

Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I

A few challenges in mucopolysaccharidosis type I

- a. Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- b. Servicio de Neurología Infantil, Clínica de Mucopolisacaridosis, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires.
- c. Oftalmología Infantil, Universidad Católica Argentina.
- d. Sección Genética Médica, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.
- e. Hospital Privado de Córdoba.
- f. Endoscopia Respiratoria Pediátrica, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- g. División Cardiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- h. Sección de Audiología, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- i. Sección Reumatología Pediátrica, Servicio Clínica Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- j. Servicio de Hematología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez y Fundación Favalaro.
- k. Servicio de Reumatología Infantil, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- l. Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- ll. Coordinador del Hospital de Día Polivalente, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- m. Servicio de Crecimiento y Desarrollo, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- n. Servicio de Enfermedades Metabólicas, Clínica Universitaria Reina Fabiola.
- ñ. Centro Respiratorio, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez.
- o. Secciones Alergia Pediátrica y Adultos, Hospital Italiano de Buenos Aires. Coordinador del Grupo de Trabajo Alérgenos Alimentarios, International Life Sciences Institute (ILSI) Argentina.
- p. Crecimiento y Desarrollo, referente en Errores Congénitos del Metabolismo de Mendoza, Hospital Pediátrico Dr. H. J. Notti de Mendoza.
- q. Patología Espinal, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- r. Laboratorio Dr. Chamoles.
- s. Unidad de Metabolismo, Hospital Sor María Ludovica, La Plata.
- t. Servicio de Trasplante de Medula Ósea, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- u. Neurocirugía, Universidad de Buenos Aires (UBA), Servicio de Neurocirugía, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", ex presidenta de la *International Society of Pediatric Neurosurgery* (ISPN), medallista de Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía (FLANC), 2018.

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

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses:
Los doctores Luisa Bay, Norberto Guelbert, Alejandro Fainboim, Norma Spécola, Guillermo Drellichman y Marcela Pereyra han recibido honorarios del laboratorio Sanofi por tareas docentes sobre enfermedades lisosomales.

Recibido: 21-7-2020
Aceptado: 15-10-2020

Dra. Luisa Bay^a, Dr. Hernán Amartino^b, Dra. Alejandra Antacle^c, Dra. Claudia Arberas^d, Dra. Adriana Berretta^e, Dr. Hugo Botto^f, Dra. Mariana Calzas^g, Lic. Adriana Copiz^h, Dra. Carmen De Cuntoⁱ, Dr. Guillermo Drellichman^j, Dra. Graciela Espada^k, Dr. Hernán Eiroa^l, Dr. Alejandro Fainboim^{ll}, Dra. Virginia Fano^m, Dr. Norberto Guelbertⁿ, Dr. Alberto Maffey^ñ, Dr. Claudio Parisi^o, Dra. Marcela Pereyra^p, Dr. Rodrigo Remondino^q, Farm. Andrea Schenone^r, Dra. Norma Spécola^s, Dra. Raquel Staciuk^t y Dra. Graciela Zuccaro^u

RESUMEN

Se describen como desafíos actuales en mucopolisacaridosis I la necesidad de una clasificación adecuada, vinculándola a las indicaciones terapéuticas; el diagnóstico temprano desde la pesquisa neonatal, sus ventajas y dificultades hasta la sospecha clínica de las formas grave y atenuada; el cuidado de la patología espinal y oftalmológica, desde el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento; las reacciones alérgicas por terapia de reemplazo enzimático, su diagnóstico y tratamiento. Por último, la transición hacia el cuidado adulto.

Palabras clave: mucopolisacaridosis I, tamizaje neonatal, diagnóstico, alergia, transición a la atención de adultos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e193>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.e193>

Cómo citar: Bay L, Amartino H, Antacle A, Arberas C, et al. Algunos desafíos en mucopolisacaridosis tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):e193-e201.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el conocimiento y en la experiencia de seguimiento de pacientes con mucopolisacaridosis I (MPS I) presenta algunos desafíos para analizar, como la clasificación actual, el diagnóstico temprano, el rol del pediatra, el seguimiento y la transición hacia el cuidado adulto.^{1,2}

Clasificación

Los pacientes con MPS I se clasificaban según su gravedad en tres formas clínicas: Hurler, Hurler-Scheie y Scheie. Establecer una clara diferenciación entre cada una de ellas no resulta fácil. Se intentó, a nivel internacional, generar un puntaje

clínico para diferenciarlas, sin éxito.¹ Se optó, entonces, por definir dos formas clínicas, una "grave" (FG), correspondiente a lo que se llamaba síndrome de Hurler, y una forma "atenuada" (FA), que abarcaba los casos de Hurler-Scheie y Scheie. Cada forma clínica tiene indicación de un tratamiento diferente, lo que hace imprescindible un diagnóstico correcto.²

La FG se ha definido por la presencia de signos clínicos antes de los 12 meses de edad o en un paciente de menos de 30 meses con fenotipo para MSP I y con retraso madurativo o si hay un hermano con MPS I grave. El resto de los pacientes corresponden a FA.

Los signos más evaluados para la clasificación fueron retraso madurativo, cifosis, artropatía, macrocefalia y cardiomiopatía.² No hay marcadores bioquímicos que permitan diferenciar las formas clínicas, y, solo en algunos casos, el estudio molecular puede ayudar para ello.³

Comparando los datos de un registro internacional de pacientes con MPS I,⁴ entre América Latina (AL) (incluido Brasil) y el resto del mundo (RM), se informaron un 30 % de FG en AL versus el 60 % en RM. Cabe preguntarse si se trata de un fenotipo diferente en AL o si se está clasificando como FA a pacientes con FG. La clasificación de cada paciente impacta en su indicación terapéutica.

