácido alfa-L-idurónico). El déficit de su función resulta en la acumulación de los GAGS dermatán sulfato y heparán sulfato. Como se desarrolla más adelante, se reconocen 3 formas clínicas de diferente gravedad, que constituyen un espectro amplio de gravedad sin límites precisos, lo que puede plantear dificultad para tomar decisiones terapéuticas.

La actividad enzimática deficiente es producto de una mutación en el gen que codifica la alfa-L-iduronidasa (IDUA 4P), cuyo mecanismo de herencia es autosómico recesivo.

Es una enfermedad poco frecuente, cuya incidencia global, sin distinguir subtipos clínicos, es de 0,99-1,19 casos cada 100.000 nacidos vivos.^{1,2} Se desconoce la prevalencia en nuestro país, pero teniendo en cuenta estos supuestos, con 700.000 nacimientos anuales podrían nacer 7 casos nuevos por año.

Actualmente (2007), se encuentran identificados y en seguimiento por los

Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes

Coordinadora del Consenso:

Dra. Luisa Bay.

Participantes:

Dr. Hernán Amartino, Dra. Cristina Barreiro, Dra. Valeria Cozzo, Dra. Liliana Czornyj, Dr. Guillermo Drellichman, Dr. Hernán Eiroa, Dra. Virginia Fano, Dra. M. Isabel Fernández, Biol. Alicia Giner, Dr. Norberto Guelbert, Dra. Delfina Marchione, Dr. Gabriel Martino, Dra. Marcela Pereyra, Dra. María Gabriela Perichón, Dr. Jorge Perochena, Dr. César Picón y Dra. Norma Specola.

Correspondencia:
Dra. Luisa Bay.
bay.luisa@gmail.com

Recibido: 13-5-08
Aceptado: 19-6-08

especialistas participantes en este consenso 33 pacientes vivos, con diferentes formas clínicas: 18 casos graves (Hurler); 12 moderados (Hurler-Scheie) y 3 leves (Scheie).

FORMAS CLÍNICAS DE MPS I

Las 3 formas clínicas identificadas presentan gravedad decreciente; se denominan: Hurler (H); Hurler-Scheie (HS) y Scheie (S). Se trata de un espectro de variabilidad fenotípica que abarca todas las variantes intermedias posibles entre las formas graves y las leves.³

Hurler

Forma clínica grave, descrita por primera vez en 1919 por Gertrud Hurler. Los primeros síntomas se presentan a partir de los 2 meses de edad. Aparecen progresivamente e incluyen: 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. Es necesario establecer el diagnóstico antes de los 2 años de edad a fin de poder iniciar oportunamente un tratamiento efectivo.

La muerte, que en esta forma clínica ocurre en su evolución natural antes de los 10 años, con una media de 6,25 años (intervalo 1,3-10,9),⁴ es causada por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.

Hurler-Scheie

El inicio de los síntomas en esta forma moderada se observa entre los 3 y los 8 años; incluyen: disostosis múltiple, baja talla, opacidad corneana, hipoacusia, enfermedad valvular cardíaca y rigidez articular. El cociente intelectual puede ser normal o presentarse un retraso mental leve. El óbito ocurre durante la segunda o tercera década de la vida, por enfermedad respiratoria y complicaciones cardiovasculares.

Scheie

En esta forma clínica leve, los síntomas incluyen: rigidez articular, enfermedad valvular aórtica, opacidad 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 presentar algunos casos complicacio-

nes cardíacas en la adultez y compresión de la médula espinal a nivel cervical. Los síntomas comienzan luego de los 5 años y se suele diagnosticar entre los 10 y los 20 años.

DIAGNÓSTICO

Puede establecerse por inclusión de esta enfermedad en los programas de pesquisa neonatal de enfermedades congénitas o por sospecha clínica ante la aparición de los síntomas.

a. Pesquisa neonatal

Las condiciones de inclusión de una enfermedad en un programa de pesquisa son conocidas, pero se hallan en revisión permanente.⁵ Hasta el momento, los datos existentes no indican que la pesquisa neonatal para MPS I sea una herramienta necesaria y adecuada, en tanto no puede prever el curso clínico de la enfermedad. Esto sería necesario, pues las decisiones terapéuticas para MPS I difieren según la forma clínica, como se plantea más adelante.

b. Sospecha clínica

La sospecha por parte del pediatra debería comenzar con la aparición de los primeros síntomas. Las consultas iniciales suelen estar relacionadas con la repetición de infecciones óticas o de las vías aéreas superiores y con hernias; otros síntomas puedan pasar desapercibidos en los primeros meses; la facies tosca se presenta en forma progresiva. Se debe estar alerta para no demorar el diagnóstico y las posibilidades terapéuticas de estos niños.

