

ACTA PEDIÁTRICA

ESPAÑOLA

 @actapediatrica

 facebook.com/ActaPediatica

www.actapediatrica.com

Acta Pediatr Esp. 2014; 72(Supl.): S1-S20

Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I)

F.J. Aguirre Rodríguez, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, J. Dalmau Serra,
L. González Gutiérrez-Solana, A. González-Meneses López, J. Pérez López,
M.A. Ruiz Gómez, M.A. Torralba Cabeza, I. Vitoria Miñana, P. Sanjurjo Crespo

Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I)

*F.J. Aguirre Rodríguez, L. Aldámiz-Echevarría Azuara, J. Dalmau Serra,
L. González Gutiérrez-Solana, A. González-Meneses López, J. Pérez López,
M.A. Ruiz Gómez, M.A. Torralba Cabeza, I. Vitoria Miñana, P. Sanjurjo Crespo*

Edita:



©2014 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 185-187 / 08021 Barcelona
Condado de Treviño, 9 / 28033 Madrid

Director y editor de *Acta Pediátrica Española*: J. Dalmau Serra
Subdirector: J.M. Moreno Villares
Director honorífico: Prof. I. Villa Elízaga

Depósito legal: M-3870-1958

Reservados todos los derechos. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 47).

El empleo de los nombres registrados, marcas registradas, etc., en esta publicación, no significa –incluso en ausencia de una declaración explícita– que tales nombres están exentos de las leyes y reglamentos protectores pertinentes y que por tanto pueden emplearse libremente.

Responsabilidad de productos: el editor no puede garantizar los datos sobre la posología y aplicaciones de los medicamentos indicados en esta guía. En cada uno de los casos, el usuario tiene que comprobar su precisión consultando otra literatura médica.

www.edicionesmayo.es

Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I)

F.J. Aguirre Rodríguez¹, L. Aldámiz-Echevarría Azuara², J. Dalmau Serra³, L. González Gutiérrez-Solana⁴, A. González-Meneses López⁵, J. Pérez López⁶, M.A. Ruiz Gómez⁷, M.A. Torralba Cabeza⁸, I. Vitoria Miñana⁹, P. Sanjurjo Crespo¹⁰

¹Servicio de Neuropediatría. Hospital Torrecárdenas. Almería. ²Laboratorio de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo (Vizcaya). ³Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital «La Fe». Valencia. ⁴Servicio de Neuropediatría. Hospital «Niño Jesús». Madrid. ⁵Unidad de Dismorfología. Hospital Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla. ⁶Médico adjunto especialista en Medicina Interna. Errores Congénitos del Metabolismo del Adulto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ⁷Servicio de Neuropediatría. Hospital «Son Espases». Palma de Mallorca. ⁸Especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Zaragoza. ⁹Unidad de Nutrición y Metabolopatías. Hospital «La Fe». Valencia. ¹⁰Laboratorio de Metabolismo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo (Vizcaya)

Resumen

Introducción: La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal, que se produce por el déficit de la enzima α -L-iduronidasa. Antes de la utilización de tratamiento enzimático sustitutivo (TES) y/o el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), era una enfermedad incurable.

Objetivo: El objetivo de esta guía es definir los criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con MPS I teniendo en cuenta las características individuales, con la finalidad de mejorar su salud y su calidad de vida a largo plazo.

Diagnóstico: El diagnóstico de la MPS I se basa en la sospecha clínica inicial y en su confirmación bioquímica. Al diagnóstico definitivo de MPS I se llega demostrando que la actividad de α -L-iduronidasa es deficitaria en leucocitos o fibroblastos.

Tratamiento: Las opciones actuales para el tratamiento etiológico de la MPS I incluyen el TES y el TCMH. En principio, todos los pacientes con MPS I podrían ser tributarios de tratamiento con TES. No obstante, en todos los casos se adoptará una estrategia terapéutica individualizada y la decisión de emplear TCMH será determinada de una manera consensuada por un equipo multidisciplinario. También es necesario hacer un tratamiento sintomático adecuado de las manifestaciones clínicas.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Mucopolisacaridosis tipo I, tratamiento enzimático sustitutivo, α -L-iduronidasa, trasplante de células madre hematopoyéticas

Abstract

Title: Clinical guidelines for mucopolysaccharidosis type I (MPS I)

Introduction: Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is an autosomal recessive lysosomal storage disorder caused by a deficit of the enzyme α -L-iduronidase. Before enzyme replacement therapy (ERT) and/or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) were available it was an incurable disease.

Objective: The objective of this guide is to define criteria for diagnosis, treatment and follow-up for MPS I patients, taking into account the individual characteristics in order to improve health and quality of life.

Diagnosis: The diagnosis of MPS I is based on both, clinical suspicion and biochemical confirmation. The final diagnosis of MPS I is confirmed by showing deficient α -L-iduronidase activity in fibroblasts or leukocytes.

Treatment: Current options for etiologic treatment of MPS I include ERT and HSCT. In general, all patients with MPS I might receive treatment with ERT. However, in all cases, an individualized therapeutic approach must be followed, and the decision to use HSCT will be determined based on a strategy agreed by a multidisciplinary team. It is also necessary to administer symptomatic treatment appropriate to the clinical manifestations.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Mucopolysaccharidosis type I, enzyme replacement therapy, α -L-iduronidase, hematopoietic stem cell transplantation

Conflicto de intereses:

Los autores agradecen a Genzyme y a Content Ed Net el apoyo dado al comité para el desarrollo de este manuscrito. Los autores también agradecen la colaboración en la redacción del mismo proporcionada por Content Ed Net y financiada por Genzyme.

Genzyme revisó el manuscrito para asegurar la exactitud de todas las declaraciones respecto a los ensayos clínicos patrocinados por la compañía, pero no interfirió en la selección de la literatura, la formulación de recomendaciones y la elaboración del manuscrito.

Correspondencia: J. Dalmau. Hospital Universitari i Politècnic «La Fe». Bulevar Sur, s/n. 46026. Valencia. Correo electrónico: j.dalmau.serra@gmail.com

Introducción

En 1919, Gertrud Hurler publicó la historia clínica de pacientes con hallazgos similares a los casos que había publicado Hunter 2 años antes: talla baja, facies tosca, hernia inguinal, respiración ruidosa, retraso mental y, además, opacidad corneal, no descrita en los casos de Hunter. Desde entonces empezó a utilizarse el nombre de síndrome de Hurler para referirse a esta enfermedad. En 1952, Brante aisló el mucopolisacárido dermatán sulfato en el hígado de dos pacientes con síndrome de Hurler, recibiendo estas enfermedades en su conjunto el nombre de mucopolisacaridosis (MPS).

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I), o enfermedad de Hurler, es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal, que se produce por el déficit de la enzima α -L-iduronidasa. Los pacientes con esta alteración no son capaces de degradar los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato, por lo que éstos se acumulan en los lisosomas, ocasionando un deterioro progresivo de múltiples órganos^{1,2}. Su incidencia global aproximada es de 1:100.000 nacidos vivos³.

Habitualmente, en la MPS I se han distinguido dos formas clínicas según su presentación: la enfermedad de Hurler (MPS I H), en la que los pacientes presentan una afectación grave, y la variante Scheie (MPS I S), en la que la afectación es leve. La afectación clínica que acontece en los pacientes con fenotipos intermedios suele denominarse Hurler-Scheie (MPS I HS) (tabla 1)⁴.

Según el estudio poblacional de Scott et al. de 1995, las formas atenuadas representan el 26% del total de los pacientes con MPS I⁵. Para estudiar mejor el curso de la enfermedad y los resultados de los distintos tratamientos se ha establecido un registro mundial (MPS I Registry). De los primeros 302 pacientes inscritos en el registro (mediana de edad en el momento del diagnóstico de 9 años [rango: 0-64]), provenientes de 24 países, el 47% presentaba MPS I H, el 25% MPS I HS, el 13% MPS I S y el 15% una forma indeterminada. Según este registro, los pacientes con un inicio de la enfermedad anterior a los 5 años de edad tienen mayor probabilidad de presentar giba dorsolumbar, deterioro cognitivo y procesos neumónicos, mientras que los sujetos con una edad de inicio posterior es más probable que tengan síndrome del túnel carpiano, mielopatía y glaucoma. En más del 70% de los pacientes aparecen alteraciones en las válvulas cardíacas, contracturas articulares, opacidad corneal y hernias, independientemente de la edad de inicio de los síntomas⁶.

La mediana de la supervivencia de esta enfermedad es de 11,6 años, incluyendo todos los fenotipos, y está determinada por la menor esperanza de vida media de las formas graves (8,7 años), independientemente del tratamiento recibido; e incluso es menor (6,8 años) en los pacientes que no han recibido trasplante de células madre, único tratamiento disponible hasta la fecha en la mayoría de los casos⁷. Los nuevos tratamientos utilizados en los últimos años –trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) y tratamiento enzimático sustitutivo (TES)– permiten mejorar la supervivencia. A este respecto, en

TABLA 1

Clasificación clínica de la MPS I y características generales

Tipo de MPS I

MPS I H	Fenotipo grave	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de presentación: primer año de vida • Fallecimiento en la primera década (curso natural) • Afectación neurológica progresiva • Insuficiencia cardiopulmonar
MPS I HS	Fenotipo atenuado	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de presentación: variable • Esperanza de vida hasta la edad adulta (afectación muy variable) • Afectación neurológica leve o ausente • Rigidez de las articulaciones • Enfermedad valvular aórtica • Opacidad corneal
MPS I S		

MPS I: mucopolisacaridosis tipo I; MPS I H: enfermedad de Hurler; MPS I HS: Hurler-Scheie; MPS I S: variante Scheie.

2003 se aprobó la utilización de laronidasa (Aldurazyme®) como terapia enzimática de sustitución para esta enfermedad⁸.

El objetivo de esta guía es definir los criterios de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con MPS I teniendo en cuenta las características individuales, con la finalidad de mejorar su salud y su calidad de vida a largo plazo.

Metodología

El grupo que ha desarrollado la guía incluye especialistas en diferentes áreas de la pediatría, así como en medicina interna. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.

Para realizar esta guía se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Trip Database, Biblioteca Cochrane, Cochrane Plus, EMBASE, PubMed-MEDLINE y ECA LOST, siguiendo el método PICO (pacientes-intervención-comparación-resultados) que recomienda el grupo de trabajo de guías de práctica clínica del Sistema Nacional de Salud⁹. Se utilizaron los términos de búsqueda «mucopolysaccharidosis I», «MPS I», «Hurler», «Scheie», « α -L-iduronidase deficiency» y «laronidase», sin especificar fecha. También se utilizaron las listas de bibliografía que aparecían en los artículos encontrados. Se seleccionaron como fuentes de evidencia los artículos más recientes y de mayor calidad en cuanto a su nivel científico. Para medir los niveles de evidencia y establecer los grados de recomendación de esta guía clínica se han utilizado los criterios de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)¹⁰, reflejados en la tabla 2.

