

Baja estatura como síntoma de presentación de la mucopolisacaridosis tipo I atenuada

Ana Maria Martins, Kristin Lindstrom, Sandra Obikawa Kyosen, María Verónica Muñoz-Rojas, Nathan Thibault, y Lynda E. Polgreen



La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad autosómica recesiva causada por deficiencia de α -L-iduronidasa (IDUA), lo que resulta en un acúmulo patológico de los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán y heparán sulfato. La MPS I tiene un espectro heterogéneo de fenotipos que va desde formas graves (síndrome de Hurler) a intermedia y atenuada (síndromes de Hurler-Scheie y Scheie, respectivamente), dependiendo la afectación neuro-cognitiva y la carga lesional de la enfermedad. El tratamiento temprano con terapia de reemplazo enzimático o trasplante de células hematopoyéticas antes de un daño orgánico irreversible puede retrasar, estabilizar o prevenir complicaciones, y se asocia a mejor calidad de vida para los pacientes.

Desafortunadamente, existe un retraso considerable en el diagnóstico de MPS I, especialmente para pacientes con formas atenuadas de la enfermedad. Aproximadamente el 20% de una población de pacientes con MPS atenuada muestra un retraso de 5 años o más en diagnóstico, habiendo consultado cada paciente entre 4 y 5 especialistas antes de recibir un diagnóstico final.

La baja estatura (o baja talla) y las manifestaciones esqueléticas conocidas como disostosis múltiple son claves diagnósticas en MPS I, aunque en algunos pacientes con formas atenuadas estas manifestaciones pueden no ser muy marcadas. Los niños con baja estatura (altura inferior a 2 desviaciones SD por debajo de la media, es decir, cerca del percentilo 3º) y/o falla de crecimiento (tasa de crecimiento inferior a la velocidad de crecimiento esperada para la edad) a menudo son derivados a endocrinólogos pediátricos. Si bien hay múltiples causas monogénicas de baja estatura, se debe considerar la MPS atenuada I como diagnóstico diferencial en pacientes con retraso de crecimiento asociado a cualquiera de los signos y síntomas de MPS I como las contracturas articulares (particularmente de manos, deformidad de garra), el síndrome del túnel carpiano, hernias umbilicales e inguinales, opacidad de córnea, hepatoesplenomegalia, infecciones respiratorias frecuentes, apnea del sueño, valvulopatías e historia previa de múltiples cirugías (*ver Cuadro 1*).

Un artículo reciente muestra la evolución de un niño que es diagnosticado con enfermedad Legg-Calvé-Perthes a

Manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo I

<i>Sistema de órganos</i>	<i>Característica</i>
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 • Cotracturas 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

los 5 años por dolor en caderas. Posteriormente, a los 7 años, comienza tratamiento con un endocrinólogo pediatra con leuprolida y hormona de crecimiento por baja estatura, aun cuando no se había constatado deficiencia de esta hormona. Estos tratamientos en combinación fueron indicados hasta los 18 años (ver Cuadro 1). La estatura final del paciente fue de 154 cm. Finalmente el paciente es derivado al especialista en enfermedades metabólicas debido a la presencia concomitante