Sospechada la enfermedad, la presencia en orina de glicosaminoglicanos se puede detectar con una reacción colorimétrica en un laboratorio de baja complejidad;⁶ si es positiva, una cromatografía en placa delgada permitirá identificar los glicosaminoglicanos excretados (heparán y dermatán sulfato) y confirmar la positividad de la primera reacción. El paso posterior es la confirmación enzimática.

c. Confirmación enzimática del diagnóstico

Se define por la deficiencia o ausencia de la actividad de la enzima alfa-L-iduronidasa en leucocitos purificados o cultivo de fibroblastos.⁷

La posibilidad de medir la enzima en gotas de sangre en papel de filtro⁸ es una nueva metodología que 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.

d. Genética

El gen que codifica la enzima (IDUA) está situado en el brazo corto del cromosoma 4, (4 p16.3) y tiene aproximadamente 19 kb en 14 exones.

Estudios moleculares

Usos clínicos:

- Confirmación del diagnóstico.
- Estudio de portadores.
- Diagnóstico prenatal.
- Correlación genotipo-fenotipo (sólo para ciertas mutaciones).

Confirmación del diagnóstico

En la actualidad, la determinación del genotipo de un paciente con MPS I no es un procedimiento de rutina. Han sido descritas alrededor de 90 mutaciones en MPS I, que incluyen las sin sentido, de cambio de sentido, de alteración del sitio de corte y empalme (*splicing*), deleciones e inserciones.

Como en toda enfermedad autosómica recesiva, la frecuencia y distribución de las mutaciones depende de la población estudiada. En algunas poblaciones, el estudio de 6 mutaciones permite el diagnóstico de la enfermedad, pero es de suponer que por la formación multiétnica de la población argentina, el estudio de unas pocas mutaciones no alcanza significancia para el diagnóstico. Hasta la fecha estos estudios no han sido realizados en población argentina.

De datos publicados se desprende que 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 heterocigotas. Su diagnóstico solo es posible cuando se han diagnosticado las dos mutaciones en el paciente o mediante estudio de ligamiento.

Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal puede ser realizado 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.⁹

El diagnóstico prenatal no debe basarse en:

- el dosaje de glicosaminoglicanos en líquido amniótico ni en
- el examen de microscopia electrónica de las células sin cultivar del líquido amniótico.¹⁰

Cuando las mutaciones del gen son conocidas, este estudio le confiere mayor certeza al diagnóstico.

Correlación genotipo-fenotipo

En general, la cantidad de L-iduronidasa del paciente 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. De la revisión de la bibliografía se infiere que 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.¹¹ 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

Como en toda enfermedad grave de etiología genética, uno de los mayores beneficios para la familia de un paciente es el asesoramiento genético. Debe ser realizado por expertos que conozcan a fondo la naturaleza de la enfermedad, sus variantes clínicas, posibilidades terapéuticas y riesgos de recurrencia.

Como 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 (*vide supra*).

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO

En el momento del diagnóstico y durante el seguimiento es aconsejable la elaboración de una ficha de seguimiento, como la que se propone en el *Anexo*, para establecer parámetros de compromiso y gravedad inicial y evolutiva y, en el caso de instaurar algún tratamiento específico, controlar los cambios con evaluaciones regladas.

RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO

Como se mencionó, la acumulación de glicosaminoglicanos (heparán y dermatán sulfato) en las células es la consecuencia de la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa. El descubrimiento del sistema de reconocimiento por parte de los receptores celulares de enzimas con residuo de manosa-6-fosfato y la posibilidad de incorporación de dicha enzima a la célula con déficit, es el punto de partida del tratamiento para las enfermedades lisosomales.

Por el mencionado mecanismo, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas y el uso de enzima recombinante producida por ingeniería genética provee a las células de adecuada cantidad de enzima para evitar o corregir la acumulación de glicosaminoglicanos.

