

# Deterioro clínico y bioquímico de los pacientes con mucopolisacaridosis I durante la interrupción del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático

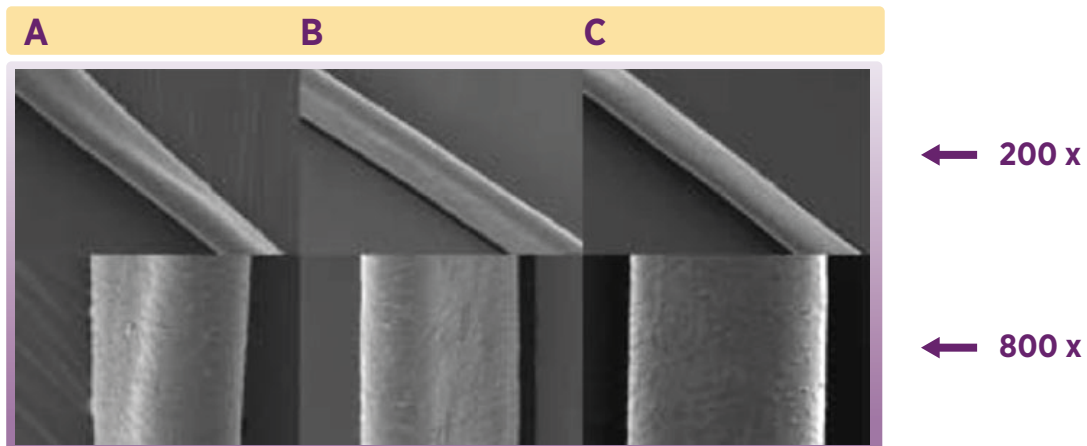
*Wegrzyn G, et al. American Journal of Medical Genetics Part A. 2007; 143 A: 1925-1927.*

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) fue la primera MPS con tratamiento específico realizado con terapia de reemplazo enzimático (TRE). La enzima recombinante L-iduronidasa humana (Aldurazyme®) se aplica en forma intravenosa cada 7 días. Diversos ensayos clínicos mostraron su perfil de seguridad y eficacia, por lo que la FDA la aprobó para su uso en 2003. Dentro de los parámetros que se evaluaron, la iduronidasa mostró el aumento significativo de la distancia de caminata en 6 minutos, la mejora de la función pulmonar, la reducción de la hepatoesplenomegalia, el aumento del rango de movimiento de flexión de los hombros, la disminución de la excreción urinaria de glucosaminoglucanos (GAG), etc. Hasta la fecha, pocos reportes evaluaron los efectos de la suspensión transitoria del tratamiento, sea por motivos de falta de reembolso, problemas logísticos, embarazo o efectos adversos.

Los efectos de la interrupción del tratamiento fueron descritos en una paciente con un fenotipo intermedio (forma Hurler/Scheie) luego de 16 meses de recibir regularmente TRE. Los signos y síntomas que llevaron a la sospecha diagnóstica fueron la presencia de rasgos faciales toscos, aplanamiento del puente nasal, macroglosia, estrabismo, cuello corto, tórax en embudo, giba lumbar asociada a cifosis, hernia umbilical, hepatoesplenomegalia, opacidades corneales, rigidez articular severa con limitación de movimiento, frecuentes infecciones de vías respiratorias superiores, episodios habituales de diarrea y apnea obstructiva del sueño. El ecocardiograma mostró prolapsos de la válvula mitral con insuficiencia y el estudio cognitivo no

mostró retraso mental. La paciente fue diagnosticada a los 4 años de edad por medio de actividad reducida de L-iduronidasa lisosomal y por hallazgo de dos mutaciones patogénicas. Comenzó TRE con laronidasa (ALDURAZYME®) a la edad de 5 años. Las evaluaciones clínicas durante los primeros 16 meses de tratamiento revelaron normalización de los niveles urinarios de glucosaminoglucanos (GAG), disminución del tamaño del hígado, bazo y lengua, así como también, la desaparición de la diarrea. Hubo una mejora de la apnea obstructiva del sueño dentro de los 6 meses y un aumento en el rango de movimiento de los hombros. Un parámetro poco evaluado son los cambios en las características del cabello en los pacientes con MPS I. Esta paciente, previo al inicio de la TRE, mostró un cabello con áreas de concavidad y convexidad que daban una apariencia de pelo plano y débil; luego de 6 meses, las áreas de concavidad disminuyeron; a los 12 meses de TRE, desaparecieron, y ahora, presentan una forma normal (circular) del cabello (*ver Cuadro 1*).

Después de 71 semanas (16 meses) de TRE, el tratamiento fue interrumpido durante 2 meses y fue observado un rápido deterioro de la paciente. Después de 6 semanas, los niveles de GAG urinarios aumentaron, la hepatomegalia y la macroglosia mostraron un aumento mayor al objetivado antes de iniciar TRE, recurrieron los episodios de diarrea frecuente, se constató infecciones del tracto respiratorio superior y la reaparición de apnea obstructiva del sueño. La paciente se sintió significativamente menos activa con un claro aumento de la fatiga.



**A:** previo al inicio de la TRE, se puede evidenciar un cabello con áreas de concavidad y convexidad (apariencia de pelo plano y débil); **B:** luego de 6 meses, las áreas de concavidad disminuyeron, y desaparecieron luego de 12 meses de TRE; **C:** dando ahora, una forma normal (circular) del cabello.

