



Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO MUCOPOLISACARIDOSIS VI

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones para el manejo clínico de la Mucopolisacaridosis VI
Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

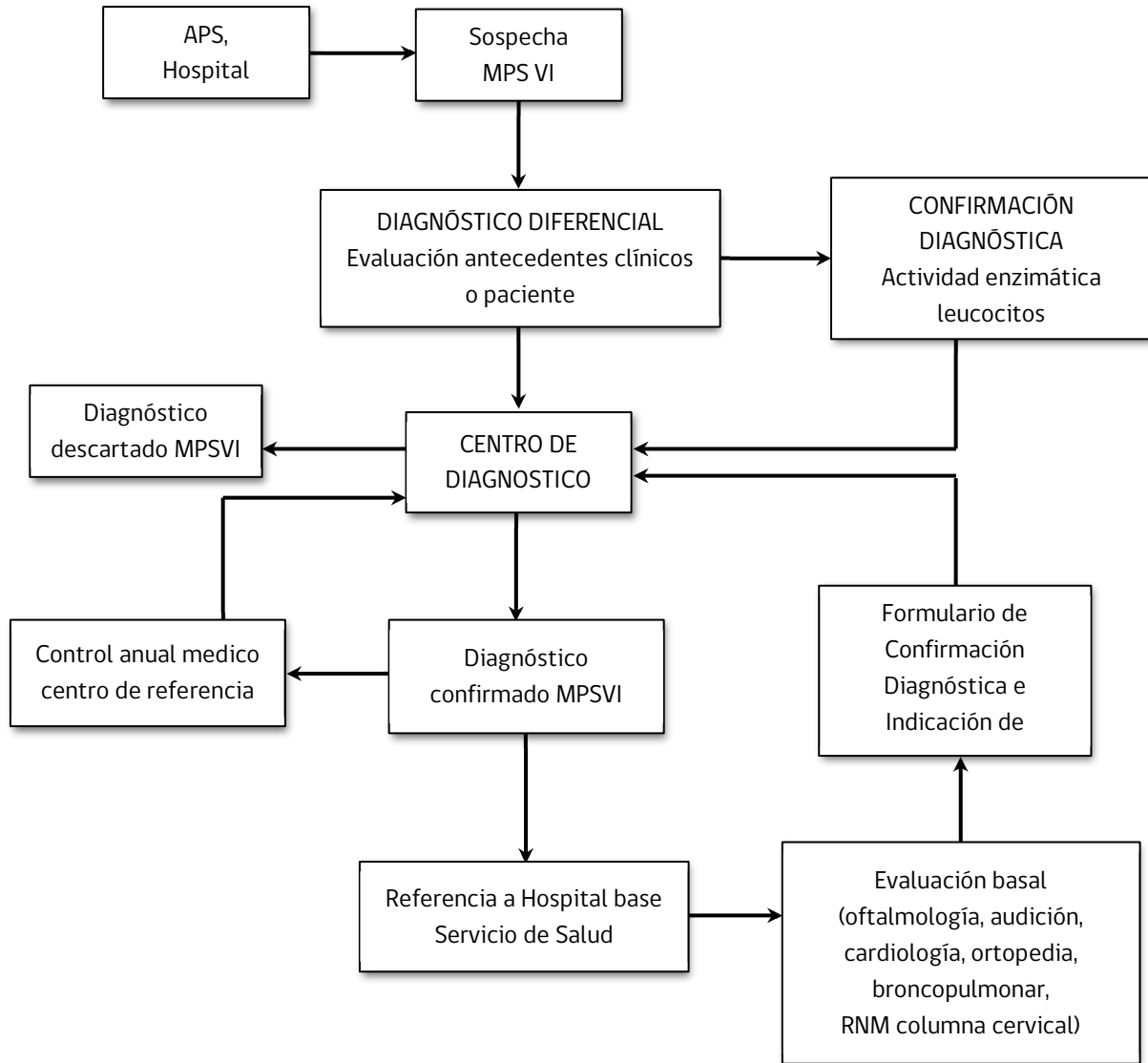
ABREVIATURAS

GAG	Glucosaminoglucanos
MPS	Mucopolisacaridosis
TMO	Trasplante de medula ósea
TRE	Terapia de reemplazo enzimático
LCR	Líquido céfalloarraquideo
TM12M	Test de marcha 12 minutos
3MSC	Nº de escalones subidos en 3 minutos.

ÍNDICE

ALGORITMO DE MANEJO MPS VI.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo General	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	7
4. DIAGNÓSTICO	7
4.1 Sospecha Clínica.....	7
4.2 Confirmación diagnóstica.....	9
5. TRATAMIENTO	11
5.1 Tratamiento Sintomático	11
5.2. Tratamiento Específico	11
5.3 Consejería Genética	15
5.4 Seguimiento.....	16
6. METODOLOGÍA.....	20
7. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	22
7.1. Declaración de Conflictos de Interés.....	22
7.2. Grupo Revisor	22
7.3. Declaración de Conflictos de Interés.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23

ALGORITMO DE MANEJO MPS VI



1. INTRODUCCIÓN

Las MPS son enfermedades metabólicas hereditarias raras, de baja prevalencia y de carácter sistémico y progresivo, causadas por el déficit de enzimas específicas implicadas en el catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG). Los GAG son cadenas largas de polisacáridos que forman una estructura resistente y flexible. Se encuentran en todas las células del organismo implicadas en la formación del hueso, cartílago, tendón, córnea, piel, tejido conectivo y, también, están presentes en el líquido sinovial de las articulaciones.