El diagnóstico y tratamiento tempranos en ambas formas clínicas mejora el pronóstico.^{5,6} Se observó

que, en niños trasplantados antes de los 9 meses, el desarrollo cognitivo era normal a largo plazo.⁷ En las FA, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) temprano mejora la función respiratoria y cardíaca, las manifestaciones óseas y articulares, y la calidad de vida.⁸

Diagnóstico temprano

a) Por pesquisa neonatal

La pesquisa neonatal permite un diagnóstico temprano, que busca la deficiencia enzimática en una gota de sangre en papel de filtro, pero el resultado no permite diferenciar una forma grave de una atenuada para decidir cuál tratamiento indicar.⁹ Puede que los signos clínicos, escasos o ausentes en el neonato, no permitan definir la forma clínica, y el genotipo puede predecir el fenotipo solo en algunos casos.^{4,10}

Otra de las dificultades de la pesquisa es que existe la pseudodeficiencia, que es frecuente. En esos casos, la gota de sangre revela deficiencia enzimática, pero sin enfermedad. Se diferencia de la deficiencia verdadera por la presencia o no de glicosaminoglicanos en orina, que están ausentes en la pseudodeficiencia y/o con el estudio molecular.¹¹

Al iniciar la TRE en un neonato con pesquisa positiva, sin poder precisar la forma clínica, se puede modificar el fenotipo del niño y perder la oportunidad de indicar un trasplante de médula, lo que pone en riesgo el desarrollo neurológico. Tener el genotipo y consultar con profesionales con experiencia ayuda a decidir el tratamiento.¹¹ El primer estudio sobre pesquisa de MPS I se realizó en Taiwán y se encontró un número más alto de casos de lo que tenían cuando el diagnóstico era clínico.¹⁰

b) Por sospecha clínica

En los pacientes con FG, signos como cifosis, hernias y rinitis y/u otitis reiteradas son llamativos y conducen al diagnóstico.² En los pacientes con FA, el compromiso articular y las hernias son los signos más llamativos. La demora diagnóstica desde la aparición de los síntomas se estima entre 2 y 9 años.^{12,13}

Un cuestionario respondido por 168 pacientes de EE. UU., Europa y Latinoamérica (graves, el 55 %; atenuados, el 35 %, y el 9 % no aclarado) diagnosticados en 2009-2013 y 582 médicos (pediatras y reumatólogos) mostró que los síntomas que llevaron a la consulta a los casos de FG fueron dificultad para respirar, hernias, abdomen globuloso y curvatura de la columna,

y, en los atenuados, rigidez articular y hernias. La edad promedio del diagnóstico fue de 1,7 años en las FG y de 8,2 años en las FA. El 25 % de los pacientes graves y el 14 % de los atenuados habían consultado a un total de 7 especialistas diferentes antes del diagnóstico. Esto muestra la necesidad de incentivar el diagnóstico más temprano.¹⁴ Solo el 20 % de los pediatras y el 33 % de los reumatólogos sospecharon el diagnóstico de mucopolisacaridosis frente a la historia clínica de un caso atenuado. Por la frecuencia del compromiso articular en las FA, es importante una mirada desde este.

b.1. Compromiso articular

Las FA son simuladores de artritis para el reumatólogo.^{15,16} El diagnóstico diferencial incluye lo siguiente:^{17,18}

- MPS I tratada como enfermedad reumática.
- Esclerodermia.
- Artritis idiopática juvenil (AIJ).
- Distrofia muscular.
- Enfermedad de Perthes.
- Artrogrifosis.
- Osteogénesis imperfecta.
- Dermatopolimiositis.

Los depósitos de glicosaminoglicanos en la cápsula articular, tendones y ligamentos y alteraciones metafisarias, con modelado óseo defectuoso, producen rigidez, sobre todo, en las manos (mano en garra) y los hombros.¹⁹ La mucopolisacaridosis, a diferencia de la AIJ, no presenta signos inflamatorios. La rigidez afecta, principalmente, las articulaciones interfalángicas distales, mano en garra, marcha en puntas de pie por retracción del tendón de Aquiles. No se exacerba con el reposo. Tampoco se benefician del uso de antiinflamatorios no esteroides y corticoesteroides; no presentan reactantes de fase aguda ni autoanticuerpos.²⁰

Otros diagnósticos diferenciales son campodactilia aislada y sindrómica, que compromete las articulaciones interfalángicas proximales y suele verse en el quinto dedo, y queiroartropatía diabética con disminución de la movilidad de metacarpofalángicas e interfalángicas por contracción.²¹ (*Algoritmo 1*)²²

El 25 % de los síndromes del túnel carpiano (STC) son idiopáticos, secundarios a la compresión del nervio mediano por engrosamiento del retináculo flexor y las vainas tendinosas, pero, en su presencia en un niño, se debe sospechar de una MPS I, ya que lo presentan más del

50 % de los pacientes con mucopolisacaridosis. El diagnóstico puede retrasarse porque²³ los síntomas no son característicos. Pueden morderse los dedos o retirar la mano al intentar revisarlas; son torpes; regresan su función motora; pueden tener disminución de la sudoración de la zona afectada o vigilia nocturna. La cirugía evita el daño neurológico permanente.