Partiendo de los artículos revisados, los autores elaboraron un documento inicial que fue revisado por todos ellos, y cuyas conclusiones se consensaron en una reunión de trabajo celebrada el 30 de noviembre de 2012 en Madrid. Posteriormente se mantuvieron teleconferencias y reuniones para dar forma definitiva a la guía.

TABLA 2

Niveles de evidencia y grados de recomendación empleados en la guía

Niveles de evidencia

1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación

A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Durante la elaboración de la guía se han discutido las dificultades que supondría la aplicación de las recomendaciones acordadas y también se han considerado los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.

Los autores constituyen un grupo de expertos con experiencia clínica en MPS I y son responsables de la interpretación presentada en esta revisión, han aprobado la versión final del manuscrito y se responsabilizan de su contenido.

Diagnóstico

El llamado «fenotipo Hurler» es el patrón que caracteriza, en mayor o menor medida, el conjunto de las mucopolisacaridosis. La enfermedad era denominada clásicamente «gargolismo», porque a los clínicos les recordaba las gárgolas esculpidas en las catedrales góticas.

La llamada facies tosca es la conjunción de macroescafocefalia, frente prominente, hipertelorismo, narinas antevertidas y anchas, labios gruesos entreabiertos por la macroglosia y cejas muy pobladas con sinofridia, que dan este aspecto característico.

El fenotipo a la simple inspección lo completa genéricamente la estatura baja y la presencia de giba dorsal (o dorsolumbar) y abdomen prominente (por la visceromegalia), con hernias umbilicales y/o inguinales.

El diagnóstico de la MPS I se basa en la sospecha clínica inicial y en la confirmación de la deficiencia enzimática¹¹.

Diagnóstico de sospecha

Dada la variabilidad clínica de la MPS I (tabla 3), en ocasiones el diagnóstico se retrasa durante años¹², incluso en los casos con fenotipo grave.

La MPS I presenta una gran heterogeneidad clínica, un continuo fenotípico desde las formas más leves a las más graves. Algunas manifestaciones clínicas pueden servir como factores clave para su diagnóstico. Aunque pueden verse en otras MPS y en otras enfermedades de depósito lisosomal, el conocimiento de las manifestaciones neurológicas y extraneurológicas del «fenotipo Hurler» (tabla 4) permite sospechar la presencia de MPS I. Estos hallazgos, que no son constantes en todos los pacientes, son más frecuentes y evidentes en las formas graves y progresan con la edad, lo que nos debe hacer pensar en la MPS I, más aún cuando se presenten varios a la vez en un mismo paciente.

La sintomatología otorrinolaringológica (ORL) suele ser el primer signo de enfermedad en los pacientes con MPS I H, y puede ser un problema progresivamente importante en la MPS I HS. La respiración nasal ruidosa, la secreción nasal persistente, la otitis de repetición, la hipoacusia mixta y el síndrome de apnea del sueño (inicial o recurrente), aunque muy frecuentes en la infancia, podrían ser síntomas sugestivos de MPS I, sobre todo si aparecen conjuntamente o asociados a otros síntomas, como contracturas, hernias, visceromegalias, cifosis dorsolumbar o facies hurleroide. También es frecuente en la infancia la hernia inguinal, pero la presencia de hernias inguinales bilate-

TABLA 3

Manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo I

Sistema de órganos	Característica
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Retraso psicomotor • Deterioro cognitivo progresivo • Hidrocefalia • Síndrome del túnel carpiano • Compresión medular
Afectación oftalmológica	<ul style="list-style-type: none"> • Opacidad corneal • Degeneración retiniana • Glaucoma • Compresión del nervio óptico
Afectación otorrinolaringológica	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia • Otitis recurrente • Rinorrea persistente • Macroglosia • Apnea obstructiva del sueño • Respiración ruidosa
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 esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Disostosis múltiple • Macrocefalia • Contracturas articulares • Deformidad de la columna • Manos en garra
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

Adaptada de Clarke et al.⁷³.

rales o recurrentes y/o de hernia umbilical persistente después del primer año deberían instar a la realización de un cribado de MPS I. Otros signos, como la mano en garra bilateral, adquirida y no dolorosa, o la opacidad corneal son por sí mismos sospechosos de MPS I. Las visceromegalias persistentes pueden ser un signo sugestivo de enfermedad de depósito lisosomal, incluida la MPS I.

Las contracturas de las articulaciones son constantes en las tres formas clínicas de la enfermedad. Cualquier niño con limitaciones articulares no congénitas debería ser considerado en los programas de cribado de la MPS I. La presencia de un síndrome del túnel del carpo en la infancia es muy poco frecuente y, en ausencia de un traumatismo previo, debe hacerlos pensar en una MPS. Generalmente es asintomático y da lugar a una disminución de la funcionalidad y a la deformidad de la mano¹³.

TABLA 4

Características del «fenotipo Hurler»

- Dismorfia facial característica
- Disostosis múltiple
- Hepatoesplenomegalia
- Limitación articular
- Retraso mental
- Hernias abdominales
- Infecciones respiratorias recurrentes e insuficiencia respiratoria
- Opacidad corneal
- Sordera
- Cardiopatía

Modificada de Lyon et al.⁹¹.

La opacidad corneal aparece en algún grado en todos los pacientes con MPS I¹⁴, si bien es más evidente en los niños con MPS I H, por lo que su hallazgo en un niño no diagnosticado debería urgir a una evaluación de MPS I.

La afectación valvular (sobre todo aórtica y mitral) y la miocardiopatía hipertrófica se han descrito con frecuencia en las tres formas clínicas de MPS I, asociación cuyo conocimiento por parte de los cardiólogos puede ayudar al diagnóstico de esta enfermedad.

La llamada «disostosis múltiple» es un conjunto de hallazgos óseos característicos de la MPS I y otras enfermedades lisosomales. En la serie de Cleary et al.¹⁵, la cifosis toracolumbar fue el hallazgo de presentación en un 41% de los pacientes con MPS I H. La mayoría de las causas de cifosis en la infancia (mielomeningocele, neurofibromatosis, neoplasias, raquitismo, osteogénesis imperfecta, atrofia muscular espinal) son fácilmente identificables¹⁶. Por tanto, la presencia de una giba toracolumbar no filiada en un lactante debería hacerlos sospechar una MPS I, más aún si presenta vértebras ovoideas o con amputación anterosuperior en la radiografía lateral de columna.

Las alteraciones de la resonancia magnética (RM) cerebral, sin ser específicas, son bastante frecuentes en la MPS I: aumento de los espacios perivasculares de Virchow-Robin, hiperintensidades parcheadas de la sustancia blanca en secuencias T2 y, en menor medida, atrofia cerebral. La presencia prominente de una o varias de estas alteraciones puede ser suficiente para sospechar una MPS I.

Los pacientes con MPS I precisan con frecuencia intervenciones quirúrgicas: miringotomías, reparación de hernias, adenoidectomía y amigdalectomía, y cirugía del túnel del carpo. Las tres primeras cirugías son habituales en la población pediátrica general, pero lo son más en los pacientes con MPS I. La adenoidectomía y la tonsilectomía se realizan a edades más tempranas que en la población general, mientras que la cirugía de la hernia inguinal es frecuentemente más tardía. Un número significativo de cirugías se realizan antes del diagnóstico, sobre todo en las formas atenuadas. La presencia de cirugías múltiples con estas características puede sugerir una MPS I en

pacientes previamente no diagnosticados, más aún si coexisten otros hallazgos sugestivos¹⁷.

Un diagnóstico precoz de las formas graves debería atender a las manifestaciones clínicas del primer año; es decir, a la asociación de rinitis y otitis crónicas, hipoacusia, hernias inguinales o umbilicales, facies tosca característica, visceromegalias y giba dorsolumbar^{15,18}. El retraso psicomotor, aunque es parte del fenotipo de esta enfermedad, no es un síntoma de alarma precoz. Los síntomas respiratorios superiores recurrentes son los más frecuentes en todas las edades, pero inespecíficos; sin embargo, las anomalías esqueléticas, sobre todo la presencia de una giba dorsolumbar, son formas comunes de presentación a partir de los 6 meses¹⁵.

De acuerdo con un grupo internacional de expertos, los seis signos clínicos indicativos de gravedad de la enfermedad son: edad precoz de comienzo de los síntomas y signos, retraso en el desarrollo, rigideces articulares/artropatías/contracturas, cifosis, miocardiopatía y macrocefalia/protuberancia frontal. Sin embargo, debido a la gran variabilidad en la valoración de los expertos, no se pudo establecer una escala numérica fiable con estos signos, subrayándose la necesidad de emplear biomarcadores validados y mejorar la correlación fenotipo-genotipo en la valoración de la gravedad clínica al diagnóstico¹⁹.

En las formas atenuadas (MPS I HS y MPS I S) las manifestaciones son más sutiles, y tienden a obviarse o se interpretan de forma incorrecta. En la serie de Vijay y Wraith²⁰, los síntomas de presentación más comunes en la MPS I HS fueron los siguientes: rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas ORL recurrentes (27%) y hernias umbilicales (27%). Estos mismos síntomas de presentación se observaron en el 50%, el 50%, el 10% y el 10% de los pacientes con MPS I S, respectivamente.

En los pacientes con MPS I HS, el comienzo de los síntomas significativos se produce entre los 3 y los 8 años de edad, pero si se realizan evaluaciones cuidadosas más tempranas podrían revelar visceromegalias moderadas, opacidad corneal y disostosis múltiple ligera²¹.

En la MPS I S, la mayoría de los síntomas aparecen antes de los 12 años, y los más precoces son las hernias y las contracturas articulares no inflamatorias²². En la serie de Cimaz et al.²³, de 13 pacientes con MPS I S, 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. Otras alteraciones extraesqueléticas frecuentes fueron la valvulopatía, la opacidad corneal, la obstrucción de las vías respiratorias superiores, la otitis y la hipoacusia. Se sugiere descartar una MPS I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros hallazgos de enfermedad. En casos de alta sospecha clínica, debería determinarse la actividad

enzimática, pues los GAG pueden ser normales ocasionalmente. El complejo cofactor II de la heparina-trombina (HCII-T) estará elevado en las formas atenuadas con GAG en rangos de normalidad²⁴.

