



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

# **Mucopolisacaridosis I: Pacientes con formas atenuadas (Scheie y Hurler-Scheie)**

**sanofi**



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
COPAC  
sanofi

*Conferencista:*

**Catalina Mosquera**

- Pediatra reumatóloga
- Clínica Infantil Colsubsidio- FSFB y Clínica Santa María del Lago- Docente programa reumatología pediátrica Universidad El Bosque- Bogotá

**sanofi**

# Conflicto de intereses

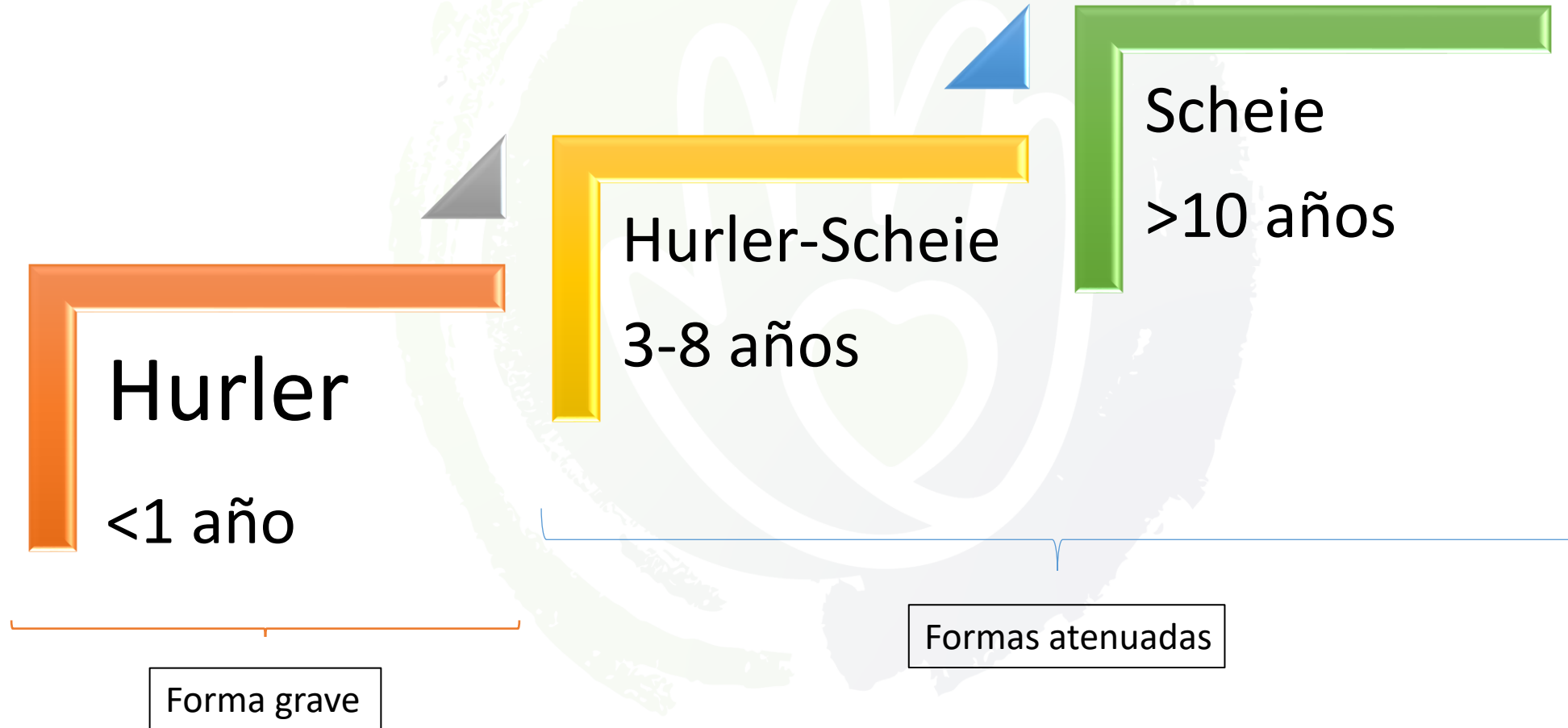
- Conferencia patrocinada por Sanofi- Genzyme
- El contenido fue desarrollado en su totalidad por la Dra Catalina Mosquera
- Las fotos de pacientes que se presentan son utilizadas con su consentimiento

La información contenida en esta presentación está dirigida al profesional de la salud con la intención de brindar información científica de interés y refleja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia.

# CONTENIDO

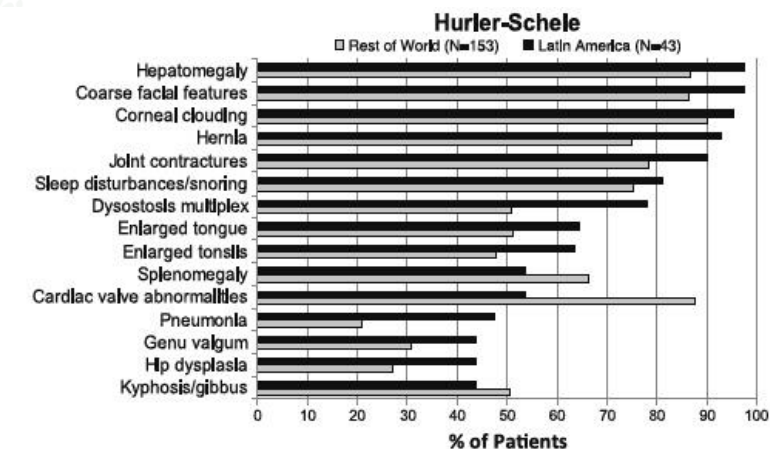
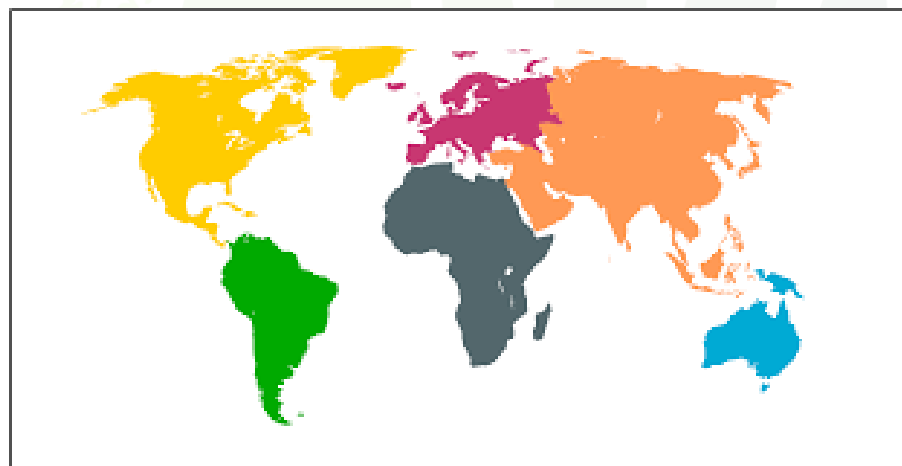
1. Retos del diagnóstico
2. Recorrido de los pacientes con formas atenuadas de MPS
3. Tratamiento de MPS I atenuada
4. Pronóstico