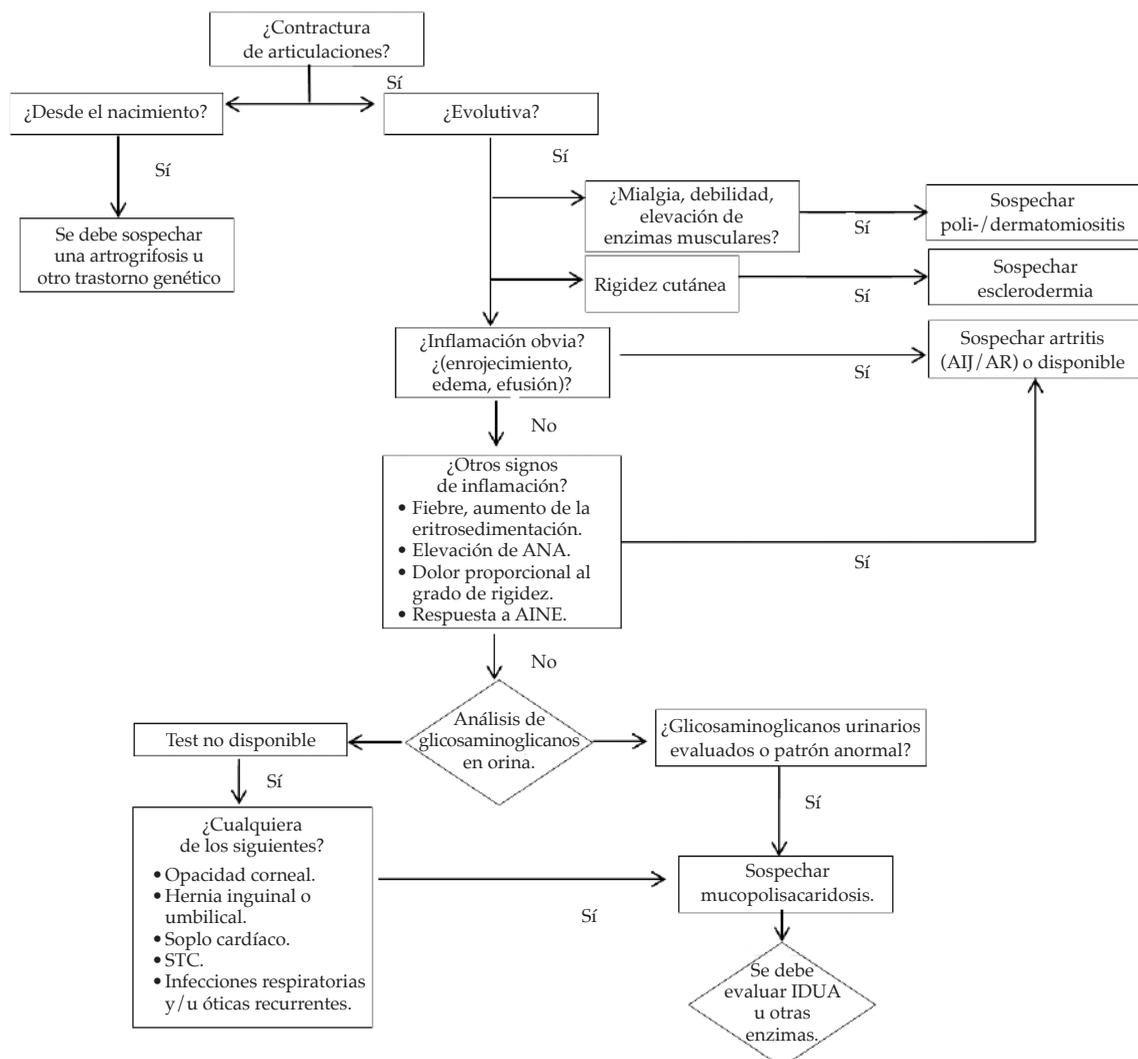
Sobre 974 pacientes con MPS I, 291 presentaban STC. Se sugiere buscar STC a partir del tercer año en la FG y a partir de los 5-7 años en la FA.²⁴ El dedo en gatillo (tenosinovitis estenosante) de la mano es de diagnóstico clínico.²⁴ El *Paediatric Gait Arms Legs Spine (pGALS)* es un instrumento (basado en evidencia) y dirigido a médicos no

especialistas para evaluar las articulaciones con maniobras rápidas. Tiene excelente sensibilidad para detectar anomalías.²⁵⁻²⁷

El examen incluirá la marcha, abrir y cerrar de manos, posición de rezo, rotación y abducción de hombros, caderas, columna cervical y dorsolumbar, articulación temporomaxilar y ver si entran 3 dedos en la boca. Dos de cada tres pacientes con MPS I con compromiso articular presentan restricción de los dedos, que puede observarse ya a los 8-10 meses.²⁸

El depósito de glicosaminoglicanos genera una respuesta inflamatoria e inmunológica. La transcripción de ciertas proteínas estimuladoras de osteoclastogénesis produce destrucción ósea y

ALGORITMO 1. Conducta frente a contracturas articulares en los niños²²



AIJ: artritis idiopática juvenil; AR: artritis reumatoidea; STC: síndrome del túnel carpiano; IDUA: mutaciones alélicas del gen de la alfa-L-iduronidasa.

aumenta la apoptosis de los condrocitos que viven menos, lo que lleva a la proliferación celular, degradación de cartílago y hueso, destrucción de articulaciones y osteopenia.^{28,29}

Dada la similitud del proceso inflamatorio entre ARJ y mucopolisacaridosis, se está estudiando en animales si el tratamiento con agentes biológicos, como antagonistas del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor; TNF*, por sus siglas en inglés), de la interleuquina 1 (IL-1) y la vía de la quinasa Jano (*JAK* por las siglas en inglés de *Janus kinases*), serían efectivos.²⁴

b. 2. Displasias esqueléticas

Algunos pacientes consultan por alteraciones óseas, y la mucopolisacaridosis será incluida entre los diagnósticos diferenciales. Una amplia variabilidad de expresiones esqueléticas se conoce como disostosis múltiple.