Ante un caso con clínica compatible, resulta útil, especialmente en pediatría, medir las concentraciones de GAG en orina. Lo habitual es usar orina de una micción (al menos 10 mL). Hay que tener en cuenta que ésta es una prueba sensible pero inespecífica para el cribado de la MPS I, en la que pueden darse falsos negativos, sobre todo si la orina está muy diluida, o en las formas atenuadas del adulto. Aunque los niveles de GAG suelen ser más elevados en los pacientes con afectación más grave, no es un indicador fiable de gravedad²⁵.

Actualmente resulta útil la determinación en sangre seca (*dried blood spots* [DBS]) para el cribado de la MPS, aunque es una técnica que presenta falsos positivos^{26,27}, por lo que se debe realizar como cribado en caso de sospecha y a la cabecera del enfermo, precisando una confirmación posterior con las pruebas de diagnóstico definitivo. Sólo puede hacerse como cribado general inespecífico, y en casos dudosos hay que pasar a los métodos diagnóstico definitivos^{28,29}.

Diagnóstico definitivo

El diagnóstico definitivo se realiza midiendo la actividad enzimática. Al diagnóstico definitivo de MPS I se llega demostrando que la actividad de la α -L-iduronidasa es deficitaria en fibroblastos o leucocitos¹¹. Todas las formas de MPS I tienen una actividad enzimática muy baja³⁰, por lo que no podemos utilizar la actividad enzimática residual para predecir el fenotipo de la enfermedad.

Dado que es una enfermedad autosómica recesiva, puede resultar útil hacer un estudio de cada uno de los alelos del gen *IDUA* que codifica la α -L-iduronidasa. En general, se acepta que la variabilidad clínica de la MPS I se debe a una heterogeneidad mutacional en dicho gen³¹.

Otro aspecto importante desde un punto de vista diagnóstico es la posibilidad de hacer un análisis prenatal del gen *IDUA* mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas en la etapa fetal. Esto permite llevar a cabo un adecuado consejo genético cuando existan casos familiares⁴.

Correlación genotipo-fenotipo

El elevado número de mutaciones diferentes que se encuentran en los pacientes con MPS I hace que el genotipo tenga un valor predictivo relativo. 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 I³². 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 muta-

ciones puntuales que afectan a la pauta de lectura (tipo *misense*) 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^{33,34}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la MPS I podría plantearse o subdividirse en tres grupos de posibilidades: a) entre las displasias óseas que puedan semejarse a la que caracteriza la forma clásica de MPS I; b) entre los diferentes tipos de MPS, y c) dentro de la propia MPS I (formas graves, intermedias y atenuadas).

Diagnóstico diferencial con otras displasias óseas

Hay que realizar un diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

- Todas las displasias óseas que cursen con disostosis múltiple. En estos grupos de enfermedades no suele asociarse hepatoesplenomegalia, y además los niveles de excreción de GAG son normales.
- Deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS). Los pacientes con DMS presentan una disminución de la actividad de las sulfatasas, incluida la I2S. La actividad normal de otras sulfatasas, como la arilsulfatasa A y B, permite realizar el diagnóstico diferencial.
- Oligosacaridosis y mucopolidosis. En estas patologías la excreción de GAG en la orina es normal o está levemente aumentada, y las oligosacaridosis presentan un aumento de oligosacáridos. El diagnóstico específico depende del patrón de oligosacáridos y sialooligosacáridos excretados.

Diagnóstico diferencial con otros tipos de MPS

Inicialmente, la similitud fenotípica respecto a la facies obliga a realizar un diagnóstico diferencial entre diferentes formas de MPS:

- MPS II o síndrome de Hunter. Presenta la misma composición de GAG en la orina. La presencia en la MPS I de opacidades corneales es un signo importante en el diagnóstico diferencial de MPS I y II.
- MPS III, o síndrome de Sanfilippo. Presenta diferente composición de GAG en la orina (heparán sulfato exclusiva), menor afectación osteoarticular y afectación neurológica progresiva y severa.
- MPS IV. Grave disostosis sin retraso mental; macrocefalia; hipoplasia de odontoides.
- MPS VI. En la variante clásica presenta una mayor repercusión en la estatura, la displasia es más severa, y se observa una grave alteración odontológica.

Diagnóstico diferencial dentro de la MPS I

Una vez establecido el diagnóstico de MPS I, resulta relevante establecer la gravedad de la enfermedad para encarar el pronóstico y las posibilidades de tratamiento. El momento de apa-

rición de los síntomas, incluida la constatación o no de la alteración de otoemisiones acústicas o potenciales evocados de tronco (en el cribado de la sordera neonatal), los niveles de GAG urinarios, el genotipo y la actividad enzimática residual son variables que conjuntamente centran el diagnóstico específico de Hurler, Hurler-Scheie o Scheie.

Otros diagnósticos diferenciales

El diagnóstico diferencial de la MPS debe plantearse ante un diagnóstico de *hydrops fetalis* de origen idiopático (más frecuente en la MPS VII).

En el futuro, si los programas de detección neonatal se ampliasen a las enfermedades lisosomales en general, y a las MPS en particular, se podrían solucionar gran parte de los problemas de diagnóstico y diagnóstico diferencial de esta patología.

Importancia del diagnóstico precoz

El diagnóstico precoz de la MPS I es muy importante para aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento. Se ha demostrado que el desarrollo del niño con Hurler es mejor cuando el trasplante de células madre se produce antes de los 24 meses de edad³⁵. En un estudio de dos hermanos con MPS I HS, la instauración temprana del tratamiento con laronidasa en uno de ellos, que todavía no había desarrollado signos clínicamente significativos de enfermedad, dio lugar a resultados claramente mejores cuando se compararon con los obtenidos en su hermana mayor, quien había iniciado tratamiento a los 5 años de edad ya con signos claros de enfermedad³⁶. Laraway et al. han obtenido resultados similares³⁷.

Por tanto, un diagnóstico temprano no solamente mejora la supervivencia, sino que también retrasa las complicaciones y permite un mejor manejo de las mismas.

Seguimiento

Para ofrecer una atención y un tratamiento adecuados a los pacientes diagnosticados de MPS I, es preciso un abordaje multidisciplinario en el que todos los especialistas implicados trabajen de forma coordinada. Dentro del equipo de profesionales debe haber un médico con experiencia en esta enfermedad que coordine a todos los demás. Los especialistas involucrados deben abarcar los aspectos más importantes de la enfermedad.

Recomendaciones generales

En la tabla 5 se expone un protocolo general de seguimiento periódico, así como las pruebas complementarias que deben realizarse, por periodos de tiempo, en los pacientes con MPS I.

De todos modos, es necesario hacer una valoración individual del paciente según su edad, fenotipo, estado clínico y respuesta al tratamiento si éste ya se ha iniciado.

TABLA 5
Recomendaciones sobre las pruebas que realizar en todos los pacientes con MPS I en el momento del diagnóstico y con posterioridad

	<i>Evaluación inicial</i>	<i>Cada 6 meses</i>	<i>Cada 12 meses</i>	<i>Cada 2 años</i>
Aspectos generales:				
Historia médica	X	X		
Exploración física	X	X		
Sistema nervioso:				
RM cerebral	X		X*	
RM de la columna	X		X*	
Velocidad de conducción del nervio mediano (a partir de los 3 años de edad)	X		X	
Test cognitivo (DQ/IQ)	X		X	
Oído:				
Audiometría/PEAT	X		X	
Ojos:				
Presión intraocular	X		X	
Agudeza visual	X		X	
Exploración de la retina	X		X	
Exploración de la córnea	X		X	
Sistema respiratorio:				
Capacidad vital forzada/volumen espiratorio forzado (si existe colaboración del paciente)	X		X***	
Estudio de sueño	X		X	
Sistema cardiovascular:				
Ecocardiografía	X			X
Electrocardiograma	X			X
Sistema gastrointestinal:				
Volumen del hígado	X		X	
Volumen del bazo	X		X	
Sistema musculoesquelético:				
Estudio radiográfico	X			X
Medición de la amplitud de los movimientos articulares	X		X	
Signos vitales y pruebas de laboratorio:				
Altura y peso	X	X		
Circunferencia de la cabeza	X			
Actividad enzimática	X		X**	
GAG en orina	X		X	
Pruebas funcionales:				
Test de marcha de 6 minutos***	X		X	
Filmación del niño: caminando, jugando, manipulación	X		X	
Calidad de vida	X		X	

Adaptada de Muenzer et al.⁴. GAG: glucosaminoglicanos; MPS I: mucopolisacaridosis tipo I; PEAT: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral; RM: resonancia magnética. *Los autores recomiendan la evaluación individual de cada paciente. **En pacientes trasplantados. ***Si existe colaboración del paciente.

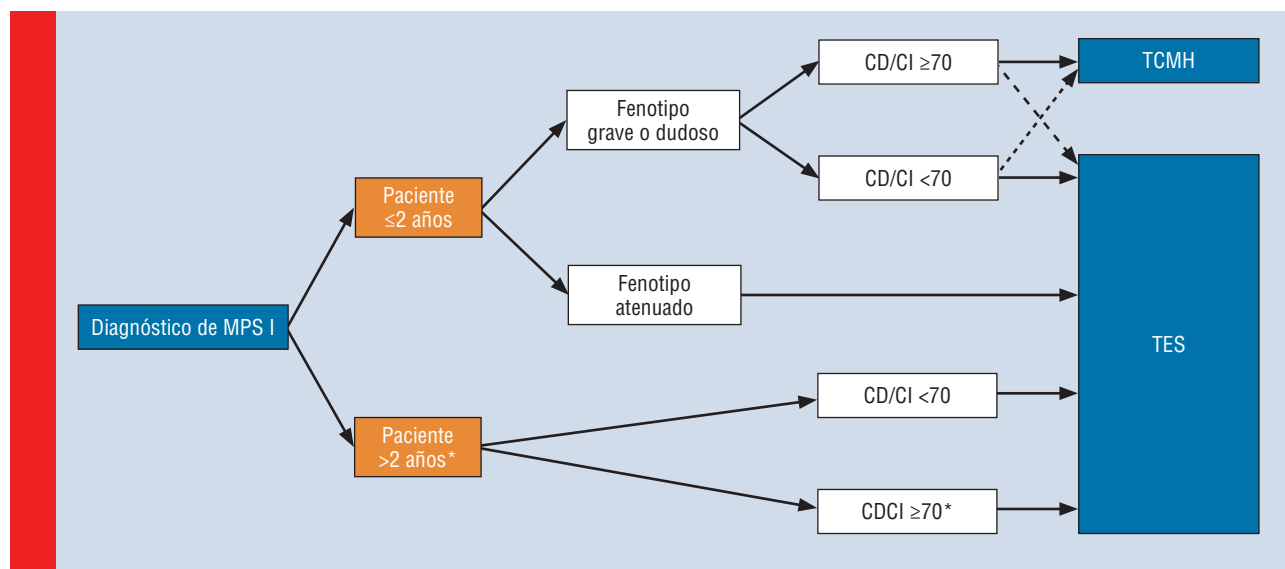


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con MPS I. Se trata únicamente de una orientación, pues en cada caso deberán tenerse en cuenta las circunstancias individuales. (Adaptado de Muentzer et al.⁴)
 CD/CI: cocientes de desarrollo/cociente de inteligencia; MPS I: mucopolisacaridosis tipo 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

Tratamiento de la MPS I

Las opciones actuales para el tratamiento de la MPS I incluyen el TES y/o el TCMH, asociado con medidas terapéuticas y de soporte sintomáticas que mejoran la calidad de vida de los pacientes y pueden ser tan importantes como el tratamiento específico. Actualmente, la utilización de modelos de tratamiento multimodal que asocian TES y TCMH ha demostrado la máxima relación beneficio/riesgo para el paciente^{38,39}.