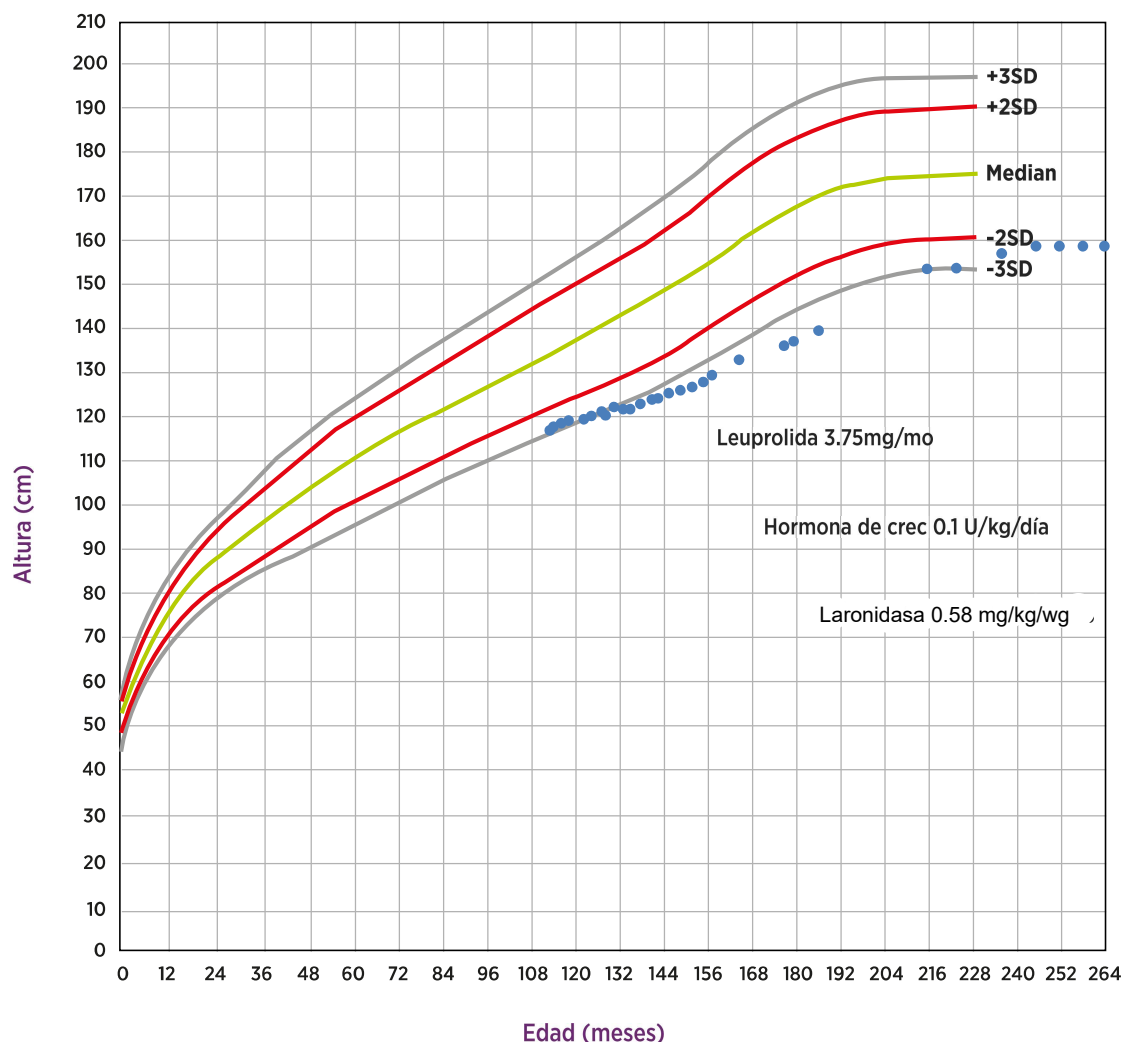
de infecciones respiratorias recurrentes, facie dismórfica, escoliosis y hernia umbilical, lo que llevó a sospechar en primer término MPS. Los estudios metabólicos y genéticos confirmaron la presencia de una forma atenuada de MPS I por lo que inició tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (Laronidasa).

Este reporte muestra la evolución de muchos pacientes con formas atenuadas de MPS I, donde el retraso

CUADRO 2

Crecimiento longitudinal del paciente con MPS I atenuada. La altura del paciente (respecto a la edad) se muestra en círculos azules.

Se indica el tiempo y la duración de los tratamientos con acetato de leuprolida, hormona del crecimiento y Laronidasa.



del diagnóstico puede ser mayor a 10 años desde el inicio de los síntomas. Es importante destacar que la evaluación de la edad ósea en niños con retraso del crecimiento se realiza por medio de una radiografía de la mano y la muñeca izquierda (entre otros parámetros). Por lo tanto, los endocrinólogos pediátricos pueden identificar anomalías falángicas tempranas (por ejemplo, falange en forma de bala, etc.) típicas de MPS I si están entrenados.