Distintas mucopolisacaridosis pueden presentar fenotipo similar y no tienen un signo radiológico específico. Son orientadores la baja estatura, la alteración de las proporciones corporales, los trastornos de la marcha, la limitación de la movilidad articular y el compromiso espinal.^{30,31}

Las características radiológicas de las disostosis múltiples son precoces. Son macrocefalia, silla turca en "J", engrosamiento de la calota, costillas y clavículas anchas (forma de remo), cuerpos vertebrales ovoideos o en gancho (hipoplasia del segmento anterior del cuerpo vertebral en el de perfil), coxa valga, techo acetabular verticalizado, metacarpianos cortos, metáfisis proximales de segundo-quinto metacarpianos, terminados en punta. Osteopenia y osteoporosis están en el 31 % de los pacientes.³¹

La evaluación periódica de estatura detecta retardo de crecimiento (cambios de puntaje z mayores de 0,7 a 1). El cociente estatura sentada/estatura por edad detecta el tronco corto.³² La macrocefalia relativa a la estatura se detecta por la relación circunferencia cefálica/estatura por edad.³³

Un estudio sobre 14 pacientes con enfermedad grave mostró que la mayoría nacían con un peso y talla mayor del percentilo 50, y la baja estatura se presentó a los 3-4 años.³⁴ Otro, de 463 casos no tratados del registro internacional, informó retardo de crecimiento desde los 6 meses, pero las FG estaban por debajo del tercer percentilo a los 4 años, y las FA, a los 9. Detectar MPS I por baja talla sería, entonces, tardío.³⁵

El pediatra y el desafío clínico

Los pacientes con enfermedad crónica, entre ellos, los que padecen MPS I, tienen distinta gravedad o progresión y suelen requerir múltiples consultas e internaciones.³⁶ El pediatra es la primera línea en el diagnóstico y es el médico de cabecera, que fomenta el trabajo interdisciplinario y mantiene el vínculo con el profesional que la familia y el paciente sientan más cercano.³⁷ Un hospital de día polivalente es ideal para el seguimiento ambulatorio de estos pacientes, para la etapa de estudios sobre el compromiso sistémico y el tratamiento en caso de TRE. Trabaja para mejorar la calidad de vida, fomentar la autonomía, asegurar la atención integral, la adaptación del hogar y la inserción escolar. La calidad de vida debe evaluarse periódicamente con métodos objetivos (PedsQL versión 4.0).

Seguimiento y tratamiento oftalmológico: avances en el trasplante de córnea

Es otro de los desafíos en el seguimiento. Todas las estructuras oculares presentan depósitos de glicosaminoglicanos. Puede haber alteraciones orbitarias, como pseudoexoftalmos (órbitas planas, escafocefalia) e hipertelorismo, alteraciones de los párpados y músculos extraoculares (ptosis, edema o infiltrado del párpado). El 90 % presenta hipermetropía, por acortamiento del globo ocular. El 36 % tiene alteraciones de la motilidad ocular (movimientos erráticos y/o nistagmo) o estrabismo convergente. Puede haber vacuolas intracelulares en la conjuntiva, esclera engrosada, coroides con glicosaminoglicanos en las paredes endoteliales, cristalino con inclusiones citoplasmáticas en el epitelio.^{38,39} La opacidad corneal es un signo predominante. Se pierden conos y bastones, y las células ganglionares de la retina se reducen en número. Puede haber glaucoma por depósitos de glicosaminoglicanos en el ángulo iridocorneal.⁴⁰ El infiltrado de la lámina cribosa ocasiona papiledema, que llevará a la atrofia óptica y a la obstrucción del canal escleral.⁴¹

El examen oftalmológico completo incluye agudeza visual, binocularidad/estereopsis, visión color/contraste (el edema de córnea cambia la visión de los colores y del contraste), campo visual, biomicroscopía, tonometría y gonioscopía para el seguimiento del glaucoma, topografía corneal, fondo de ojo (solo se puede realizar sin opacidad corneal). La microscopía confocal ayuda a decidir qué tratamiento quirúrgico corresponde.⁴²

Los exámenes complementarios que se realizan son los siguientes:

- Tomografía de coherencia óptica de cámara anterior (para evaluar los glicosaminoglicanos a nivel del ángulo) y posterior (para ver infiltrados a nivel de la retina).
- Potenciales evocados/electrorretinografía en el caso de que el paciente no conserve su visión.

La cirugía de córnea se indica en el paciente grave trasplantado o en la forma atenuada.⁴³ Indicar una queratoplastia implica un estudio completo y seguimiento. Puede hacerse queratoplastia penetrante, idealmente después de los 12 años, o lamelar anterior, ya que el endotelio casi no presenta infiltrado.⁴⁴ La experiencia es limitada.⁴⁵

Reacciones alérgicas y desensibilización frente a reacciones inmunológicas

La TRE puede producir reacciones adversas, inclusive de hipersensibilidad, que forman parte de las denominadas “reacciones por infusión”.