Tratamiento etiológico

Las opciones actuales para el tratamiento de la MPS I incluyen el TES y el TCMH. En principio, todos los pacientes con MPS I podrían ser tributarios de recibir tratamiento con TES. Se adoptará una estrategia terapéutica individualizada que dependerá de múltiples factores que cabría valorar, como el binomio fenotipo/genotipo, el consentimiento familiar, la situación del paciente, etc. La decisión de emplear TCMH se determinará según una estrategia consensuada por un equipo multidisciplinario en el que haya un médico experto en enfermedades metabólicas y otro en trasplante de células hematopoyéticas.

Algoritmo de tratamiento

En el momento del diagnóstico hay tres factores que determinan el tratamiento elegido, que son la variante de la MPS I detectada (grave/atenuada), la edad del paciente y la afectación cognitiva según el cociente de desarrollo (CD) o el cociente de inteligencia (CI). Por ejemplo, si el niño tiene menos de 2 años, está preservado cognitivamente ($CI \geq 70$) y se sospecha que pueda tener una forma grave de MPS I por los hallazgos

clínicos o por la presencia de dos mutaciones *nonsense* en el estudio genético, se plantea hacer un TCMH para detener cuanto antes la evolución de la enfermedad y la afectación cognitiva. En los niños con un $CI < 70$ no se espera que el TCMH pueda revertir el deterioro cognitivo, por lo que habría que emplear TES y valorar el beneficio/riesgo del TCMH. En general, en los pacientes con la forma atenuada, o en los que tengan más de 2 años de edad, lo más recomendable sería el TES, aunque algunos consensos hablan de una edad de 2 años y medio como límite (figura 1)⁴⁰.

Trasplante de células madre hematopoyéticas Indicaciones

El TCMH es el tratamiento de elección en los casos de MPS I H más graves. El motivo es que la enzima sustitutiva IDUA intravenosa, en las dosis propuestas en los protocolos autorizados, no traspasa la barrera hematoencefálica (BHE).

El primer caso de tratamiento de la MPS I H con TCMH se realizó en 1980. Se trataba de un niño de 1 año de edad, en el que después del TCMH desaparecieron la hepatoesplenomegalia y la opacidad corneal y aumentaron los valores de α -L-iduronidasa hasta el nivel de los heterocigotos⁴¹.

Se considera que el TCMH con células provenientes de la médula ósea o del cordón umbilical es efectivo porque consigue reemplazar los macrófagos deficientes en enzima por otros macrófagos nuevos (células de Kupffer, pulmonares, esplénicas, adenoides, amígdalas, peritoneales y microglía), que aportan una cantidad suficiente de enzima a otras células y tejidos por el fenómeno de corrección cruzada^{42,43}. Puede prevenir o

revertir muchas de las características clínicas de la MPS I H siempre que se realice de forma temprana, antes de que se observe un deterioro del desarrollo⁴⁴. Los mejores resultados clínicos se han obtenido en niños con un CD >70 y menores de 2 años de edad en el momento del TCMH³⁵.

En los pacientes con formas fenotípicas más graves de MPS I HS podría plantearse el TCMH, ya que actualmente se ha conseguido con él un índice de supervivencia global de hasta un 90% gracias a las modificaciones de los protocolos de actuación. El grupo de expertos reunido en el Consenso Europeo de 2011, y publicado por Orphan, concluyó que los pacientes MPS I HS podrían beneficiarse del TCMH, pero sólo en el caso de que exista un donante adecuado (valoración de riesgo/beneficio)⁴⁰.

El éxito del TCMH dependerá, por tanto, de la edad del niño y del grado de afectación clínica, principalmente en los sistemas cardiopulmonar y neurológico en el momento del trasplante. En estas formas graves de MPS I H, la supervivencia global se incrementa en un 68% respecto a los pacientes que no reciben el trasplante. En el seguimiento de estos pacientes apenas se produjeron fallecimientos. A los 5 años, la supervivencia era del 66% y a los 10 años del 64%. La media de edad en que los pacientes con síndrome de Hurler recibieron el TCMH fue de 1,33 años (rango: 0,1-3)⁷.

A pesar de ello, el TCMH no es curativo y no se ha demostrado, de momento, que mejore la afectación valvular cardiaca y las manifestaciones clínicas óseas.

Elección del tipo celular para el trasplante

Muchos de los pacientes que se beneficiarían de un TCMH no tienen un donante compatible de médula ósea. Diferentes autores y trabajos recogidos en los registros europeos apoyan la utilización de células madre de cordón umbilical^{45,46}. De este modo se consigue un mayor quimerismo, es decir, mejores resultados de supervivencia de las células donantes y, por tanto, unos niveles enzimáticos más elevados. Aunque las series de trasplante anteriores al año 2003 utilizan médula ósea, desde entonces la fuente preferida ha sido la sangre de cordón umbilical⁴³.

El objetivo primario del TCMH en los pacientes con síndrome de Hurler es prolongar la supervivencia a largo plazo, optimizar la calidad de vida y mejorar el funcionamiento neurocognitivo. En términos globales, la tasa de «vivos e injertados» (supervivencia libre de eventos) tras un trasplante de médula ósea (TMO) de donante familiar idéntico a los 2 y 5 años fue del 55-90 y el 33-62%, respectivamente, según las series. El pronóstico tras un TMO de donante no familiar fue significativamente peor, y muy malo tras un TMO haploideéntico^{47,48}. La supervivencia tras el primer trasplante en las últimas series se encuentra entre el 85 y el 100% de los pacientes, y el porcentaje de supervivientes injertados tras el primer TCMH oscila entre un 56 y un 100%^{38,45,46,49,50}. El éxito del trasplante en el síndrome de Hurler depende de la edad del niño en el momento del TCMH, el grado de afectación clínica, el estado cardio-

pulmonar y de desarrollo neurológico, el tipo de donante, la capacidad para conseguir un injerto estable sin desarrollo de enfermedad injerto contra huésped (EICH)^{4,51} y la experiencia del centro de trasplante⁴⁸. Entre las limitaciones de cara a una buena evolución se encuentran la dificultad de acceder a un donante, los altos índices de fallo del injerto, el quimerismo mixto y la morbimortalidad relacionada con el tratamiento⁴⁶.

Además de la EICH aguda y crónica y de las infecciones, los niños con síndrome de Hurler tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones pulmonares (especialmente hemorragia pulmonar) y cardíacas después del TCMH con respecto a las demás enfermedades de depósito lisosomal⁵¹⁻⁵³. Varios trabajos analizan el pronóstico y los factores de riesgo del TCMH en el síndrome de Hurler^{46,47,54-57}. El fracaso para lograr un injerto completo contribuye significativamente a la morbimortalidad⁴. La preparación previa al trasplante debe ser suficientemente inmunosupresora y mieloablata para un injerto óptimo³⁵. Un amplio estudio europeo demuestra que la depleción de células T y los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida son los factores de riesgo más significativos para el fallo del injerto, mientras que el uso de busulfán protege contra éste⁴⁶. El uso de busulfán en dosis ajustadas según un modelo farmacocinético pediátrico, además, limita los efectos de toxicidad⁵⁸. Boelens et al.⁵⁵ estudiaron 93 pacientes con síndrome de Hurler, que recibieron un TCMH de sangre de cordón umbilical, y observaron una tasa de supervivencia libre de eventos y global a los 3 años del 70 y 77%; los factores más determinantes en la supervivencia fueron el acondicionamiento quimioterápico con busulfán y ciclofosfamida y un intervalo más corto desde el diagnóstico hasta el trasplante (<4,6 meses). La sangre de cordón umbilical proporciona una alta tasa de quimerismo completo del donante y niveles enzimáticos normales, que parecen asociarse a un mejor pronóstico neurocognitivo, por lo que se propone la sangre de cordón umbilical como fuente preferente de TCMH en la MPS I (salvo el TMO de hermano idéntico enzimáticamente normal)^{45,47,57,59}. Un reciente estudio de Boelens et al., realizado en 258 pacientes, con acondicionamiento mieloablato, identifica dos factores asociados a la supervivencia libre de eventos: la edad (mejor cuando el TCMH se ofrece antes de los 17 meses) y la fuente de progenitores y su compatibilidad HLA (mejor donante emparentado idéntico o sangre de cordón umbilical con compatibilidad 6/6; si no, donante idéntico no emparentado HLA 10/10 o sangre de cordón umbilical 5/6)⁵⁷.

El resultado del TCMH es variable y va a depender de la edad y el grado de afectación clínica en el momento del trasplante. Dada la gran variabilidad clínica, los resultados son difíciles de interpretar. No obstante, el TCMH evita la progresión de la enfermedad^{1,45,60,61}. Se reducen los rasgos faciales toscos, disminuye la hepatoesplenomegalia, mejora la audición y se mantiene la función cardíaca. Por desgracia, las lesiones valvulares no suelen revertir⁶². No se han observado hasta la fecha cambios óseos, aunque sí puede observarse una mejoría en los casos de displasia odontoidea⁶³. Tampoco se ha documentado una mejoría en los casos de opacidad corneal, que puede seguir progresando^{64,65}.