El tratamiento iniciado antes de que se produzca la acumulación progresiva de glicosaminoglicanos podría evitar daños irreversibles en las células.

a. Trasplante de médula ósea (TMO)

Desde 1980 se han realizado en el mundo más de 300 TMO alogénicos en pacientes con MPS I. El TMO corrige la deficiencia enzimática en esta enfermedad 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 GAG en los tejidos. Corrige las apneas del sueño, normaliza la excreción urinaria de GAG, normaliza la hepatoesplenomegalia y detiene y evita la acumulación de GAG en el sistema nervioso central (SNC). El TMO no corrige las deformidades esqueléticas (disostosis óseas), las valvulopatías y algunas anomalías oftalmológicas que pueden persistir y hasta progresar.

El TMO presenta un riesgo significativo de complicaciones (rechazo y mortalidad relacionada al trasplante), dependiendo del tipo de TMO.

Está indicado en menores de 2 años sin compromiso del SNC o con compromiso mínimo, en pacientes con exámen neurológico normal y cociente intelectual (CI) mayor de 70%.

Cuando el donante es un hermano HLA-compatibles, la sobrevida es de alrededor del 75%, la mortalidad del 25% y la falla de implante del 7,4%. La reacción injerto contra huésped (GVHD, por su sigla en inglés) aguda informada es de 32-55%.¹² Estadísticamente, sólo un 25-30% de los pacientes tienen un hermano HLA-compatibles que pueda ser donante.

Actualmente, existe la posibilidad, para el 50-60% de los pacientes, de tener un donante no relacionado de bancos de donantes voluntarios de MO o de cordón umbilical. Si el donante de MO es no relacionado, la sobrevida es del 62% cuando la celularidad es mayor de 3,5 células por 10⁸ k.o. con un mayor porcentaje de mortalidad (50%) y falla de implante que los otros tipos de TMO; la incidencia de GVHD aguda es de 30% y la crónica extensiva de 18%.¹³

El TMO no relacionado de sangre de cordón umbilical logra la mejor sobrevida (85%), la menor mortalidad (15%) y el menor porcentaje de falla de implante: 0%.¹⁴

Entonces, las indicaciones del tipo de TMO son:

1. Preferentemente hermano HLA compatible, no enfermo.
2. TMO no relacionado: preferentemente TMO de sangre de cordón umbilical con compatibilidad total (*full match*) (por serología A, B y DR por alta resolución) o TMO no relacionado de MO HL histoidéntico (A, B y DR de alta resolución).

Cada centro de TMO decidirá caso por caso la posibilidad de realizar TMO no relacionado con diferencias en su histocompatibilidad.

b. Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

Es un tratamiento etiológico específico que mediante la administración suficiente de la enzima deficitaria trata de evitar o revertir la acumulación de glicosaminoglicanos intracelulares. La terapia de reemplazo enzimático consiste en la administración semanal de iduronidasa recombinante humana (laronidasa) en una dosis de 100 unidades/kg/sem por vía endovenosa (0,58 mg/kg/sem).

Hasta la fecha, se ha demostrado que el TRE es un tratamiento seguro y efectivo y los beneficios comprobados incluyen mejoría de la función pulmonar con aumento de la capacidad vital y la distancia caminada en una prueba de 6 minutos en las formas moderadas y leves (Hurler-Scheie y Scheie). Disminución significativa de la hepatoesplenomegalia, aumento de la movilidad de hombros y codos y disminución del índice de apneas e hipopneas durante el sueño, y disminución de la eliminación de glicosaminoglicanos urinarios.¹⁵⁻¹⁷

En las formas graves, en menores de 5 años, (Hurler y Hurler-Sheie) que no han recibido trasplante de células precursoras hematopoyéticas, la medicación es también bien tolerada, pero existe poca experiencia comunicada; produce disminución de la hepatomegalia, de la proporción de casos con hipertrofia ventricular izquierda, mejoría o estabilización en los estudios de sueño y disminución de la excreción de glicosaminoglicanos urinarios. El desarrollo mental, evaluado durante 1 año, no mostró deterioro en los menores de 2,5 años y en las formas moderadas; en cambio, los mayores de 2,5 años con síndrome de Hurler, que ya presentaban deterioro, continuaron mostrando un trayecto aplanado en el desarrollo de su edad mental.¹⁸