Son eventos muy similares clínicamente, con independencia del mecanismo fisiopatológico subyacente. El manejo y el pronóstico son diferentes de acuerdo con el tipo de reacción involucrada (*Tablas 1 y 2*).

Cuando los síntomas son leves y durante el primer tratamiento, sin sospecha de sensibilización o contacto previo, sería un cuadro mediado por activación del complemento o liberación de citoquinas, por lo que mejoraría al bajar la velocidad de infusión y premedicar para la próxima dosis.⁴⁶⁻⁵¹

Si existe la posibilidad de sensibilización previa, deberá investigarse la presencia de inmunoglobulina E (IgE) específica. Con síntomas en infusiones subsiguientes (posibilidad de sensibilización), deberá sospecharse una reacción alérgica y estudiarla. Si el cuadro es leve, podría intentarse reinfundir bajando la velocidad y premedicando, pero, si el cuadro empeora, deberá evaluarlo un alergólogo.

TABLA 1. Descripción de las principales reacciones por infusión (elaboración propia)

Reacciones por infusión	Mecanismos fisiopatológicos	Conducta por tomar
Síndrome de activación del complemento	Reacción de hipersensibilidad; se produce como consecuencia de la activación del complemento. ¹ Con la liberación de C3a, C5a y C5b-9, los cuales son capaces de activar receptores específicos en mastocitos, basófilos y otras células fagocíticas y producir la liberación de mediadores. ^{2,3} Típicamente, ocurre minutos después de haberse iniciado la infusión, pero puede ser tardío, en particular, si el paciente está premedicado (enrojecimiento, <i>rash</i> , disnea, dolor torácico). ⁴	Se desarrolla más frecuentemente en la primera exposición; no requiere contacto previo. Rara vez, ocurre en el segundo o tercer tratamiento. Generalmente, es leve o ausente en la reexposición. Puede generar taquifilaxia. Responde a la velocidad de infusión y al tratamiento con esteroides y anti-H1. Es impredecible. Las pruebas de alergia no sirven.
Síndrome de liberación de citoquinas⁵	Posiblemente, debido al resultado de la activación sostenida de una variedad de células, como monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, y se caracteriza por un incremento de los niveles de <i>TNF-α</i> e <i>IFN-γ</i> . Se produce dentro de 1 o dos horas de exposición al estímulo seguido por incremento en la IL-6 e IL-10 y, en algunos casos, IL-2 e IL-8. Produce eritema, edema, dificultad respiratoria, fiebre, hipotensión, mialgias etc. Riesgo de muerte.	La premedicación, junto con otras medidas, como reducir la velocidad de infusión, han demostrado ser efectivas. Puede tener compromiso cutáneo, respiratorio y de órganos, y poner en riesgo la vida del paciente. No hay pruebas diagnósticas certeras. Los cuadros más graves pueden ser contraindicación del tratamiento.
Anafilaxia⁶	Es una reacción sistémica inmediata que ocurre cuando un individuo previamente sensibilizado es reexpuesto a un alérgeno. Esto es causado por la liberación inmediata de mediadores vasoactivos de los mastocitos tisulares y basófilos periféricos a través de un mecanismo mediado por IgE, que pone en riesgo la vida del paciente.	Requiere exposición previa; no se produce en la primera reacción. Los mecanismos son mediados por IgE, por lo que pueden realizarse test cutáneos o serológicos para buscar el anticuerpo específico. La desensibilización es un tratamiento posible.

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; *IFN-γ*: interferón gamma; IL-6: interleuquina 6; IL-10: interleuquina 10; IL-2: interleuquina 2; IL-8: interleuquina 8; IgE: inmunoglobulina E.

Con estudios positivos para IgE específica, podría intentarse desensibilizar al paciente, evaluando los riesgos y beneficios junto con la familia y con el equipo tratante.^{52,53} Al ser un

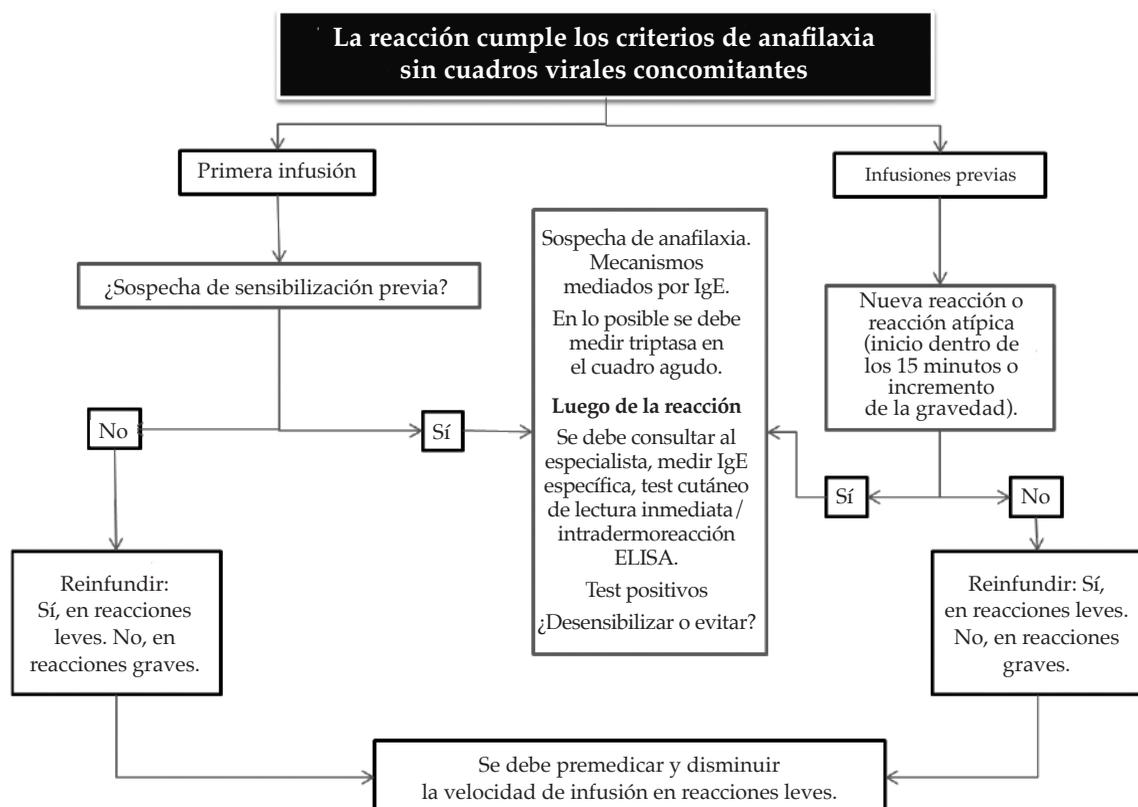
procedimiento riesgoso, debe ser realizado por médicos entrenados en ambientes controlados. Existen pocos casos reportados, pero exitosos para el tratamiento con laronidasa.^{54,55}