El grado de mejoría en las complicaciones neurológicas tampoco está claro, aunque algunos trabajos sí la sugieren⁶⁶. Los niños que presentaban ya un déficit neurocognitivo significativo antes del trasplante no mostrarán mejoría. Eso sí, los valores de GAG en orina vuelven a ser normales o casi normales.

A pesar de lo comentado, el TCMH presenta grandes limitaciones, ya que en muchos casos falla el injerto y las tasas de morbilidad y mortalidad son elevadas. Además, algunas de las manifestaciones clínicas parecen irreversibles e incluso pueden seguir progresando a pesar de que el trasplante haya tenido éxito.

El TCMH tiene unas indicaciones bien establecidas en función de la edad y la gravedad de cada paciente. En los últimos años ha mejorado su morbimortalidad, aunque sigue habiendo limitaciones importantes y algunas de las manifestaciones clínicas no mejoran a pesar de que el trasplante haya tenido éxito.

Tratamiento enzimático sustitutivo

El TES se realiza con perfusiones de laronidasa, que es la forma recombinante de la enzima humana α -L-iduronidasa, disponible en Estados Unidos y Europa desde 2003 para el tratamiento de la MPS I. Esta enzima es una variante polimorfa de la enzima humana α -L-iduronidasa producida con tecnología de ADN recombinante, en las líneas de células del ovario de hámster chino transfectado. La proteína madura contiene seis enlaces N-oligosacárido con terminales manosa-6-fosfato. La presencia de estos terminales manosa-6-P es crucial para el acoplamiento en el receptor de membrana y su reabsorción intracelular. El pH preciso para su actividad es <5, con un pH óptimo entre 3 y 4,5. Esta proteína recombinante, una vez inyectada por vía intravenosa al paciente, es absorbida por las células y transportada al compartimento lisosomal. El sistema de recaptación intracelular es posible gracias a los receptores de manosa-6-P (MRP); laronidasa, por sus terminales oligosacárido manosa-6-P, utiliza el MPR para su entrada y luego es derivada por el endosoma hasta el lisosoma. La presencia de este receptor MPR permite la llegada de laronidasa a varios tipos de células, pero la biodistribución de la enzima va a depender del grado de perfusión de los tejidos, del tipo celular, de la recaptación que hagan los hepatocitos de la enzima y también del tipo de expresión fenotípica de MPR que tengan las células. A su vez, esta enzima puede ser secretada y recaptada por los lisosomas de otras células mediante un fenómeno denominado «corrección cruzada», cuyo descubrimiento *in vitro* fue el impulsor de los tratamientos enzimáticos de las enfermedades lisosomales^{67,68}. Este mecanismo es el que hace efectivo este tratamiento en la MPS I⁶⁹.

Indicaciones

La terapia de reemplazo enzimático a largo plazo está indicada en pacientes con un diagnóstico confirmado de MPS I (deficiencia de α -L-iduronidasa) para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad, ya que no atraviesa la BHE.

En principio, todos los pacientes con MPS I podrían ser tributarios de recibir tratamiento con TES.

Eficacia y seguridad

El tratamiento enzimático con laronidasa ha demostrado su eficacia y seguridad para el tratamiento de la MPS I. Actualmente existen datos de unos 600 pacientes con MPS I que reciben esta medicación (MPS I Registry)⁷⁰. Los principales estudios de eficacia y seguridad de laronidasa en el tratamiento de la MPS I son los siguientes:

1. Estudio de Kakkis et al.⁷¹. Tratamiento con laronidasa en 10 pacientes con MPS (9 con la forma atenuada) de edades comprendidas entre los 5 y los 22 años durante 1 año. Los resultados mostraron una reducción media del 63% en los GAG urinarios, una disminución significativa de la hepatoesplenomegalia, un aumento del crecimiento en pacientes prepuberales, una disminución del 61% en la hipoxia en la apnea del sueño, una mejoría en al menos un escalón de la clasificación de la situación cardiaca de la New York Heart Association (aunque siguió progresando la valvulopatía) y un aumento de la flexión del hombro y de la extensión del codo. El único efecto secundario reseñable fue la aparición de urticaria durante la perfusión en la mitad de los casos. Durante el seguimiento de 5 de los 10 pacientes durante 6 años de tratamiento se encontró que 4 de ellos habían muerto debido a complicaciones de la enfermedad (3 de ellos por complicaciones quirúrgicas)⁷², aunque el elevado índice de fallecimientos puede que se debiera a que el tratamiento se inició cuando la enfermedad estaba ya muy avanzada.
2. Estudio de Clarke et al.⁷³. Prolongación abierta de 3 años y medio del anterior estudio, con la misma dosis de medicación en todos los pacientes. Los hallazgos se mantuvieron, o incluso se mejoraron, obteniéndose una recuperación significativa en el índice de valoración de la actividad de la vida diaria. Durante este estudio la tolerancia a largo plazo fue excelente. Sin embargo, un paciente con afectación respiratoria previa por su MPS I presentó una reacción anafiláctica, que requirió una traqueotomía de emergencia.
3. Estudio de Giuliani et al.⁷⁴. Ensayo abierto de 26 semanas, realizado en 33 pacientes con la forma grave y la forma atenuada de la enfermedad, con 4 grupos de 8 o 9 pacientes y dosis diferentes. La dosis aprobada de 0,58 mg/kg/sem fue la que tuvo una menor incidencia de reacciones durante la perfusión, y se consiguieron con todos los esquemas de tratamiento porcentajes similares de reducción de los GAG urinarios y reducciones similares de los volúmenes hepáticos.
4. Estudio de Wraith et al.⁷⁵. Se trata de un estudio abierto de 52 semanas, en el que se trató a 20 pacientes menores de 5 años con MPS I (16 con la forma grave y 4 con la forma atenuada). El tratamiento consiguió una mejoría clínica subjetiva en el 94% de los pacientes, una reducción del 50% de los GAG urinarios en la semana 13 y una reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo en algunos pacientes, algo que concuerda con los resultados obtenidos en otros estudios, que también detectaron mejorías en el miocardio

TABLA 6

Mejoría tras el tratamiento con laronidasa^{69,72,74}

- Disminución de niveles de glucosaminoglicanos al 60-70% (en el 15% de los pacientes se normalizan los valores)
- Disminución del volumen del hígado y del bazo
- La función respiratoria mejoró discretamente o se mantuvo constante
- La movilidad del hombro mejoró gradualmente, con mejorías más ostensibles en las formas más severas
- El test de la marcha de 6 minutos se mantuvo estable
- Los índices de calidad de vida mejoraron en la mayoría
- La agudeza visual mejoró en el 24%
- La opacidad corneal se mantuvo estable
- El crecimiento lineal se recuperó en un 70%, aunque la talla final se mantuvo reducida

pero no en la afectación valvular⁷⁶. En cuanto a la seguridad, el perfil fue similar a los estudios anteriores.

En resumen, laronidasa se ha utilizado en todos los fenotipos y rangos de edad (0,8-43 años), con beneficios clínicos demostrados: mejoría en la calidad de vida, capacidad vital pulmonar, crecimiento, rango de movilidad de las articulaciones, deambulación (test de marcha de los 6 minutos), estabilización de la opacidad corneal en algunos casos, disminución del tamaño del bazo e hígado, mejoría o estabilización de la apnea del sueño, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y disminución de los GAG urinarios (tabla 6). El tratamiento precoz antes del inicio de las manifestaciones clínicas significativas puede mejorar el pronóstico, y se ha demostrado la estabilización, e incluso la mejoría, de la función pulmonar y cardíaca de los pacientes con MPS I H previamente al trasplante.

Debido a la extrema heterogeneidad clínica y la naturaleza progresiva de esta enfermedad, es difícil cuantificar el grado de beneficio clínico obtenido. Se precisa establecer en cada paciente unos índices de gravedad del proceso en cada uno de los órganos afectados, para determinar sus características individuales y poder determinar el impacto del tratamiento enzimático a largo plazo⁶⁹.

Con respecto a la seguridad y la tolerabilidad, aparte de lo ya mencionado, la mayoría de las reacciones fueron de origen inmunológico y no graves. El 93% de los pacientes desarrolló anticuerpos IgG contra laronidasa, que guardaban una correlación inversa con los niveles de GAG en orina. De todos modos, los pacientes que presentan anticuerpos en los primeros meses de tratamiento desarrollan posteriormente un fenómeno de tolerancia con disminución de la IgG después de 2 años de tratamiento⁷⁷. En general, el beneficio/riesgo del uso de laronidasa es favorable para todos los fenotipos MPS I.

Inicio del tratamiento

El tratamiento debe iniciarse en el momento de la confirmación diagnóstica, ya que también va a mejorar las condiciones previas al trasplante del paciente en el que está indicado, salvo en determinados pacientes con una enfermedad grave o una afec-

tación neurológica grave. Estos casos deberían someterse a un comité ético.

Posología

Algunos estudios de optimización de la dosificación han mostrado que la dosis aprobada, de 0,58 mg/kg (100 UI/kg/sem), es la que ofrece la máxima reducción de los GAG y la proporción más favorable de beneficio/riesgo. Se debe administrar por vía intravenosa^{69,74}.

Presentación y dosificación

Laronidasa se presenta en viales estériles de uso único, que contienen 5 mL en una solución de 2,9 mg de laronidasa con un pH de 5,5. De acuerdo con la ficha técnica del producto, se administra una dosis de 0,58 mg/kg diluida en 100 mL (peso <20 kg) o 250 mL (>20 kg) de suero salino al 0,9%. Se recomienda el uso de antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de la infusión. El ritmo de infusión es creciente, hasta un máximo de 200 µg/kg/h. La infusión total se administra en 4 horas. Si presumiblemente el paciente pertenece al fenotipo MPS I H, o si la detección de la enzima ha sido nula, deben tomarse precauciones específicas, dada la mayor probabilidad de generación de anticuerpos IgE. En las primeras 4-6 dosis de infusión, para minimizar el riesgo de reacción anafiláctica se iniciará la perfusión a 2 UI/kg/h y se irá aumentando gradualmente cada 15 minutos hasta un máximo de 43 UI/kg/h. Se aumentará también el tiempo total de infusión hasta 6 horas. Se recomienda establecer una vigilancia del paciente, al menos, 1 hora después de la infusión, en las primeras 4-6 dosis.

Objetivos terapéuticos

Como laronidasa no cruza la BHE en la dosis establecida, no mejora la afectación del sistema nervioso central (SNC) ni el funcionamiento cognitivo en los pacientes con MPS I⁷⁸.