No se ha demostrado que la enzima recombinante atraviese la barrera hematoencefálica y actúe en consecuencia en el SNC.¹⁹

Como la MPS I es una enfermedad de manifestaciones multisistémicas muy variables y de curso progresivo, la indicación de la TRE contempla diversos escenarios clínicos:

1. Puede indicarse en niños menores de 2 años con formas graves, con riesgo de compromiso del SNC, de tipo Hurler, mientras se los prepara para el TMO. El TRE puede mejorar la función respiratoria, disminuye el riesgo de apnea-hipopnea y la hepatoesplenomegalia. Mejora las condiciones clínicas del paciente previo al trasplante, aunque no modifica el pronóstico del TMO.
2. En niños mayores de 2 años con deterioro cognitivo (CI <70 según escalas estandarizadas, por ejemplo: Bailey, Wippsy y Wisc-III), la indicación terapéutica deberá ser evaluada por un comité de ética, la familia y expertos para definir la posible indicación del TRE o de cuidados paliativos. Se debe evaluar el riesgo-beneficio individualizado para cada paciente, teniendo en cuenta que el tratamiento podrá mejorar la calidad de vida y prolongarla, pero no evitará la acumulación de glicosaminoglicanos en el SNC y su compromiso funcional y anatómico.
3. Los pacientes sin compromiso del SNC o con afectación leve (con formas Hurler-Scheie o Scheie), requieren tratamiento (TRE) en los siguientes casos:
 - a. Signos de obstrucción de la vía aérea superior.
 - b. Apneas de sueño con una frecuencia mayor de 1/hora para pacientes menores de 18 años o mayor de 5/hora en adultos. (El índice de apneas-hipopnea es el promedio de apneas o hipopneas por hora de sueño).²⁰

- c. Saturación de O₂ nocturna promedio <92% en niños y <de 85% en adultos.
- d. Intubación difícil. Uso de CPAP (*continuous positive airways pressure*) o BiPAP.
- e. Enfermedad de la vía aérea (sintomática o asintomática), incluida la insuficiencia respiratoria restrictiva detectada y confirmada por pruebas funcionales (espirometría) que indiquen una capacidad vital forzada (CVF) menor de 80% de lo esperable para la edad.
- f. Funcionalidad cardíaca: si la reducción en la fracción de eyección es menor de 56% (RN= 56-78%).
- g. Prueba de la marcha de los 6 minutos: se sugiere que una distancia recorrida en ese tiempo menor de 300 m se considere como un marcador de indicación terapéutica.
- h. Limitaciones en la movilidad articular para realizar actividades cotidianas (vestirse, higienizarse, alimentarse, desplazarse) y contracturas dolorosas.

Se debe tener en cuenta que un tratamiento temprano en estos casos podría prevenir la aparición de algunas de las complicaciones mencionadas.

4. En pacientes con compromiso leve con forma Sheie, los riesgos y beneficios del tratamiento no han sido establecidos. Cada caso será también evaluado en particular.

Aquellos pacientes con MPS I sin compromiso neurológico y que no reúnen ninguno de los criterios antes mencionados, deberían estar bajo seguimiento anual, sistemático, con evaluaciones diseñadas para detectar el deterioro de las funciones detalladas, para la oportuna indicación de la terapia de reemplazo.

Contraindicaciones actuales

- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Pacientes terminales.
- Pacientes que presentan enfermedad asociada que amenaza la vida cuyo pronóstico no cambiará con la TRE.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN TRATAMIENTO

Es necesario contar con una evaluación basal completa, como se menciona anteriormente y realizarla con periodicidad (6 meses), para evaluar en cada caso datos objetivos de la evolución del cuadro clínico, que permitan sopesar la efectividad del tratamiento (ver *Anexo*).