Tabla 2. Definición de anafilaxia (modificado de Sampson et al.)⁵¹

La anafilaxia es altamente probable cuando se cumple 1 de los siguientes 3 criterios:

1. El paciente no se sabe alérgico; hay comienzo agudo de la enfermedad (de minutos a algunas horas) con afección de la piel, mucosa o ambas (pápulas, prurito, *flushing*, angioedema de labios, lengua o úvula).
Y, al menos, uno de los siguientes:
 - a. Compromiso respiratorio (disnea, broncoespasmo, estridor, pico de flujo espiratorio disminuido, hipoxemia).
 - b. Hipotensión asociada a síntomas de disfunción de órgano (hipotonía, síncope, incontinencia).
2. El paciente conoce que es alérgico y tiene dos o más de los siguientes, que pueden ocurrir rápidamente después de la exposición a un alérgeno conocido por el paciente (minutos u horas):
 - a. Afección de piel y mucosas.
 - b. Compromiso respiratorio.
 - c. Hipotensión o síntomas asociados, síncope o incontinencia.
 - d. Síntomas gastrointestinales persistentes (cólicos, dolor, vómitos).
3. El paciente se sabe alérgico y tiene hipotensión inmediatamente después de una exposición a un alérgeno conocido (minutos u horas):
 - a. Lactantes y niños: hipotensión (dependiendo de la edad) o más de un 30 % de disminución de la sistólica; menos de 70 entre 1 mes y 1 año; menos de [70 + (2 x edad)] entre 1 y 10 años.
 - b. Adultos: menor de 90 mmHg o reducción de más de un 30 % del basal individual.

ALGORITMO 2. Manejo de reacciones de infusión por reemplazo enzimático (modificado de Doessegger L et al. *Clinical Development Methodology for Infusion-related Reactions with Monoclonal Antibodies*. Clinical & Translational Immunology. 2015; 4(7):e 39)



IgE: inmunoglobulina E; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas.

Transición

La transición es un proceso de pasaje planificado de los adolescentes o adultos jóvenes de un sistema de atención pediátrico a uno de adultos, que asegura el cuidado médico ininterrumpido. La preparación comenzará desde la pediatría, indagando acerca de pautas de autonomía y responsabilidad en temas relacionados con la salud y de la vida cotidiana.⁵⁶

Existen obstáculos para la transición:

Del paciente: conducta dependiente, inmadurez, gravedad de la enfermedad, falta de confianza en el nuevo grupo de profesionales.

De la familia: necesidad de control, sobreprotección, dependencia emocional con el pediatra, sobredimensión de la gravedad de la enfermedad, falta de confianza en los nuevos profesionales.

Del pediatra: lazos emocionales fuertes con el paciente y la familia, sentirse capaz de atender a adultos jóvenes, falta de confianza en el nuevo equipo, ambivalencia acerca de la transición.

Del clínico o médico de adultos: poco conocimiento de la enfermedad, dificultad para abordar las necesidades psicosociales de los

pacientes, transición sin coordinación, temor por consultas más demandantes (consultas largas, tener que responder correos electrónicos, mensajes telefónicos, etc.).⁵⁷

La transición consta de tres pasos:

1. Preparación: asegurarse, con una herramienta objetiva, que el adolescente esté listo para manejar el cuidado de su salud de la manera más independiente posible.⁵⁸
2. Planificación: anticiparse a los requisitos para la transición y aclarar las responsabilidades de quiénes harán qué y cuándo (tanto jóvenes, padres como médicos).
3. Implementación: asegurar una transición lo más "suave" y ensamblada posible.

La planificación lleva tiempo y la estrategia de cómo hacerlo deberá tener en cuenta las características de los pacientes, sus necesidades especiales de cuidado y control. Cada institución deberá considerar el cuidado del paciente y no de la enfermedad. Debe asegurar el cuidado médico de alta calidad, apropiado para cada etapa del desarrollo y su continuación de forma ininterrumpida.