# Inicio de manifestaciones clínicas



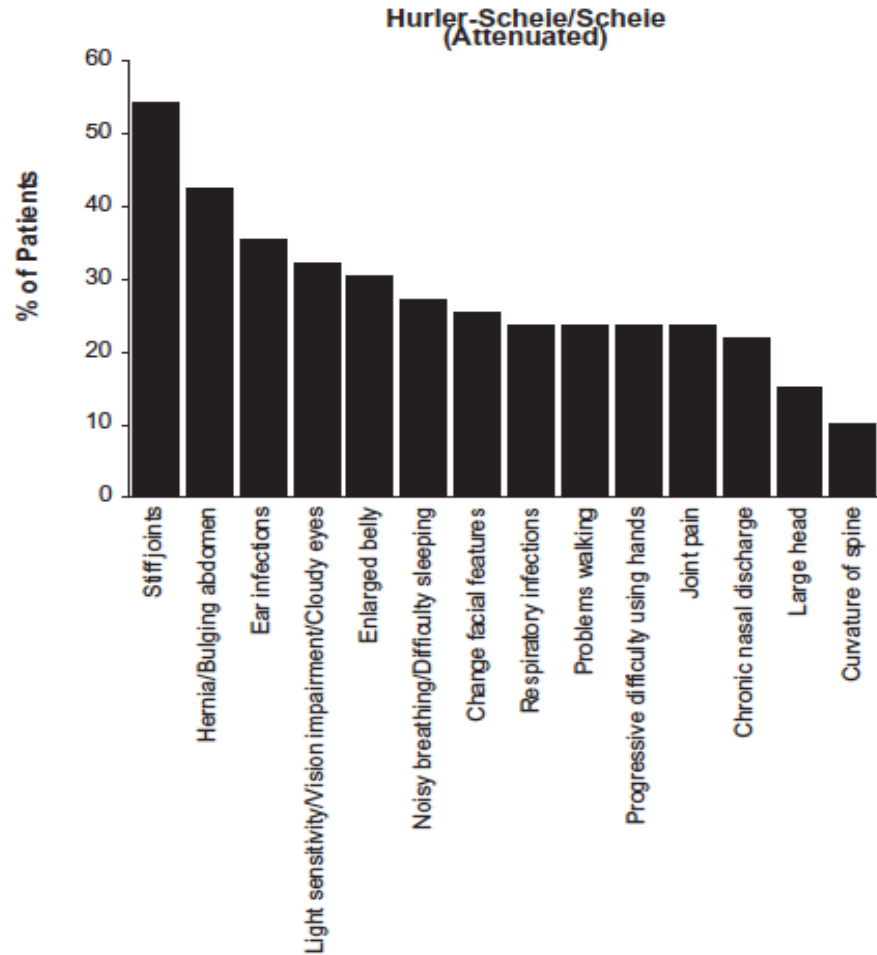
# Datos de pacientes con formas atenuadas

	LA %	RDM %
Hurler	31	62
H-S	36	21
Scheie	10	11
ND	22	6



	LA %	RDM %
<b>H-S</b>		
Contractura	90	78
Neumonía	48	21
Anormalidades cardiacas	54	87
<b>Scheie</b>		
Apnea del sueño	75	42
Anormalidades cardiacas	67	95
Hepatomegalia	83	55

# RETOS DEL DIAGNOSTICO



Síntomas primera consulta

Visitas en promedio a 4,5 especialistas

Pediatras  
Genetistas  
Médicos de atención primaria

Reumatólogos  
Ortopedistas

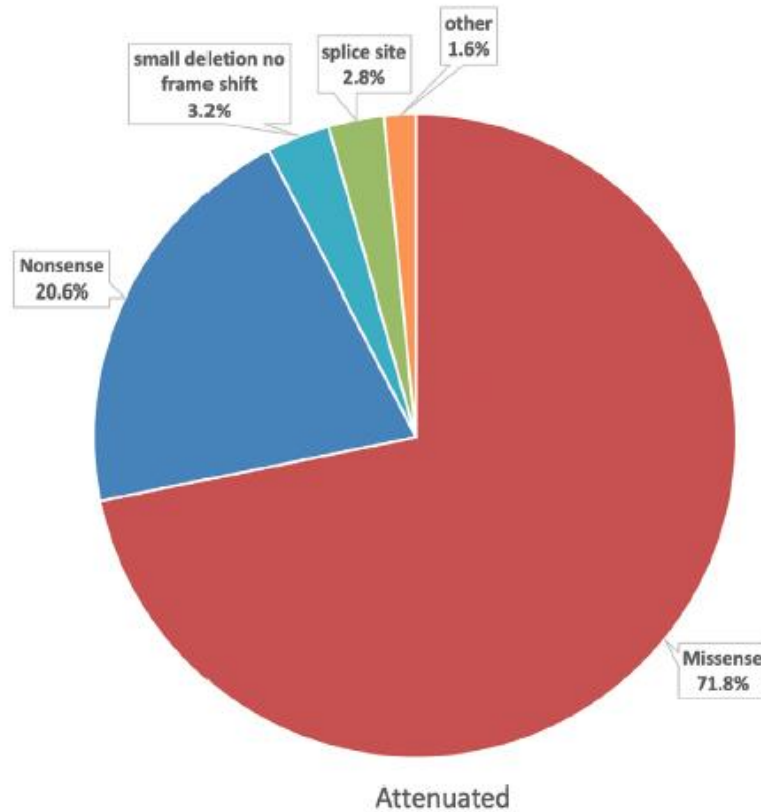
Síntomas: 5,5 años  
39 años

Diagnóstico: 8,2 años  
48 años

?