REGISTRO DE MPS I

Existe un registro internacional de pacientes con MPS I (www.MPSRegistry.com) que es una base de datos observacional de la historia natural y evolución de la enfermedad con tratamiento específico o sin él. La participación es abierta a todos los médicos que asisten pacientes con esta enfermedad. El sitio es sostenido por el laboratorio Genzyme y sus objetivos principales son:

1. Evaluar la efectividad y seguridad de Laronidasa (Aldurazyme) a largo plazo;
2. Mejorar la comprensión de la variabilidad, progresión e historia natural de MPS I;
3. Ayudar a la comunidad médica con el desarrollo de recomendaciones para el monitoreo y el informe de la evolución de pacientes para optimizar su cuidado;
4. Caracterizar y describir la población de pacientes con MPS I como un todo. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague A, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
2. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-6.
3. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet* 1985; 20(3):471-81.
4. Leroy JG, Crocker AC. Clinical definition of the Hurler-Hunter phenotypes. A review of 50 patients. *Am J Dis Child* 1966; 112:518-30.
5. McCabe L, McCabe E. Newborn screening as a model for population screening. *Mol Genet Metab* 2002; 75: 299-307.
6. De Jong J, Wevres RA, Laarakkers C, et al. Dimethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidosis. *Clin Chem* 1989; 35:1472-7.
7. Kresse H, von Figura K, Klein U, et al. Enzymatic diagnosis of genetic mucopolysaccharid storage disorders. *Method Enzymol* 1982; 83:559-72.
8. Wang D, Eadala B, Sadilek M, et al. Tandem mass spectrometric analysis of dried blood spots for screening of mucopolysaccharidosis I in newborns. *Clin Chem* 2005; 51:898-900.
9. Archer IM, Kingston HM, Harper P. Prenatal diagnosis of Hunter syndrome. *Prenat Diagn* 1984: 195-200.
10. Hug G, Soukup S, Chuck G, Ryan M. Antenatal diagnosis of mucopolysaccharidosis type I (Hurler disease) is not possible by electron microscopy of uncultured amniotic fluid cells. *J Med Genet* 1984; 21:359-63.
11. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of literature. *Genet Med* 2003; 5:286-94.
12. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. *Blood* 1998; 91:2601-2608.
13. Peters C, Balthazore M, Shapiro EG, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996; 87:4894-4902.
14. Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350:1960-1969.
15. Miebach E. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr* 2005; 94:58-60.
16. Kakis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-8.
17. Wraith J, Clarke A, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human -L-iduronidase (aronidase). *J Pediatr* 2004; 144:581-8.
18. Wraith JE, Beck M, Lane R, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alfa-l-Iduronidase (Laronidase). *Pediatrics* 2007; 120:e37-e46.
19. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis Type I. *N Engl J Med* 2004; 350:1932-1934.
20. Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1235-9.

ANEXO. Ficha de evaluación y seguimiento

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.

Fecha de nacimiento:
Fecha y edad de comienzo de los síntomas:

Fecha de evaluación:
Fecha y edad de sospecha clínica:

HISTORIA CLÍNICA DETALLADA

Datos antropométricos

Talla:..... cm (percentilo y puntaje Z)
PC:.....cm (percentilo y puntaje Z)

Peso:..... kg (percentilo y puntaje Z)
Estadio Tanner:..... Edad ósea:..... años

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 (por especialista)

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

Aspecto otorrinolaringológico

Infecciones de vías aéreas superiores recurrentes sí/no
Hipertrofia amigdalina sí/no
Hipertrofia adenoidea sí/no

Evaluación audiológica (según edad)

Prótesis auditiva sí/no

Aspecto cardiovascular

Presión arterial: mm Hg
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
Polisomnografía con oximetría de pulso: n° apneas/hora:
Soporte respiratorio sí/no tipo de soporte:

Aspecto gastrointestinal

Diarrea crónica sí/no
Hepatomegalia..... cm altura total
Esplenomegalia..... cm (ECO)

Aspecto músculo esquelético

Radiografías

Cráneo perfil:

Columna dorsolumbar 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 predeterminada o *end point*). 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:

Prueba de Bayley: (hasta 2^{11/12} años)

Prueba de Wipsi: (3-5^{11/12} años)

Prueba de WISC-III: (6-16 años)

Compromiso medular:

Síndrome de túnel carpiano:

Velocidad de conducción nerviosa:

TAC SNC:

RMN médula:

Rendimiento físico y funcionalidad articular

PPM (*Physical performance measure*) en mayores de 5 años.²⁰

Se evalúa a través de pruebas regladas la funcionalidad de las articulaciones y el rendimiento físico; es útil para controlar evolutividad de la enfermedad o del tratamiento.

Laboratorio

Hemograma:

Hepatograma:

Gases en sangre arteriales:

Dosaje cuantitativo de GAGS urinarios (control de tratamiento):