TABLA 3. Programa de transición para pacientes con errores del metabolismo⁶¹

Edad/años	Plan
0	Educación a los padres, diagnóstico, tratamiento, signos de alarma.
6	Se continúa la educación a los padres. Se comienza la educación del paciente.
12	Se comienza la educación sobre la transición.
13	Se evalúan los conocimientos del paciente sobre su enfermedad.
14	Se fomentan las visitas del paciente solo con el pediatra.
15	Se facilitan las visitas conjuntas con el pediatra y el clínico.
16-18	Se evalúa la preparación del paciente. Evaluación médica completa y preparación de informes y documentación relevante. Transferencia definitiva al médico clínico.

TABLA 4. Facilitadores del proceso de transición. Recomendaciones de la SAP

www.sap.org.ar/docs/profesionales/transicion_del_adolescente_con_enfermedades_cronicas.pdf

- La existencia de grupos de subespecialistas de adultos en diferentes centros del país capaces de continuar el seguimiento de los pacientes.
- La mayoría de los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas pueden lograr pautas de independencia y autonomía...
- Se debe incluir en las estructuras hospitalarias las clínicas de transición, para que no dependan de esfuerzos individuales.
- Se deben unificar los métodos de evaluación de estos programas para observar resultados, calidad de atención y satisfacción del paciente y su familia.
- Se debe evaluar la historia y curso clínico de la enfermedad a largo plazo y el impacto en la calidad de vida...
- Se debe continuar el trabajo en Educación Continua en Pediatría para el diagnóstico precoz y el seguimiento adecuado e intensificar la Educación Continua del médico clínico y del subespecialista de adultos cerca de las enfermedades de inicio en la edad pediátrica.
- Se debe mantener la comunicación y el trabajo coordinado entre el equipo pediátrico, el de adultos, el paciente y su familia.

La coordinación de los equipos pediátricos y de adultos será un proceso liderado por quien sea de confianza del paciente y su familia. Incluirá la preparación del paciente para desarrollar su autonomía, tomar decisiones junto con la familia, mantener el contacto y contención, y evaluar el proceso.⁵⁹

La *Tabla 3* es un ejemplo de programa de transición para pacientes con errores del metabolismo.^{60,61} La Sociedad Argentina de Pediatría elaboró un documento acerca del proceso de transición, con el diagnóstico de situación en nuestro país, los obstáculos y los facilitadores a este proceso (*Tabla 4*).⁶¹ ■

REFERENCIAS

- De Ru MH, Teunissen QG, Van der Lee JH, Beck M, et al. Capturing phenotypic heterogeneity in MPS I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7:22.
- Muenzer J, Wraith J, Clarke L. Mucopolisaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. *Pediatrics*. 2009; 123(1):19-29.
- Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, Yue W, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat*. 2017; 38(11):1555-68.
- Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, Van Kuijk M, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *J Inherit Metab Dis*. 2011; 34(5):1029-37.
- Poe MD, Chagnon SL, Escolar ML. Early treatment is associated with improved cognition in Hurler syndrome. *Ann Neurol*. 2014; 76(5):747-53.
- Gabrielli O, Clarke L, Ficcadenti A, Santoro L, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet*. 2016; 17:19.
- Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, O'Meara A, et al. Long-term outcome of Hurler Syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood*. 2015; 125(13):2164-72.
- Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007; 90(2):171-80.
- Lin SP, Lin HY, Wang TJ, Chang CY, et al. A Pilot Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidosis type I in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:147.
- Kingma SDK, Langereis EJ, De Klerk CM, Zoetekouw L, et al. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:99.
- Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):112.
- Beck M, Arn P, Giuliani R, Muenzer J, et al. The natural History of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Gen Med*. 2014; 16(10):759-65.
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow up of patients with the attenuated Phenotype of mucopolisaccharidosis type I. *Acta Paediatr*. 2005; 94(7):872-7.
- Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The Diagnostic Journey of Patients with Mucopolysaccharidosis I: A Real-world Survey of Patient and Physician Experiences. *Mol Genet Metab Rep*. 2016; 8:67-73.
- Coppa GV. Why should rheumatologists be aware of the mucopolysaccharidosis? *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(Suppl 5):v1-3.
- Hamilton E, Pitt P. Articular manifestations of Scheie's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51(4):542-3.
- Aldenhoven M, Sakkera RJ, Boelens J, De Koning TJ, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(11):1659-68.
- Manger B, Mengel E, Shaefer RM. Rheumatologic Aspects of Lysosomal Storage Disease. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(3):335-41.
- Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014; 16(1):389.
- Cimaz R, Coppa G, Koné-Paut I, Link B, et al. Joint Contractures in the absence of Inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2009; 7:18.
- Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin CH, et al. Carpal Tunnel Syndrome in Mucopolysaccharidosis I: a Registry-Based Cohort Study. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(12):1269-75.
- Kim HR, Lee SH. Ultrasonographic assessment of clinically diagnosed trigger fingers. *Rheumatol Int*. 2010; 30(11):1455-8.
- Foster HE, Kay LJ, Friswell M, Coady D, et al. Musculoskeletal Screening Examinations (pGLAS) for school-age children based on the adult GALS Screen. *Arthritis Rheum*. 2006; 55(5):709-16.
- Foster HE, Jandial S. pGALS - paediatric Gait Arms Legs and Spine: a simple examination of the musculoskeletal system. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013; 11(1):44.
- Chan MO, Sen ES, Hardy E, Hensman P, et al. Assessment of Musculoskeletal Abnormalities in Children with Mucopolysaccharidoses using pGALS. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014; 12:32.
- Kiely BT, Kohler JL, Coletti HI, Poe MD, et al. Early disease progression of Hurler Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12(1):32.
- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tyłki-Szymanska A. Osteoimmunology in Mucopolysaccharidoses type I, II, IV and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21(12):1813-23.
- Polgreen LE, Vehe RK, Rudser K, Kunin-Batson A, et al. Elevated TNF- α is Associated with Pain and Physical Disability in Mucopolysaccharidosis types I, II, and IV. *Mol Genet Metab*. 2016; 117(4):427-30.
- ?
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2015 Revision. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(12):2869-92.
- Rózdzyńska-Świątkowska A, Jurecka A, Clieslik J, Tyłki-Szymańska A, et al. Growth Patterns in Children with Mucopolysaccharidosis I and II. *World J Pediatr*. 2015; 11(3):226-31.
- Del Pino M, Orden AB, Arenas MA, Fano V. Referencias argentinas para la evaluación de proporciones corporales desde el nacimiento hasta los 17 años. *Arch Argent Pediatr*. 2017; 115(3):234-40.
- Saunders CL, Lejarraga H, Del Pino M. Assessment of head size adjusted for height: anthropometric tool for clinical use based on Argentinian data. *Ann Hum Biol*. 2006; 33(4):415-23.
- Tyłki-Szymanska A, Rozdzynska A, Jurecka A,