# RETOS DEL DIAGNÓSTICO

(B)



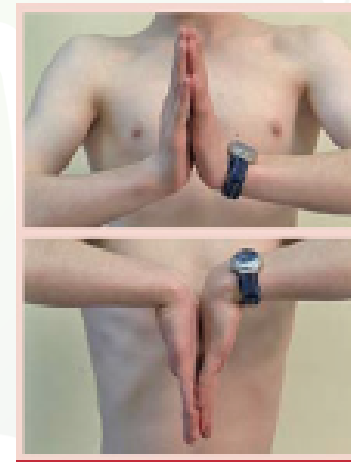
Missense variants <sup>a</sup>	Recurrent genotype <sup>b</sup>		Unique genotype <sup>c</sup>
	95 (60%)		
154 (95.4%)	95 (60%)		63 (40%)
	L490P/L490P	21 (13.3%)	
	P533R/P533R	17 (10.8%)	
	P533R/W402X	3 (1.9%)	
	P533R/Q70X	2 (1.3%)	
	L238Q/W402X	6 (3.8%)	
	L238Q/Q70X	2 (1.3%)	
	Q380R/Q380R	4 (2.5%)	
	Q380R/T388R	2 (1.3%)	
	Q380R/W402X	2 (1.3%)	
	R383H/ c.386-2A > G	3 (1.9%)	
	R383H/W402X	2 (1.3%)	
	R383H/Q70X	2 (1.3%)	
	R89Q/W402X	4 (2.5%)	
	R89W/W402X	3 (1.9%)	
	S633 L/p.S16_A19del	3 (1.9%)	
	S633 L/W402X	3 (1.9%)	
	p.S16_A19del/E178K	2 (1.3%)	
	A327P/A327P	2 (1.3%)	
	A36E/Q70X	2 (1.3%)	
	G265R/W402X	2 (1.3%)	
	L535F/W402X	2 (1.3%)	
	N348K/W402X	2 (1.3%)	
	Q380X/X654R	2 (1.3%)	
	c.1727 + 5G > C/N348K	2 (1.3%)	

Clinical Genetics. 2019;96:281–289.



# Estrategias al examen físico-pGALS-GALS

	<p>'Hold your hands out straight in front of you'</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forward flexion of shoulders</li> <li>• Elbow extension</li> <li>• Wrist extension</li> <li>• Extension of small joints of fingers</li> </ul>
	<p>'Turn your hands over and make a fist'</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrist supination</li> <li>• Elbow supination</li> <li>• Flexion of small joints of fingers</li> </ul>
	<p>'Pinch your index finger and thumb together'</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manual dexterity</li> <li>• Coordination of small joints of index finger and thumb and functional key grip</li> </ul>



'Put your hands together palm to palm' and 'Put your hands together back to back'

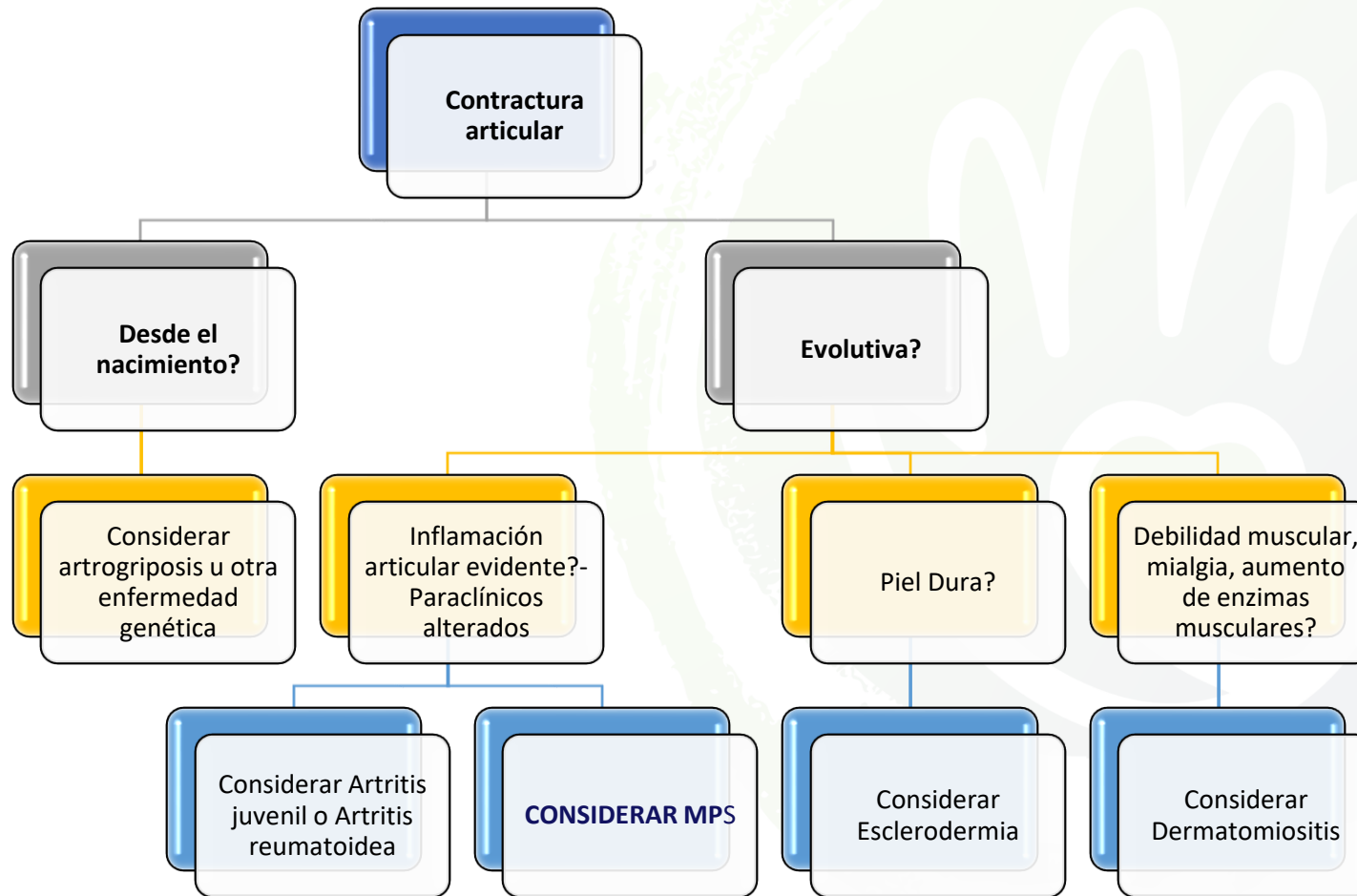
- Extension of small joints of fingers
- Wrist extension
- Elbow flexion