Existen también otros síntomas que pueden no mejorar, como la afectación valvular o algunas deformidades esqueléticas ya establecidas, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible. Todavía no existe un consenso internacional acerca de los objetivos a los que se debe aspirar con la utilización del TES en los pacientes con MPS I, pero deberían ser al menos éstos:

1. Estabilizar o mejorar la función cardiorrespiratoria.
2. Estabilizar o mejorar la movilidad articular del paciente.
3. Disminuir las visceromegalias.
4. Estabilizar o mejorar la patología ORL y ocular.
5. Mejorar la calidad de vida del paciente.

Utilización combinada de TES y TCMH

Los riesgos asociados al TCMH en estos pacientes están incrementados por el depósito de GAG en los tejidos que normalmente ya van a estar afectados por el TCMH, por lo que de esa manera se puede potenciar la toxicidad de dicho procedimiento⁷⁹. La utilización previa de laronidasa en estos pacientes durante al menos 12 semanas mejorará su estatus clínico antes del trasplante, con una menor acumulación de GAG en el pul-

món y el miocardio, e incluso mejorará los resultados del propio injerto celular y se reducirán las complicaciones relacionadas con el trasplante alogénico de células hematopoyéticas⁸⁰.

Tolar et al.⁸¹ han publicado los resultados obtenidos en pacientes con MPS I H que recibieron tratamiento con laronidasa 11-14 semanas antes del TCMH y 8 semanas después, en dosis de 0,58 mg/kg/sem. Los resultados fueron prometedores con un injerto de células hematopoyéticas donantes de más de un 90%.

Eisengart et al.⁸⁰ compararon dos grupos de niños con síndrome de Hurler que reciben un TCMH: 9 niños tratados con TES antes (10-14 dosis) y después (8 dosis) frente a 10 niños que no recibieron TES. A los 2 años del TCMH los niños en el grupo tratado perdieron 9,19 puntos menos de CI por año que los no tratados y, además, mejoraron en procesamiento y resolución de problemas no verbales, mientras que en el grupo no tratado empeoraron.

Conclusiones acerca de la utilización combinada de TES y TCMH

La utilización conjunta de TES y TCMH es segura y puede disminuir la mortalidad y mejorar las tasas de injerto, sobre todo en los pacientes con una gran afectación clínica. El TES administrado antes del trasplante, o mientras se espera el injerto y la funcionalidad completa de las células madre hematopoyéticas, puede ser beneficioso y disminuir las complicaciones de la enfermedad^{38,49,50,80}.

En resumen, se obtiene una menor mortalidad y una mejor expectativa de vida global en el TCMH si el paciente:

- Recibe tratamiento en la fase inicial de la enfermedad.
- Recibe tratamiento intensivo con TES durante, al menos, 12 semanas antes del trasplante y se mantiene durante y después del trasplante (tiempo de mantenimiento postrasplante todavía no determinado).

Nuevas perspectivas terapéuticas en la MPS I Inicio muy precoz del tratamiento⁸²

Muchos estudios de los últimos años convergen y apuntan la necesidad de comenzar las terapias avanzadas (enzimática, trasplante celular, génica) en una etapa muy precoz y preclínica de la enfermedad, hacia los primeros meses de vida y, si es posible, cercana al nacimiento. Esto implicaría, para los casos *de novo* (sin familiar previo afectado), la necesidad de una detección neonatal de la enfermedad.

Las principales razones esgrimidas por los expertos podrían sintetizarse así:

1. Los estudios de historia natural de la enfermedad señalan que para las formas graves el deterioro es muy precoz, rápidamente progresivo y de características irreversibles.
2. Los estudios histopatológicos antenatales demuestran el depósito cerebral de GAG con una alteración funcional demostrable (alteración de las otoemisiones acústicas y potenciales evocados, que permite una vía de cribado neonatal de

estos pacientes enlazada con el diagnóstico existente de la hipoacusia neonatal).

3. Los datos fisiopatológicos recientes (activación de la cascada inflamatoria, estrés oxidativo, peroxidación lipídica, inhibición de otras enzimas lisosomales, apoptosis) se presentan desde las etapas iniciales de la enfermedad.
4. Los estudios de experimentación (aplicación terapéutica desde el nacimiento en modelos animales) demuestran la gran eficacia de la terapia enzimática aplicada muy precozmente.

Los estudios en humanos (que comparan hermanos gemelos tratados precoz o tardíamente) también demuestran que los resultados son mucho mejores en los pacientes tratados de forma temprana.

Tratamiento intratecal con laronidasa

Actualmente no está aprobado este uso de laronidasa. Se ha propuesto como potencial tratamiento del SNC y de la compresión medular. Se ha utilizado en una paciente con clínica de compresión medular en dosis de 1,74 mg al mes durante 4 meses, asociado a TES i.v. con mejoría parcial de la clínica⁷⁸. También se ha confirmado que esta opción parece ser un tratamiento seguro para la compresión medular en la MPS I⁸³.

Algunos estudios prometedores realizados en modelos caninos de MPS I muestran niveles de enzima más elevados de lo normal en tejidos del SNC, la médula espinal y las meninges, con una importante reducción en los niveles de GAG en estos tejidos^{71,78}.

Otros tratamientos

Se están investigando nuevas opciones para conseguir liberar la enzima en el SNC, ya que la infusión i.v. de enzima recombinante no es capaz de atravesar la BHE. Se están desarrollando varias técnicas de privación de sustrato, como la publicada por Piotrowska et al. en un modelo animal⁸⁴ y la de silenciación génica publicada por Kaidonis et al.⁸⁵.

Manejo de las manifestaciones clínicas.

Tratamiento sintomático

Deberá hacerse una valoración basal de la afectación clínica del paciente en el momento del diagnóstico y previamente a las decisiones terapéuticas. Será necesario realizar controles con revisiones periódicas a intervalos regulares que permitan la valoración de la progresión de la enfermedad, de la respuesta a los tratamientos etiológicos (TES y/o TCMH) y de las necesidades precisas de tratamientos sintomáticos específicos de cada órgano.

Manejo de la anestesia

Una de las primeras consultas que se deben 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 morbilidad

talidad perioperatoria 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 atloaxoidea. En todos los casos es preceptiva 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 atloaxoidea⁸⁶.

La extubación debe realizarse mediante una técnica segura por el riesgo de colapso de la vía respiratoria⁸⁷.

Manejo de las complicaciones neurológicas⁴

Evolución cognitiva

El empeoramiento neurocognitivo es el síntoma más relevante en la progresión de MPS I H. La afectación neurológica tiene que ser evaluada cuidadosamente, puesto que sólo con un test de neurodesarrollo no se puede asegurar la alteración del CI en el niño pequeño/lactante con MPS I H. El lenguaje expresivo puede estar retrasado en su inicio y, por tanto, tampoco sirve como determinante objetivo. Durante la evolución de la enfermedad, en pacientes con formas moderadas o graves, aparece un deterioro cognitivo progresivo. Aunque en un principio aparece un leve retraso en la adquisición de ítems de desarrollo, que se hace patente sobre los 16-24 meses, y un posterior estacionamiento del proceso con desarrollo similar a sus pares o en el límite de normalidad, posteriormente se inicia un declive hasta la pérdida total del lenguaje, audición y contacto con el medio.

Los pacientes se pueden beneficiar de la estimulación global con apoyos adaptativos, cognitivos y conductuales, teniendo en cuenta los déficits neurosensoriales auditivos y visuales que puedan presentar.

Vigilancia de la hidrocefalia comunicante

Las formas graves pueden no presentar edema de papila, aun con presiones intracraneales (PIC) elevadas. La hipertensión intracraneal puede manifestarse en forma de movimientos oculares y/o cefálicos anormales y pérdida visual.

En pacientes con formas atenuadas de MPS I, la PIC puede aumentar con los años sin que aparezcan cambios en la neuroimagen ni en el tamaño ventricular. Las alteraciones del sueño, las cefaleas recurrentes y la compresión del nervio óptico pueden ser los síntomas determinantes. Se precisará la colocación de una válvula ventriculoperitoneal cuando el paciente presente clínica.

La hidrocefalia puede manifestarse de forma aguda con cefalea intensa y con alteraciones visuales y de la conciencia. Sin embargo, la clínica suele ser insidiosa, sin signos típicos de hipertensión intracraneal, lo que dificulta su distinción de la enfermedad primaria. A menudo no se acompaña de papiledema. El diagnóstico de hidrocefalia se confirma mediante punción lumbar y medida de la presión de salida del líquido cefalorraquídeo (LCR). La presencia de aumento de la presión del LCR y una dilatación ventricular progresiva pueden usarse como indicadores de derivación ventricular. La derivación en la hidrocefalia moderada-grave es generalmente paliativa^{1,88}.

Deberán diferenciarse las lesiones debidas a las deformidades vertebrales de las ocasionadas por depósito de GAG en tejidos blandos. La estenosis del canal medular cervical secundaria a la acumulación de GAG y el déficit en la osificación de la odontoides producirán mielopatía e inestabilidad atlantoaxoidea con riesgo de subluxación. Deben realizarse radiografías en flexión y extensión para determinar la inestabilidad atlantoaxoidea y una RM craneomedular al menos cada 2 años.

La lesión más frecuente en las formas menos severas, MPS I HS y MPS I S, es una mielopatía progresiva por compresión e inestabilidad con subluxación cervical, cuya clínica podría no ser evidente hasta que el daño neurológico fuera significativo.

El tratamiento quirúrgico de la inestabilidad atlantoaxoidea con fijación C1-C2 puede ser necesario si ésta es mayor de 8 mm o si existe clínica compatible. Se precisa la realización de potenciales somatoestésicos medulares para el diagnóstico y durante la cirugía. La cirugía debe realizarse siempre con abordaje posterior y hay que remitir a los pacientes a un centro de referencia con experiencia neuroquirúrgica en MPS I.

Manejo de las complicaciones cardíacas^{22,36,62}

El tratamiento precoz con laronidasa puede prevenir o retrasar la aparición de la miocardiopatía, pero las válvulas cardíacas parecen responder de forma variable; en los pacientes con enfermedad cardíaca avanzada los beneficios de laronidasa son más cuestionables.

Se recomienda adoptar las siguientes medidas:

- Profilaxis de endocarditis sólo si hay antecedentes de endocarditis previa o si el paciente es portador de válvula protésica.
- Tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria al síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño (SAOS) y de la hipertensión arterial sistémica.
- La enfermedad valvular (mitral y aórtica) podría precisar la colocación de válvulas protésicas.