- Marucha J, et al. Anthropometric Data of 14 Patients with Mucopolysaccharidosis I: Retrospective Analysis and Efficacy of Recombinant Human α -L-Iduronidase (Iaronidase). *Mol Genet Metab*. 2010; 99(1):10-7.
35. Viskochil D, Clarke L, Bay L, Keenan H, et al. Growth patterns for untreated individuals with MPSI: Report from the international MPS I Registry. *Am J Med Genet A*. 2019; 179(12):2425-32.
 36. World Health Organization. World report on disability. [Acceso: 19 de octubre de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/report/en.
 37. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Págs.3421-52.
 38. Ashworth J, Kruse FE, Bachmann B, Tormene AP, et al. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 38(1):12-22.
 39. Bradbury JA, Martin L, Strachan IM. Acquired Brown's syndrome associated with Hurler-Scheie's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1989; 73(4):305-8.
 40. Jensen OA, Pedersen C, Schwartz M, Vestermark S, et al. Hurler/Scheie phenotype. Report of an inbred sibship with tapeto-retinal degeneration and electron-microscopic examination of the conjunctiva. *Ophthalmologica*. 1978; 176(4):194-204.
 41. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984; 68(8):590-4.
 42. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006; 20(5):553-63.
 43. Da Silva RJR, Medhi J, Pineda R. Indications for and outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013; 50(6):376-81.
 44. Elbaz U, Kirwan C, Shen C, Ali A. Avoiding big bubble complications: outcomes of layer-by-layer deep anterior lamellar keratoplasty in children. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(8):1103-8.
 45. Ohden KL, Pitz S, Ashworth J, Maghaes A, et al. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101(7):909-12.
 46. Sancho M, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for Hypersensitivity Reactions to Medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:217-33.
 47. Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology*. 2005; 216(2-3):106-21.
 48. Szebeni J, Muggia F, Gabizon A, Barenholz Y. Activation of complement by therapeutic liposomes and other lipid excipient-based therapeutic products: prediction and prevention. *Adv Drug Deliv Rev*. 2011; 63(12):1020-30.
 49. Szebeni J. Hemocompatibility testing for nanomedicines and biologicals: predictive assays for complement mediated infusion reactions. *Eur J Nanomed*. 2012; 4(1):33-53.
 50. Bugelski PJ, Achuthanandam R, Capocasale RJ, Treacy G, et al. Monoclonal antibody-induced cytokine-release syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009; 5(5):499-521.
 51. Sampson H, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease / Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2):391-7.
 52. Castells MC. Desensitization for drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006; 6(6):476-81.
 53. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu Fi, et al. Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy: Outcomes and Safety of Rapid Desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(3):574-80.
 54. Ensina LF, Sanchez Aranda C, De Lacerda AE, Camelo-Nunes I, et al. Laronidase hypersensitivity and desensitization in type I mucopolysaccharidosis: a case report. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(5):498-9.
 55. Aranda C, Ensina LF, Nunes IC, Mallozi MC, et al. Diagnosis and management of infusion-related hypersensitivity reactions to enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: the role of desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4(2):354-6.
 56. White PH. Transition: a future promise for children and adolescents with special health needs and disabilities. *Rheum Dis Clin N Am*. 2002; 28(3):687-703.
 57. De Cunto C. Transición en la atención médica, de la pediatría a la medicina del adulto. *Arch Argent Pediatr*. 2012; 110(4):341-7.
 58. American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians; Transition Clinical Report Authoring Group, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics*. 2011; 128(1):182-200.
 59. De Cunto CL, Eymann A, Britos MÁ, González F, et al. Adaptación transcultural del cuestionario de transición a la atención médica del adulto al castellano argentino *Arch Arg Pediatr*. 2017; 115(2):181-7.
 60. Nice. Transition from children's to adult's services for young people using health or social care services. Guideline NG43. 2016. [Acceso: 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng43>.
 60. Pérez-López J, Ceberio-Hualde L, García Morillo JS, Grau-Junyent J, et al. Proceso de transición de la asistencia pediátrica a la adulta en pacientes con errores congénitos del metabolismo. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2016; 147(11):506.e1-7.