76% alteración flexión de muñeca  
60% alteración extensión de la muñeca

69% alteración extensión de MTCF-ITFD y P  
43% alteración oposición de los dedos  
37% alteración en flexión de MTCF-ITFD y P

Chan et al. Pediatric Rheumatology 2014, 12:32  
Foster and Jandial Pediatric Rheumatology 2013, 11:44

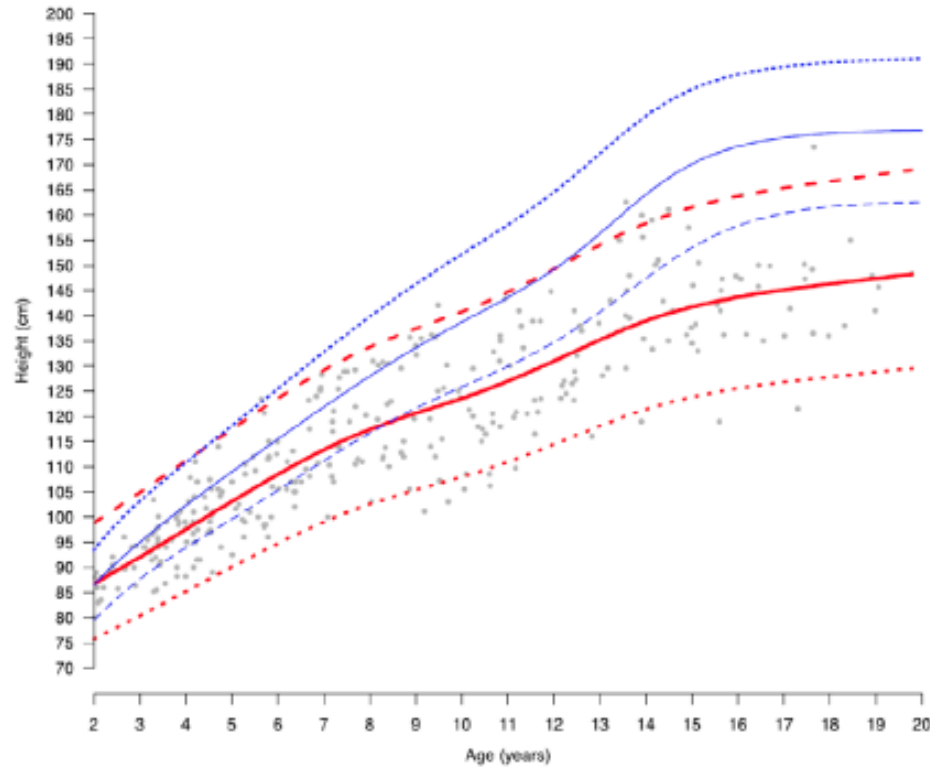
# Algoritmo contractura articular



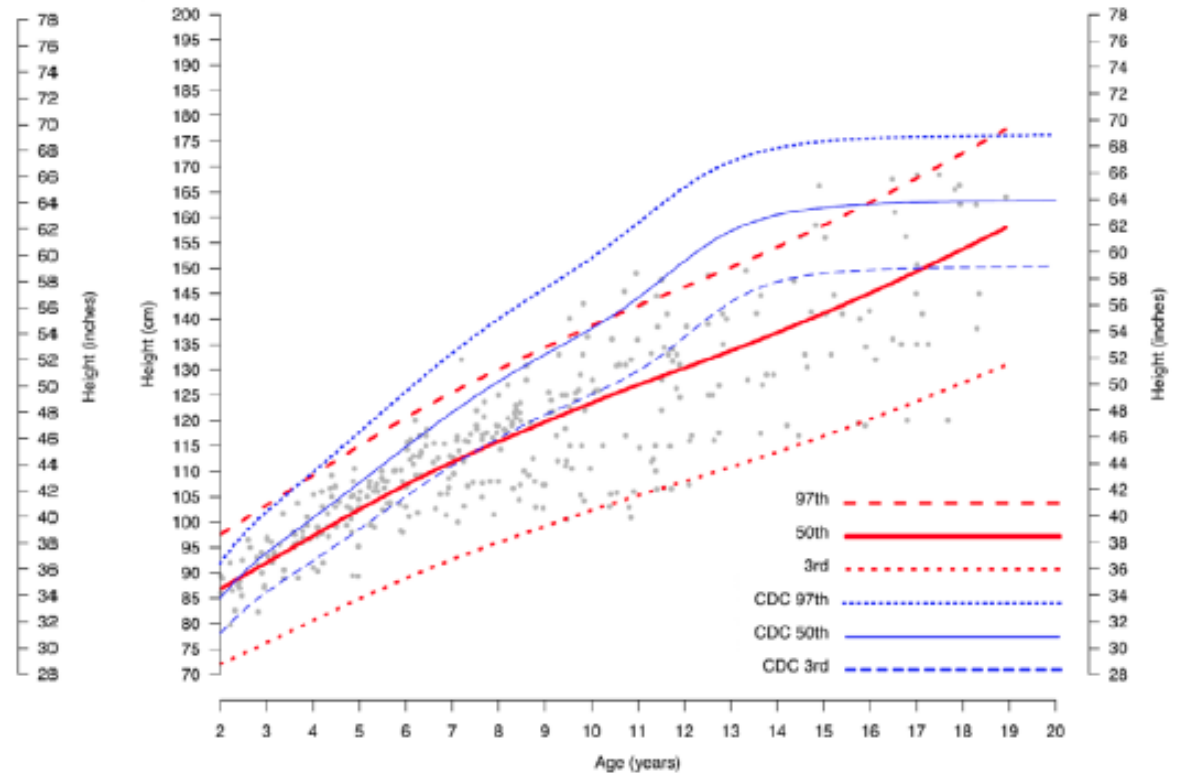
Modificado de Cimaz et al.