Luego de reiniciar la TRE, los niveles de GAG urinarios volvieron a los valores logrados previamente (**ver Cuadro 2**), mientras la corrección de la hepatomegalia requirió unos 3 meses. Algunos parámetros no alcanzaron la mejoría inicial, incluso, 1 año después del reinicio de la TRE; incluyendo la macroglosia, los episodios de diarrea y la apnea obstructiva del sueño (**ver Cuadro 3**).

Los mecanismos que justifican un deterioro rápido luego de la interrupción de la TRE han sido estudiados en modelos animales con MPS. Se ha demostrado que, en pacientes no tratados con MPS I, la síntesis de GAG es inhibida debido a la acumulación de estos compuestos, lo que configura un fenómeno de autorregulación negativa protectora. La provisión de la L-iduronidasa degrada los GAG acumulados, y así revierte la inhibición de la síntesis de GAG. La interrupción repentina de TRE resulta en una respuesta tardía de los sistemas reguladores negativos de la síntesis de GAG, lo que lleva a una acumulación aún más rápida de GAG que la descrita previa al inicio de la TRE. Curiosamente, el rápido agravamiento de los parámetros bioquímicos y clínicos durante el cese de la TRE ha sido demostrado en las enfermedades de Gaucher, Pompe y Fabry.

Se ha publicado un segundo caso en el que se evaluaron las consecuencias de la suspensión de la TRE. Una

mujer de 21 años fue diagnosticada con MPS I (forma intermedia) a los 5 años de edad, cuando se presentó con discapacidad auditiva, distensión abdominal, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, fotofobia, síndrome del túnel carpiano y rigidez en las manos. Posteriormente, desarrolló opacidad corneal y estenosis de la válvula mitral. Su desarrollo puberal y su inteligencia fueron apropiados para la edad en todo momento. La paciente fue parte del ensayo clínico de Fase III con Aldurazyme®.

Las evaluaciones antes de comenzar la TRE (rama activa) mostraron un borde hepático palpable a 8.5 cm por debajo del margen costal, capacidad vital forzada (CVF) del 44.9% del teórico y un test de caminata de 6 minutos en 294 metros.

Después de 60 semanas de tratamiento, la CVF se había estabilizado en un 45%, había desaparecido la hepatomegalia y mejorado el test de caminata a 340 metros. Entre las semanas 80 a 84, la paciente quedó embarazada y se suspendió el tratamiento. El embarazo continuó normalmente, con un parto prematuro de una niña sana y normal a las 30 semanas de gestación. La nueva evaluación, 24 meses después de suspender la terapia, mostró un hígado nuevamente a 8.5 cm por debajo del margen costal, la CVF había

caído al 38% de lo normal y la distancia caminada en 6 minutos había bajado a 259 metros. La TRE se reinició poco después de esta evaluación y, luego de 3 meses, la distancia caminada en 6 minutos había mejorado en

11 metros (a 270 metros) y la CVF había aumentado al 42%. Si bien el tiempo de reinicio de TRE fue escaso, la evaluación no había mostrado un beneficio similar a lo alcanzado previamente.

## Niveles de GAG urinarios durante todo el período de evaluación

CUADRO 2

Tiempo		Niveles de GAG urinarios	
Semana	Período	Total de GAG	Heparán sulfato
0	Antes de TRE	1085	5.88
1	Después de 1 semana de TRE	660	2.73
68	Después de 68 semanas de TRE	142	0.36
77	6 semanas luego de la última infusión	631	5.93
80	1 semana luego de reiniciar TRE	425	5.16
82	3 semanas luego de reiniciar TRE	193	1.22

Los GAG totales se midieron en mg/1 g de creatinina y el heparán sulfato en µg/ml. TRE: terapia de reemplazo enzimático.

## Evolución de los síntomas y signos

CUADRO 3

Previo al inicio de la TRE	Durante la TRE	Durante la interrupción de la TRE	Al reiniciar la TRE
Hepatoesplenomegalia	Reducción del volumen hepático	Aumento del volumen, mayor al inicial	Disminución de los volúmenes de hígado y bazo
Macroglosia	Disminución de la macroglosia	Aumento del tamaño de la lengua, mayor al inicial	Mejoría de la macroglosia
Rigidez articular	Mejoría del rango de movimientos	Restricción articular	Recuperación de la movilidad articular
Infecciones respiratorias altas	Menor frecuencia de infecciones	Aumento de las infecciones respiratorias	Menor número de infecciones respiratorias
Apnea de sueño	Mejoría del patrón de apneas	Recrudescimiento del número de apneas	Menor número de apneas
Diarrea	Menos diarreas	Aumento del número de diarreas	Menor cantidad de diarreas

TRE: terapia de reemplazo enzimático.

### Referencias:

- Wegrzyn G, et al. Rapid Deterioration of a Patient With Mucopolysaccharidosis Type I During Interruption of Enzyme Replacement Therapy. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007; 143 A: 1925-1927.
- Anbu A, et al. Effect of Discontinuing of Laronidase in a Patient With Mucopolysaccharidosis Type I. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Feb; 29 (1): 230-1.

Para visualizar el prospecto  
aprobado escanee el siguiente  
código - Argentina.



**SANOFI GENZYME** 

**INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS.**

Mayor información disponible a petición.

Genzyme de Argentina S.A. - Av. Fondo de la Legua 161 - C.P. BJEB1609 - Boulogne, Prov. de Buenos Aires, Argentina - Tel: (011) 4708-6900 - [www.sanofi.com.ar](http://www.sanofi.com.ar)