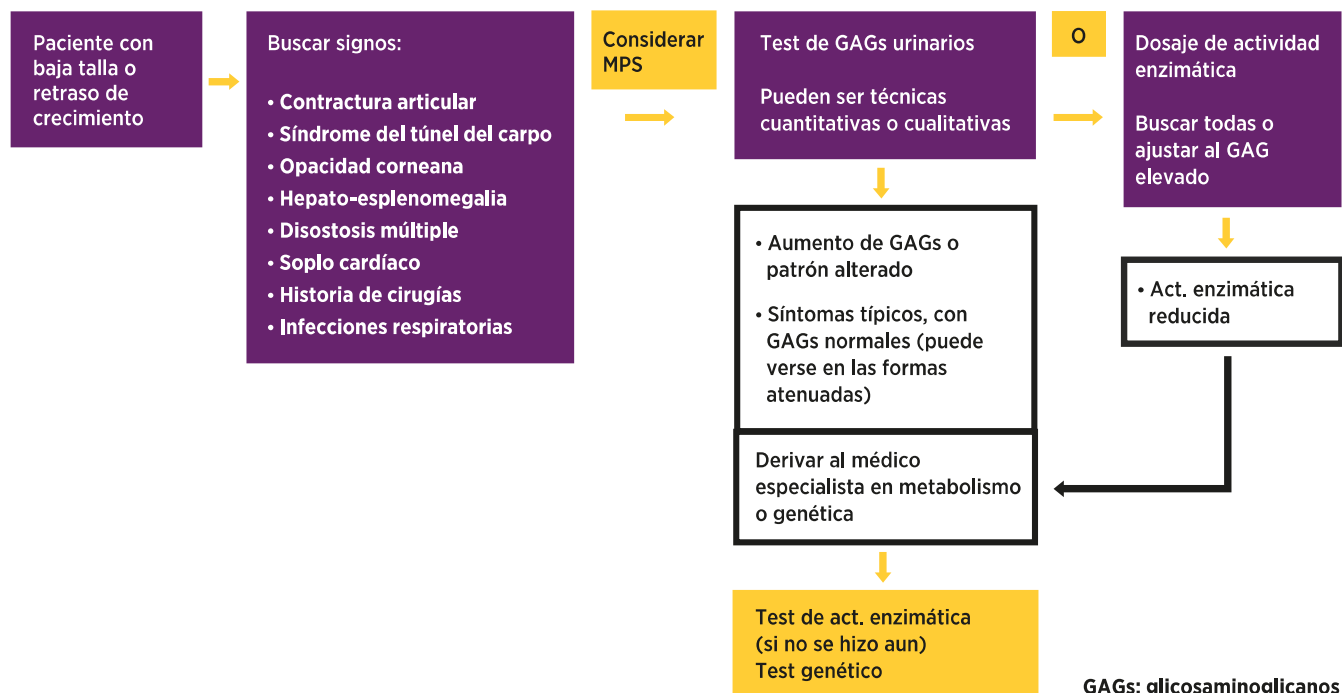
Otra forma de llegar a un diagnóstico temprano es por medio del conocimiento de las manifestaciones extra-esqueléticas (*ver Cuadro 2*) o aplicando algoritmos diagnósticos específicos (*ver Cuadro 3*). Este

algoritmo puede resultar en el hallazgo de cualquier MPS, debido a que muchos signos y síntomas se comparten entre las MPS. Recientemente un estudio retrospectivo de registros médicos de 23 pacientes con baja estatura de etiología desconocida en un servicio de endocrinología pediátrica, mostró que un total de 3 pacientes (13%) resultaron tener MPS.

Otros estudios muestran que la artritis idiopática juvenil es el diagnóstico diferencial incorrecto más común. Una forma inicial que puede resultar en la confirmación de MPS I es la ausencia de los parámetros bioquímicos relacionados a inflamación característicos de la artritis idiopática juvenil.

CUADRO 3

Algoritmo diagnóstico en pacientes con talla baja





Conclusiones:

La baja estatura es un signo de presentación común en la MPS I atenuada y puede ser una manifestación que eleva el índice de sospecha. Los endocrinólogos pediátricos suelen ser los primeros especialistas a quienes se refieren pacientes con baja estatura, pudiendo desempeñar un papel fundamental en cuanto al diagnóstico, lo que resultará en una mejora de la calidad de vida de pacientes.