# Crecimiento en pacientes MPS I atenuada

(a) Males



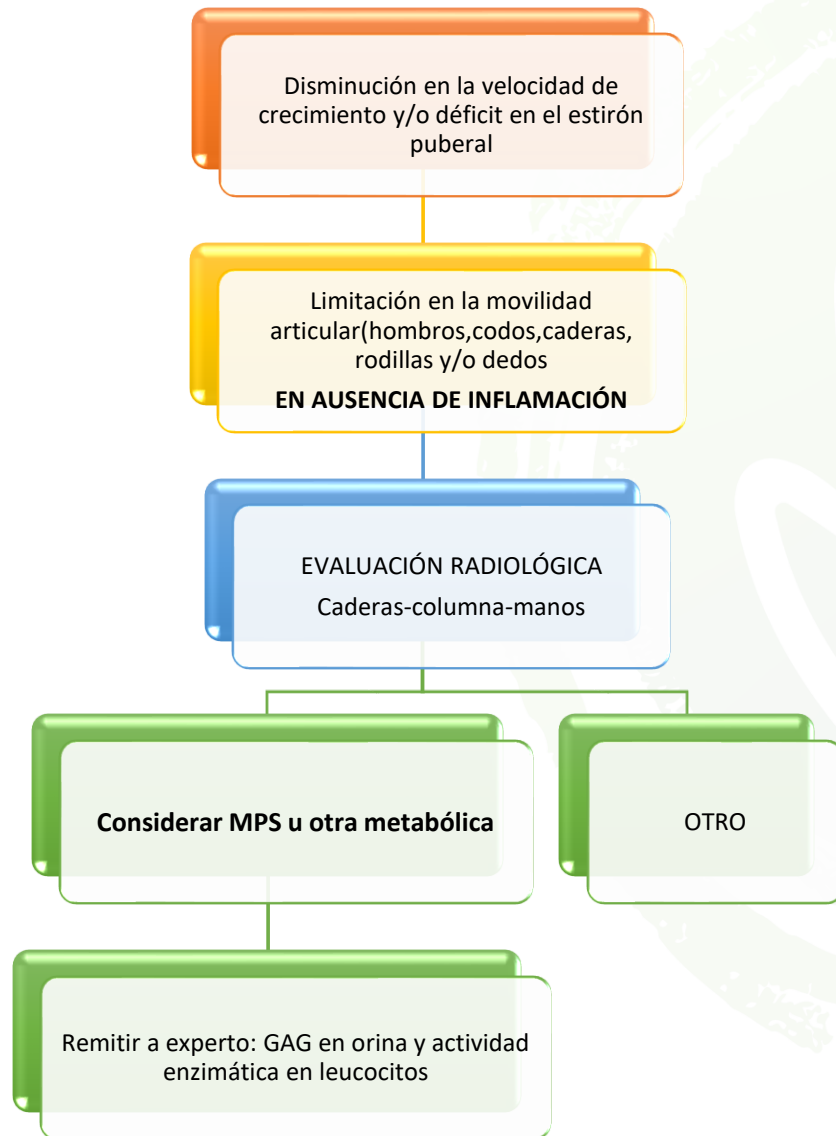
(b) Females



1. Inicio de Divergencia a los 2 años
2. Los pacientes se ubican por debajo del PC 3 desde los 9 años
3. Falla en el estirón puberal

Am J Med Genet. 2019;179A:2425–2432

# Algoritmo alteración del crecimiento



## Otras manifestaciones

- Hernias
- Síntomas respiratorios
- Hirsutismo
- Túnel del carpo
- Cifosis toraco/lumbar
- Múltiples cirugías

Guffon N, et al. European Journal of Pediatrics. 2019;178:593–603\*

**La sospecha clínica es clave  
Después... prueba diagnóstica:**

**Tamización: GAG\***

**Actividad enzimática en leucocitos**

**Genética**



# RECORRIDO DE LOS PACIENTES CON FORMAS ATENUADAS

**Dx  
Adulto**

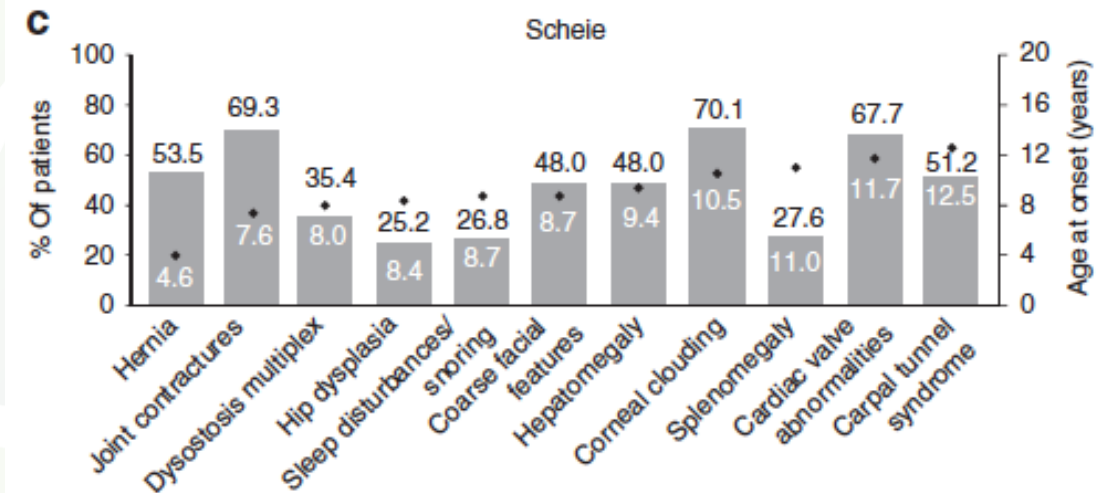
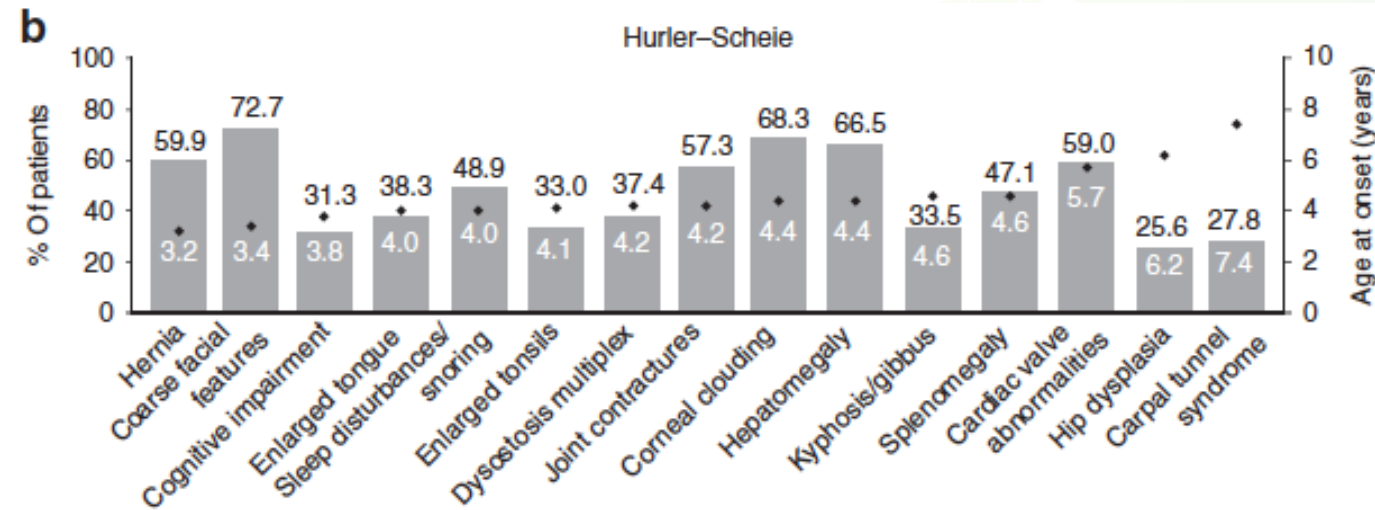
- Manifestaciones músculoesqueléticas\*
- Complicaciones