Manejo de las complicaciones ORL⁴

Se debe indicar la amigdalectomía y la adenoidectomía si hay una obstrucción de la vía aérea superior. Las otitis medias crónicas pueden precisar tubos de drenaje y debe evaluarse anualmente la audición. Si es preciso, se deben indicar audífonos.

Manejo de las complicaciones pulmonares⁴

El neumólogo debe realizar revisiones periódicas de la función pulmonar. Las principales medidas que pueden tomarse son:

- Colocación de un sistema de ventilación mecánica no invasiva (BIPAP) nocturno (ventilación no invasiva) si hay hipovenilación o SAOS importante.
- Si el paciente presenta patología pulmonar restrictiva, puede ser tributario de recibir tratamiento con ventilación con presión positiva continua o BIPAP.

Manejo de las complicaciones oftalmológicas⁸⁹

Es importante establecer un diagnóstico precoz y un inicio temprano de la terapia para obtener los mejores resultados, aunque el tratamiento no garantiza la detención del avance de las complicaciones.

En cámara anterior debe vigilarse la opacidad y la rigidez de la córnea. El paciente puede precisar un trasplante de córnea. Se debe sopesar la posibilidad de glaucoma por depósito en el ángulo de drenaje y si existe la posibilidad de que los valores de presión intraocular estén falseados por la rigidez de la córnea. Se debe tratar la hipermetropía producida por la reducción del eje axial del ojo.

En cámara posterior aparece una retinopatía que la opacidad corneal puede enmascarar. Se iniciará como ceguera nocturna y se apreciará un moteado de la retina, maculopatía, palidez del nervio óptico y atenuación del calibre de los vasos retinianos.

Manejo de las complicaciones óseas y osteoarticulares⁹⁰

Las manifestaciones óseas y articulares y sus complicaciones pueden dominar el curso clínico. Las más habituales son las siguientes: malformaciones vertebrales, cifosis, escoliosis, cifoescoliosis, inestabilidad de la columna cervical, genu valgo, displasia de caderas y síndrome del túnel carpiano. Todos los pacientes con MPS I H desarrollarán lesiones progresivas que pueden no ser evidentes hasta la aparición de la giba lumbar característica a los 6-14 meses de edad. Las vértebras se irán aplanando y aparecerán las deformidades de la columna. La mayoría de los huesos presentará un defecto de osificación (disostosis múltiple). Esta displasia ósea y sus complicaciones ortopédicas persisten a pesar del TCMH.

Los pacientes van a precisar múltiples cirugías y, a pesar de ello, se producirán limitaciones musculoesqueléticas. Las indicaciones para la cirugía variarán en función de la clínica, y existe indicación de tratamiento quirúrgico en las cifosis mayores de 70°, en las escoliosis mayores de 50° y siempre que existan síntomas asociados de compresión medular.

Las caderas pueden presentar un aplanamiento del acetábulo que provocará una subluxación, por lo que precisarán la combinación de una osteotomía con reposición ósea y una osteotomía de fémur para reducir el valgo del cuello femoral. El genu valgo de las rodillas puede precisar cirugía si el ángulo tibiofemoral es mayor de 15°. Las restricciones en la dorsi-

flexión del pie precisarán cirugía con alargamiento del tendón de Aquiles.

El síndrome del túnel carpiano se desarrolla en la mayoría de los pacientes con formas atenuadas de MPS I. La clínica típica de dolor nocturno, hormigueo y disestesias aparecerá cuando el daño producido en el nervio sea ya muy importante y la velocidad de conducción nerviosa ya esté muy alterada; en la mayoría de los pacientes el inicio es insidioso y el dolor no está presente; la pérdida de habilidades manuales es la característica más importante, así como su deformidad en garra. Muchos pacientes pueden presentar una recurrencia después del tratamiento quirúrgico. Deben realizarse estudios de conducción nerviosa en el momento del diagnóstico de MPS I atenuada, y posteriormente cada 1-2 años.

Los pacientes con formas atenuadas de MPS I también precisan controles seriados por parte de un cirujano ortopédico. Presentarán una artropatía progresiva con pérdida progresiva de los ángulos de movilidad articular y dolores generalizados por la osteopenia y las microfracturas. Su detección temprana, antes de que la situación sea irreversible, permitirá una actuación precoz y con más opciones quirúrgicas.

La rehabilitación articular mediante movilización articular activa y pasiva, hidroterapia y extensión de las articulaciones pequeñas de manos y pies, ayudará a mejorar la capacidad de movilidad articular y la fuerza muscular. La terapia ocupacional también desempeña un papel en el mantenimiento de la motricidad fina en las manos. Debe evitarse la terapia agresiva de movilización de la columna vertebral por el riesgo de mielopatía.

Manejo de las manifestaciones dentarias⁴

Precisan un control específico periódico por la frecuencia de caries y de anomalías de la dentina. Debido al riesgo asociado a la anestesia, es importante que las intervenciones, de ser necesarias, se realicen en el hospital.

Cirugía en pacientes con MPS I⁴

Las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en los pacientes con MPS I H en el registro de MPS I son las miringotomías y los procedimientos asociados a la colocación de un tubo de drenaje (57%), la reparación de hernias (45%), la amigdalectomía y la adenoidectomía (37%), y la colocación de válvulas de drenaje ventriculoperitoneal (11%). En caso de intervención quirúrgica, hay que prestar mucha atención a las recomendaciones mencionadas sobre la anestesia.

Recomendaciones y conclusiones

1. Ante una historia o unos hallazgos clínicos que sugieran una MPS I, debe derivarse al paciente a un centro especializado en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad, porque un inicio precoz de sus cuidados puede mejorar claramente su pronóstico (nivel de evidencia 3; grado de recomendación D)⁸³.

2. El análisis de la actividad de α -L-iduronidasa mediante el método de la muestra en sangre seca (DBS) es útil como primer paso para el diagnóstico de la MPS I (nivel de evidencia 3; grado de recomendación D).
3. El diagnóstico de confirmación de la MPS I debe realizarse mediante un estudio de la actividad enzimática de la α -L-iduronidasa en leucocitos o fibroblastos (nivel de evidencia 1; grado de recomendación A).
4. Es recomendable realizar un estudio genético en familiares de pacientes afectados para establecer el consejo genético (nivel de evidencia 4; grado de recomendación D).
5. El TES con laronidasa es eficaz para la mejoría o la estabilización de la hepatoesplenomegalia, así como para la función miocárdica y respiratoria (nivel de evidencia 2; grado de recomendación B).
6. En los casos con la indicación adecuada, el TCMH es actualmente el tratamiento que, a largo plazo, puede mejorar o frenar el curso agresivo del síndrome de Hurler grave (MPS IH) (nivel de evidencia 2; grado de recomendación B).
7. El TES debe iniciarse cuando se haga el diagnóstico de la enfermedad (nivel de evidencia 3; grado de recomendación D).
8. Deberá plantearse la retirada del TES en caso de no alcanzarse los objetivos terapéuticos esenciales, presencia de efectos adversos graves, empeoramiento grave del estado general con disminución de la expectativa de vida, o por decisión explícita del paciente o sus tutores legales (nivel de evidencia 4; grado de recomendación D).
9. La utilización conjunta de TES y TCMH es segura y puede disminuir la mortalidad y mejorar las tasas de injerto en los pacientes con una gran afectación clínica (nivel de evidencia 3; grado de recomendación D).
10. El diagnóstico y el tratamiento precoz mejoran el pronóstico de los pacientes con MPS I (nivel de evidencia 3; grado de recomendación D)⁸³.
7. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3: 24.
8. EMEA, información acerca de Aldurazyme® [citado el 10 de julio de 2012]. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human_med_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d124http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human_med_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC [citado el 10 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/manual/index.html>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. A guideline developers' handbook [monografía en internet]. Edimburgo: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; edición revisada enero de 2008 [citado el 10 de julio de 2012]. Disponible en: <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html><http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines/fulltext/50/index.html>
11. 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.
12. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005; 94(7): 872-877.
13. Van Meir N, De Smet L. Carpal tunnel syndrome in children. *Acta Orthop Belg.* 2003; 69: 387-395.
14. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51: 1-17.
15. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr.* 1995; 84: 337-339.
16. Belmont PJ Jr, Polly DW Jr. Early diagnosis of Hurler's syndrome with the aid of the identification of the characteristic gibbus deformity. *Mil Med.* 1998; 163: 711-714.
17. Arn P, Wraith J, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr.* 2009; 154: 859-864.
18. Dupont C, El Hachem C, Harchaoui S, Ribault V, Amieur M, Guillot M, et al. Hurler syndrome. Early diagnosis and successful enzyme replacement therapy: a new therapeutic approach. Case report. *Arch Pediatr.* 2008; 15: 45-49.
19. De Ru MH, Teunissen QG, Van der Lee JH, Beck M, Bodamer OA, Clarke LA, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 22.
20. 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.
21. Clarke LA. Mucopolysaccharidoses I. En: Barranger JA, Cabre-Salazar MA, eds. *Lysosomal storage disorders.* Nueva York: Springer, 2007; 389-405.
22. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis.* 2010; 33: 421-427.
23. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, et al. 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.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999; 281: 249-254.
4. 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.
5. 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(4): 288-302.
6. Pastores G, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I Registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab.* 2007; 91(1): 37-47.