Edición del artículo:

Ana María Martins, Kristin Lindstrom, Sandra Obikawa Kyosen, Maria Veronica Munoz-Rojas, Nathan Thibault, Lynda E Polgreen. Short stature as a presenting symptom of attenuated Mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord.* 2018 Nov 12;18(1):83.

Mucopolisacaridosis tipo I en niños, un diagnóstico olvidado de compromiso músculo-esquelético no diagnosticado: informe de dos casos

Soheila Hoseinzadeh Moghadam, Masood Ghahvechi, Fatemeh Mozafari, Fatemeh Sayarifard, Mahdieh-Sadat Mousavi, Reza Rostami, Vahid Ziaee

Un estudio recientemente publicado describe 2 pacientes con MPS I (forma atenuada) donde los síntomas y signos que llevaron al diagnóstico estaban ligados al compromiso músculo-esquelético. El primer paciente es un niño de 9 años sin compromiso cognitivo, que se presentó a consulta por pérdida de fuerza en la mano izquierda. El estudio electromiográfico mostró síndrome del túnel carpiano en ambos miembros superiores. No se encontraron causas de neuropatía periférica, por lo que se sospechó MPS, confirmando el diagnóstico de MPS I de forma atenuada. El segundo paciente consultó a los 8 años de edad por dificultad en el movimiento articular en miembros superiores, a predominio distal de pocos años de evolución. Si bien no había rigidez matinal ni signos de inflamación, inicialmente fue diagnosticado por artritis idiopática juvenil. El resto del examen mostró hernia umbilical e inguinal y en el ecocardiograma se constató insuficiencia mitral y aórtica. Todos estos signos llevaron al diagnóstico final de MPS I atenuada por medio de test bioquímicos y genéticos (*ver Cuadro 1*).

Las complicaciones músculo-esqueléticas en las MPS son consecuencia del depósito de GAGs en tejidos blandos (ligamentos, tendones, cápsulas articulares,

etc.). Los cambios resultantes por el acúmulo de sustrato conducen a alteraciones morfológicas y mal funcionamiento. Las manifestaciones músculo-esqueléticas pueden confundirse con diversos trastornos reumatólogicos. Una forma de diferenciar estas entidades con la MPS I es por medio del examen articular, donde las articulaciones interfalángicas proximales o metacarpofalángicas están más comúnmente afectadas en las enfermedades inflamatorias (artritis idiopática juvenil) y las interfalángicas distales se afectan más en la MPS I.

Otro hallazgo a destacar en estos pacientes es la presencia de síndrome de túnel carpiano. Esta condición es muy poco frecuente en los niños, siendo descrita la MPS como la responsable de más del 50% del síndrome del túnel carpiano en pacientes pediátricos. La infiltración de GAGs en el retináculo flexor y los tejidos circundantes del nervio mediano conduce al engrosamiento de estos tejidos y a la compresión crónica del nervio. El diagnóstico del síndrome del túnel carpiano presenta dos dificultades en pacientes con MPS: la primera es que puede presentarse con manifestaciones atípicas, como ausencia de dolor y solo compromiso motor. Secundariamente el trastorno cognitivo en los niños con formas de MPS I severa (forma Hurler) retrasa el diagnóstico.

Paciente de 8 años. Muestra manos con tendencia a la flexión de los dedos, y en codos.
No se evidencia dismorfia facial ni talla baja manifiesta.



Conclusiones:

El síndrome del túnel carpiano y la rigidez articular en niños deben llevar a la búsqueda de otras manifestaciones clínicas que permitan sospechar el diagnóstico de MPS I atenuada, aun en ausencia de talla baja o disostosis múltiple severa.

Edición del artículo:

Soheila Hoseinzadeh Moghadam, Masood Ghahvechi, Fatemeh Mozafari, Fatemeh Sayarifard, Mahdieh-Sadat Mousavi, Reza Rostami, Vahid Ziaee. Mucopolysaccharidosis Type I in Children, a Forgotten Diagnosis Responsible for Undiagnosed Musculoskeletal Complaints: Report of Two Cases. Acta Medica (Hradec Kralove) 2019;62(4):161-165.



Este material está destinado solo para médicos y profesionales de la salud de Argentina.

Genzyme de Argentina S.A. – Cerrito 1136, Piso 10°, C1010AAX, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina – Tel: (011) 4732-5000 - www.sanofi.com.ar