**Dx  
infancia**

- Evolución de manifestaciones
- Calidad de vida



# Pacientes con diagnóstico en edad adulta



## Complicaciones:

Dolor crónico, dificultades de movimiento, apnea obstructiva del sueño  
 Compromiso de la calidad de vida, baja resistencia cardiovascular  
 Necesidad de procedimientos quirúrgicos



**Inicio de tratamiento en edad adulta:** mejoría eliminación GAGu  
 Disminución volumen hepático y desempeño caminata de 6 min  
En una serie de 4 casos : 2 requerimiento de Qx cardiaca antes, 1 durante TRE y el más joven compromiso cardiaco estable

Mol Genet Metab. 2017 Jun;121(2):138-149

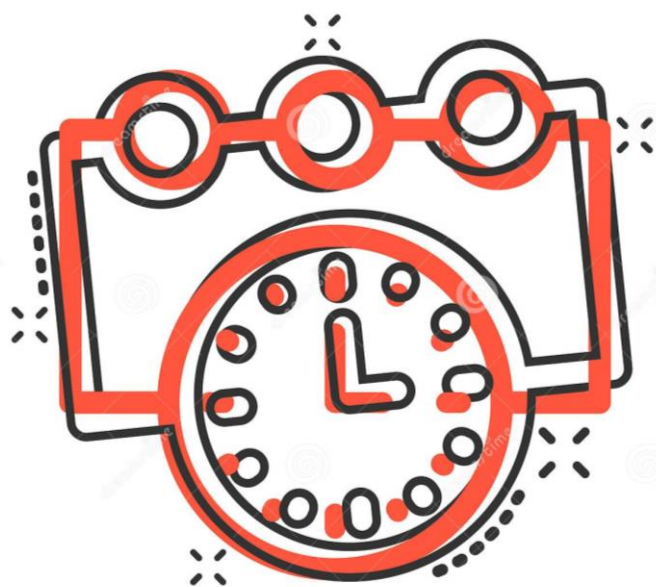
Genetics in medicine. 2014 16(10): 759-65 | Volume 16

Joint Bone Spine. 2017 Dec;84(6):663-670

Molecular Genetics and Metabolism Reports 25 (2020) 100662



# Evolución de manifestaciones clínicas



Si no se trata... progresa

# Evolución de manifestaciones clínicas

## **Non-cardiac Manifestations in Adult Patients With Mucopolysaccharidosis**

Front. Cardiovasc. Med. 9:839391.doi:10.3389/fcvm.2022.839391

**Respiratorio:** problemas en laringe, tráquea, bronquios y pulmón. Infecciones respiratorias. Apnea del sueño

**Neurológico:** cognitivo (Hurler-Scheie)- baja autoestima-depresión

**Calidad de vida:** dolor, fatiga, movilidad, problemas de adaptación: estudio y trabajo

**Musculoesquelético:** rigidez articular-escoliosis-cifosis-estenosis cervical. Alteración de la marcha. Necesidad de TF y Qx

**Endocrino:** talla baja- enfermedad metabólica- sobrepeso/obesidad

# Evolución de manifestaciones clínicas

## Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I

J Pediatr 2016;178:219-26

**35 pacientes MPS I atenuada:** GAGu- Estabilidad 6 MMWT-talla para la edad-opacidad corneal y compromiso mitral y aórtico  
\*Mejor si el inicio de la TRE < 10 años

Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships

Al-Sanna et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2015) 10:131

### **20 Pacientes con H-S**

Estabilización de compromiso cardiaco, ojo, óseo  
Retraso aparición nuevas manifestaciones  
Talla baja. Pero... mejor talla con inicio temprano  
Mejor entre más temprano y **adecuada adherencia**