24. Randall DR, Colobong KE, Hemmelgarn H, Sinclair GB, Hetty E, Thomas A, et al. Heparin cofactor II-thrombin complex: a biomarker of MPS disease. *Mol Genet Metab.* 2008; 94(4): 456-461.
25. Hopwood JJ, Muller V. Biochemical discrimination of Hurler and Scheie syndromes. *Clin Sci (Lond).* 1979; 57(3): 265-272.
26. 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.
27. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 2001; 47(12): 2.098-2.102.
28. 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.
29. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 2001; 47(12): 2.098-2.102.
30. Bunge S, Clements PR, Byers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenotype correlations in mucopolysaccharidosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1.407(3): 249-256.
31. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med.* 2003; 5(4): 286-294.
32. Stenson PD, Ball EV, Mort M, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, et al. Human Gene Mutation Database: 2003 update. *Hum Mutat.* 2003; 21(6): 577-581.
33. 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): 1.471-1.473.
34. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tykci-Szymanaska 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): 2.189E-2.210E.
35. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome (II). Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in 54 children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood.* 1998; 91: 2.601-2.608.
36. Gabrielli O, Clarke LA, Bruni S, Coppa GV. Enzyme-replacement therapy in a 5-month-old boy with attenuated presymptomatic MPS I: 5-year follow-up. *Pediatrics.* 2010; 125: e183-e187.
37. Laraway S, Breen C, Mercer J, Jones S, Wraith JE. Does early use of enzyme replacement therapy alter the natural history of mucopolysaccharidosis I? Experience in three siblings. *Mol Genet Metab.* 2013; 109(3): 315-316.
38. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'Meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 2006; 38(1): 17-21.
39. Soni S, Hente M, Breslin N, Hersh J, Whitley C, Cheerva A, Bertolone S. Pre-stem cell transplantation enzyme replacement therapy in Hurler syndrome does not lead to significant antibody formation or delayed recovery of the endogenous enzyme post-transplant: a case report. *Pediatr Transplant.* 2007; 11(5): 563-567.
40. 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.
41. 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(8.249): 709-712.
42. Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr.* 1998; 133(1): 119-125.
43. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol.* 2010; 148(3): 356-372.
44. Whitley CB, Belani KG, Chang PN, Summers CG, Blazar BR, Tsai MY, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome following bone marrow transplantation. *Am J Med Genet.* 1993; 46(2): 209-218.
45. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 350(19): 1.960-1.969.
46. Boelens JJ, Wynn RF, O'Meara A, Veys P, Bertrand Y, Souillet G, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transpl.* 2007; 40(3): 225-233.
47. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol.* 2010; 47: 59-69.
48. Wynn RF, Wraith JE, Mercer J, O'Meara A, Tylee K, Thornley M, et al. Improved metabolic correction in patients with lysosomal storage disease treated with hematopoietic stem cell transplant compared with enzyme replacement therapy. *J Pediatr.* 2009; 154(4): 609-611.
49. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005; 7(2): 143-146.
50. Wynn RF, Mercer J, Page J, Carr TF, Jones S, Wraith JE. Use of enzyme replacement therapy (laronidase) before hematopoietic skin cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients. *J Pediatr.* 2009; 154(1): 135-139.
51. Peters C, Steward CG; National Marrow Donor Program; International Bone Marrow Transplant Registry; Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transpl.* 2003; 31: 229-239.
52. Gassas A, Sung L, Doyle JJ, Clarke JT, Saunders EF. Life-threatening pulmonary hemorrhages post bone marrow transplantation in Hurler syndrome. Report of three cases and review of the literature. *Bone Marrow Transpl.* 2003; 32: 213-215.
53. Kharbanda S, Panoskaltis-Mortari A, Haddad IY, Blazar BR, Orchard PJ, Cornfield DN, et al. Inflammatory cytokines and the development of pulmonary complications after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with inherited metabolic storage disorders. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2006; 12: 430-437.
54. Church H, Tylee K, Cooper A, Thornley M, Mercer J, Wraith E, et al. Biochemical monitoring after hematopoietic stem cell transplant for Hurler syndrome (MPSIH): implications for functional outcome after transplant in metabolic disease. *Bone Marrow Transpl.* 2007; 39: 207-210.
55. Boelens JJ, Rocha V, Aldenhoven M, Wynn R, O'Meara A, Michel G, et al. EUROCORD, Inborn Error Working Party of EBMT and Duke University. Risk factor analysis of outcomes after unrelated cord blood transplantation in patients with Hurler syndrome. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2009; 15: 618-625.

56. Aldenhoven M, Boelens JJ, De Koning TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2008; 14: 485-498.
57. Boelens JJ, Aldenhoven M, Purtil D, Ruggeri A, Defor T, Wynn R, et al.; all participating centers from Eurocord, Inborn Errors Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group, Duke University, and the Centre for International Blood and Marrow Research. Outcomes of transplantation using various hematopoietic cell sources in children with Hurler syndrome after myeloablative conditioning. *Blood.* 2013; 121: 3.981-3.987.
58. Bartelink IH, Van Kesteren C, Boelens JJ, Egberts TC, Bierings MB, Cuvelier GD, et al. Predictive performance of a busulfan pharmacokinetic model in children and young adults. *Ther Drug Monit.* 2012; 34(5): 574-583.
59. Martin PL, Carter SL, Kernan NA, Sahdev I, Wall D, Pietryga D, et al. Results of the cord blood transplantation study (COBLT): outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2006; 12: 184-194.
60. Vellodi A, Young EP, Cooper A, Wraith JE, Winchester B, Meaney C, et al. Bone marrow transplantation for mucopolysaccharidosis type I: experience of two British centres. *Arch Dis Child.* 1997; 76(2): 92-99.
61. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transpl.* 2003; 31(12): 1.105-1.117.
62. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003; 92(7): 882-886.
63. Hite SH, Peters C, Krivit W. Correction of odontoid dysplasia following bone-marrow transplantation and engraftment (in Hurler syndrome MPS 1H). *Pediatr Radiol.* 2000; 30(7): 464-470.
64. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop.* 2004; 24(1): 97-101.
65. Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. *J Pediatr Orthop.* 2008; 28: 163-168.
66. Valayannopoulos V, De Blic J, Mahlaoui N, Stos B, Jaubert F, Bonnet D, et al. Laronidase for cardiopulmonary disease in Hurler syndrome 12 years after bone marrow transplantation. *Pediatrics.* 2010; 126(5): e1242-e1247.
67. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science.* 1968; 162: 570-572.
68. Neufeld EF. From serendipity to therapy. *Annu Rev Biochem.* 2010; 80: 1-15.
69. Clake LA. Laronidase for the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011; 6(6): 755-768.
70. <https://www.isdregistry.net/mpsiregistry/>
71. 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: 182-188.
72. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab.* 2007; 90: 171-180.
73. 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.
74. Giugliani R, Rojas VM, Martins AM, Valadares ER, Clarke JT, Góes JE, et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Mol Genet Metab.* 2009; 96: 13-19.
75. Wraith JE, Beck M, Lane R, Van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, 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 α -L-iduronidase (laronidase). *Pediatrics.* 2007; 120: e37-e46.
76. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006; 98(3): 416-418.
77. 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(9.369): 1.608-1.613.
78. Dickson P, McEntee M, Vogler C, Le S, Levy B, Peinovich M, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab.* 2007; 91: 61-68.
79. Hansen MD, Filipovich AH, Davies SM, Mehta P, Bleesing J, Jodele S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in Hurler's syndrome using a reduced intensity preparative regimen. *Bone Marrow Transpl.* 2008; 41(4): 349-353.
80. Eisengart JB, Rudser KD, Tolar J, Orchard PJ, Kivisto T, Ziegler RS, et al. Enzyme replacement is associated with better cognitive outcomes after transplant in Hurler syndrome. *J Pediatr.* 2013; 162(2): 375-380.
81. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, et al. Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transpl.* 2008; 41(6): 531-535.
82. Muenzer J. Early initiation of enzyme replacement therapy for the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2014; 111(2): 63-72.
83. Muñoz-Rojas MV, Vieira T, Costa R, Fagundes S, John A, Jardim LB, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A(19): 2.538-2.544.
84. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Barańska S, Tylki-Szymańska A, Czartoryska B, Wegrzyn A, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet.* 2006; 14(7): 846-852.
85. Kaidonis X, Liaw WC, Roberts AD, Ly M, Anson D, Byers S. Gene silencing of EXTL2 and EXTL3 as a substrate deprivation therapy for heparan sulphate storing mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18(2): 194-199.
86. Walter RW. The laryngeal mask airway in the difficult paediatric airway. *Paediatr Anaesth.* 2000; 10(1): 53-58.
87. Walter RW, Allen DL, Rothera MR. A fiberoptic intubation technique for children with mucopolysaccharidosis using the laryngeal mask airway. *Paediatr Anaesth.* 1997; 7(5): 421-426.
88. White KK. Orthopaedic aspects of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxf).* 2011; 50 Suppl 5: 26-33.
89. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(5): 543-550.
90. Morishita K, Petty RE. Musculoskeletal manifestations of mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxf).* 2011; 50 Suppl 5: 19-25.
91. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM, eds. *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*, 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill, 2006; 235-236.

Controles imprescindibles al iniciar el tratamiento enzimático sustitutivo

1. Requisitos imprescindibles previos al tratamiento

- Registro de consentimiento informado en circunstancias excepcionales
- Confirmación del déficit de actividad enzimática en leucocitos en el diagnóstico
- GAG basales en orina previas al inicio del tratamiento:
 - Determinación cualitativa: relación dermatán/heparán sulfato
 - Determinación cuantitativa
- Ac IDUA IgG IgE antes del inicio del tratamiento con TES
- Valorar la colocación de Port-a-Cath, si va a ser tributario de trasplante celular

2. Estudios basales previos al tratamiento con laronidasa

- Somatometría completa y exploración clínica por aparatos
- Hemograma, bioquímica sanguínea, coagulación, función hepática, función renal
- Inmunoglobulinas en poblaciones linfocitarias
- Ecografía abdominal con medición de los volúmenes hepático y del bazo
- Serie ósea completa
- Radiografías cervicales en extensión y flexión, y evaluación de la estabilidad cervical espinal
- Radiografía de tórax

3. Consulta en anestesia pediátrica, siempre previa a sedaciones, que en ocasiones son necesarias para la evaluación

4. Traumatología infantil: valoración de ángulos cinturas, movilidad articular, caderas, manos, columna

5. Exploración neurológica completa

- Neuroimagen: resonancia magnética craneal y medular
- VCM/S mediano

6. Sistema respiratorio infantil

- Función ventilatoria si lo permite la edad
- Pulsioximetría nocturna de control
- Polisomnografía nocturna

7. Cardiología infantil

- Ecografía cardiaca. *Strain rate*: valoración de la función miocárdica y valvular
- Electrocardiograma

8. Pruebas funcionales

- Test de marcha de 6 minutos:
 - Si el niño es pequeño (menor de 2 años) filmar la marcha y el tiempo en que es capaz de andar hasta solicitar los brazos. Repetir cada día durante 3 días a una hora de juego en el que se sienta cómodo
 - Marcha en metros que es posible realizar en 6 minutos, o medir el tiempo que el niño es capaz de andar sin solicitar brazos, en caso de ser menor de 2 años
- Capacidad de subir escalones (contar el número de escalones de 50 cm que es capaz de subir)

9. Evaluación durante el seguimiento del tratamiento TES/THCM

- Solicitud de Ac IDUA IgG por *western-blot*
- Ac IDUA IgG cada 6 meses de iniciado el tratamiento
- Recoger siempre muestras para IgG; IgE AS IDUA si se dan reacciones de hipersensibilidad atribuidas a la infusión de la enzima

Ac: anticuerpos; GAG: glucosaminoglicanos; TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; TES: tratamiento enzimático sustitutivo.