12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment

Gabrielli et al. BMC Medical Genetics (2016) 17:19



Historia  
previa

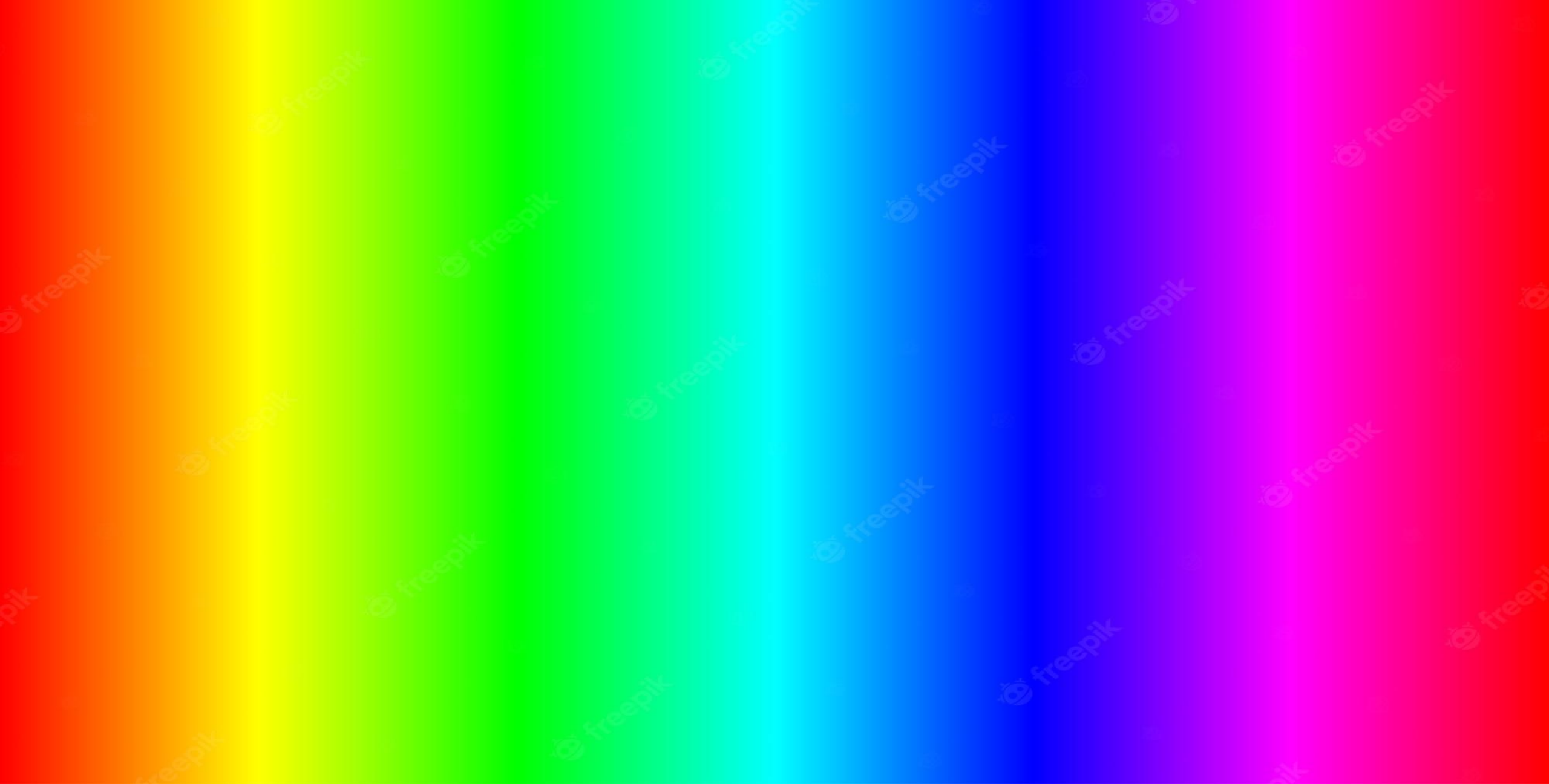
Seguimiento...



Diagnóstico: 7  
años



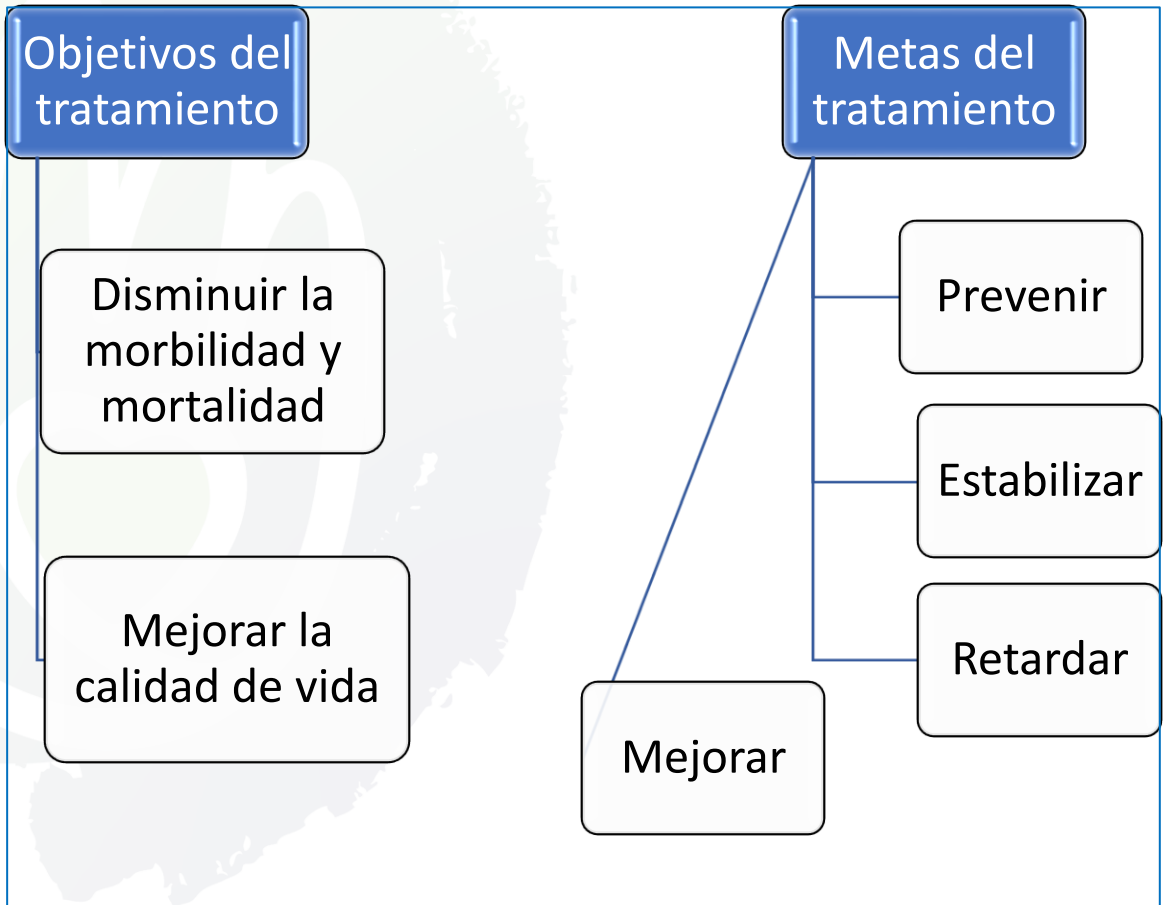
sanofi







# Tratamiento MPS I atenuada

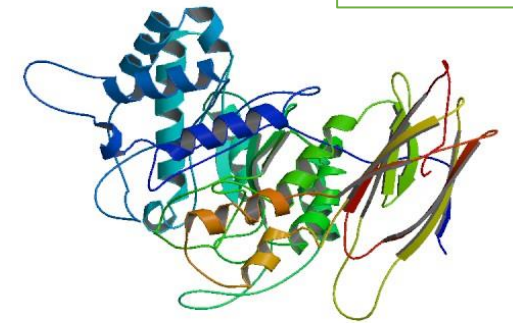




2003

# Terapia de reemplazo enzimático (TRE)

- Enzima recombinante (cultivo de células de Hamster chino)
- No atraviesa barrera H-E
- No penetra el cartílago avascular ni las válvulas cardíacas
- Dosis 100 U- 0,58 mg/k/semana
- Infusión IV....semanal
- Frecuente aparición de Ac- IgG\*
- **Reacciones frecuentes infusión:** cefalea, rubor, náuseas, dolor abdominal, artralgias, brotes, fiebre
- Centro de infusión vs domiciliaria



Laronidasa/Aldurazyme®

# Respuesta TRE

- **2019 Cochrane MPS I**
  - Pacientes que recibieron Laronidasa exclusivamente ó peritransplante
  - Disminuye GAG en orina
  - Mejoría de la capacidad funcional: Capacidad vital forzada y caminata 6 min
  - Mejoría de hepatomegalia, Apnea del sueño
- **Otros datos**
  - Corazón
  - Compromiso esquelético
  - Córnea

Horovitz et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:51  
DOI 10.1186/s13023-016-0437-8

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access



## Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series

Dafne Dain Gandelman Horovitz<sup>1\*</sup>, Angelina X. Acosta<sup>2</sup>, Roberto Giugliani<sup>3</sup>, Anna Hlavatá<sup>4</sup>, Katarína Hlavatá<sup>4</sup>, Michel C. Tchan<sup>5</sup>, Anneliese Lopes Barth<sup>1</sup>, Laercio Cardoso Jr.<sup>2</sup>, Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão<sup>2</sup>, Ana Carolina Esposito<sup>1</sup>, Sandra Obikawa Kyosen<sup>6</sup>, Carolina Fischinger Moura De Souza<sup>3</sup> and Ana Maria Martins<sup>6</sup>

20 Pacientes: 3 H, 9 H-S y 8 S  
Dosis de 1,2 mg/k cada 2 semanas  
Mínimo 1 año en dosis 0,58 mg/k/ semana- Estables

Mejoría de adherencia  
Seguro  
No deterioro

Molecular Genetics and Metabolism 111 (2014) 63–72

Diagnostics 2020, 10, 161; doi:10.3390/diagnostics10030161

Cochrane Database Syst. Rev. 2019, 6, CD009354

**sanofi**

# Seguimiento



**TABLE 1 Recommended Minimal Schedule of Assessments for All Patients With MPS I**

	Initial Assessments	Every 6 mo	Every 12 mo	Every Other Year
<b>General</b>				
Demographic characteristics	X			
Patient diagnosis	X			
Medical history	X	X		
Physical examination	X	X		
General appearance	X	X		
<b>Clinical assessments</b>				
<b>Neurologic/central nervous system</b>				
Computed tomographic or MRI scans of brain	X			X
MRI scans of spine	X			X
Median nerve conduction velocity	X			X
Cognitive testing (DQ/IQ)	X		X	
<b>Auditory</b>				
Audiometry	X		X	
<b>Ophthalmologic</b>				
Visual acuity	X		X	
Retinal examination	X		X	
Corneal examination	X		X	
<b>Respiratory</b>				
Forced vital capacity/forced expiratory volume	X	X		
Sleep study	X		X	
<b>Cardiac</b>				
Echocardiography	X			X
Electrocardiography	X			X
<b>Musculoskeletal</b>				
Skeletal survey with radiographs <sup>a</sup>	X			X
<b>Gastrointestinal</b>				
Spleen volume <sup>b</sup>	X			X <sup>c</sup>
Liver volume <sup>b</sup>	X			X <sup>c</sup>
<b>Vital signs and laboratory tests</b>				
Height and weight	X	X		
Head circumference <sup>a</sup>	X	X		
Blood pressure	X	X		
Enzyme activity level	X			
Urinary glycosaminoglycan level	X	X <sup>c</sup>		
Urinalysis	X	X <sup>c</sup>		
<b>Functional outcome measurements</b>				
Mucopolysaccharidosis Health Assessment Questionnaire or other tools exploring functional ability and quality of life <sup>d</sup>	X		X	

# Medidas generales



SINTOMA	TRATAMIENTO
Problemas de comportamiento	Medicamentos Ambiente seguro para el niño Mejorar calidad de sueño
Hueso	Cirugía ortopédica(deformidades, manejo displasia cadera)
Enfermedad valvular cardiaca	Reemplazo valvular, valvuloplastia con balón
Síndrome de túnel del carpo	Cirugía de descompresión *
Opacidad corneal	Trasplante corneal, lentes
Sordera	Audífonos, miringotomía+tubos de ventilación
Dental	Antibióticos-masaje en encías
Endocrino	Hormona de crecimiento
Problemas gastrointestinales	Cambios en la dieta, medicamentos
Articulaciones	Terapia física, ortesis
Problemas del lenguaje/aprendizaje	Terapias, apoyo educativo
Apnea del sueño/obstrucción	CPAP/BiPAP, amigdalectomía *, adenoidectomía *, medicamentos
Otitis media	Miringotomía, antibióticos
Hernias	Cirugía

Valayannopoulos V, Wijburg FA. Rheumatology 2011;50:v49 v59

Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG et al. Mol Genet Metab. 2017 Dec;122S:35-40





2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

**¡GRACIAS!**

sanofi