La Mucopolisacaridosis tipo VI fue descrita por primera vez en el año 1963. Debido a que es una enfermedad poco frecuente, los estudios epidemiológicos sobre la Mucopolisacaridosis tipo VI son limitados, estimándose una incidencia de 1 a 248.000 a 1 en 300.000 nacidos vivos. La frecuencia relativa en comparación con otras Mucopolisacaridosis se ha reportado en distintas partes del mundo, los rangos van desde 2-4% de todas las Mucopolisacaridosis en Escandinavia hasta el 18,5% en Brasil. No se ha asociado un riesgo incrementado de presentar la enfermedad con ningún grupo étnico (2).

Las manifestaciones clínicas incluyen características faciales distintivas, estatura baja, opacidad corneal, contracturas articulares y afección cardiopulmonar. Los pacientes tienen reducción en la tolerancia al ejercicio y limitación del rango de movilidad de las articulaciones. Este tipo particular de Mucopolisacaridosis se distingue de otros por la marcada opacidad corneal en relación a otros compromisos y la ausencia de compromiso cognitivo primario en la mayoría de los casos (1).

La gravedad depende de la cantidad de glucosaminoglucanos acumulados en relación con el grado de deficiencia enzimática, que a su vez puede estar en relación con el genotipo del paciente (2).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Mucopolisacaridosis VI.

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico oportuno de la Mucopolisacaridosis VI.
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis VI.
3. Entregar orientaciones para el seguimiento para pacientes con diagnóstico definitivo de Mucopolisacaridosis VI.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Sospecha Clínica

Debido a la rápida progresión de la enfermedad en algunos casos, es importante realizar un diagnóstico precoz. Los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo VI generalmente no tienen manifestaciones clínicas al momento del nacimiento, pero ocasionalmente pueden presentar dolicocefalia, frente amplia y anormalidades espinales (giba dorsolumbar). La

velocidad y la severidad de la progresión de la enfermedad es variable, pero generalmente los padres consultan entre los 6 y 24 meses de edad, principalmente por desaceleración de la velocidad de crecimiento, macrocefalia, macroglosia, hernia umbilical o inguinal y visceromegalia (3).

Se ha identificado 2 formas clásicas de progresión de la enfermedad, la lenta y la rápida. En la progresión rápida se presentan una gran variedad de síntomas, viéndose afectado de manera simultánea varios sistemas. Por otro lado, en la progresión lenta, los síntomas clínicamente significativos pueden ocurrir por afección de pocos órganos (4).

En la forma de progresión rápida las manifestaciones clínicas son muy evidentes desde los 12 meses. Generalmente, estos pacientes presentan desaceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, deformidades esqueléticas y articulares, obstrucción de la vía aérea superior, otitis recurrente, enfermedad cardiopulmonar, ceguera y compresión de la medula espinal, lo que origina un rápido deterioro físico y funcional. La expectativa de vida en estos pacientes es hasta la segunda década (5).

La forma de progresión lenta se caracteriza por un inicio más tardío de los síntomas (debido principalmente a una menor acumulación de dermatán sulfato), generalmente desde los 10 años o adolescencia temprana, siendo la expectativa de vida hasta los 40 ó 50 años (5). Sin embargo, esta diferenciación entre progresión rápida y lenta es artificial y hoy se reconoce un continuo en las presentaciones clínicas.

La mayoría de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo VI, presentan retardo en el crecimiento, el cual se manifiesta habitualmente a partir del primer año de vida, ocurriendo una detención completa entre los 6 y 8 años (6).

En resumen, se recomienda sospechar el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo VI en los siguientes escenarios clínicos, en particular cuando se presentan en un patrón de síntomas, no como síntomas aislados (3-5) (7,8):

- Síntomas respiratorios repetitivos en los primeros meses de vida, como por ejemplo obstrucción de vías aéreas, superiores, rinorrea purulenta, respiración oral y apnea de sueño.
- Talla y peso bajo a partir del primer año de vida.
- Hernia inguinal o umbilical.
- Opacidad corneal.
- Dolicocefalia, frente amplia, anomalías espinales (giba dorsolumbar).

En la evaluación clínica de un paciente, en el cual se sospecha Mucopolisacaridosis tipo VI, se recomienda investigar (3-9):

- Antropometría perinatal: peso, talla y circunferencia craneal.
- Antecedentes de la enfermedad actual: Patologías crónicas de vías aéreas superiores e inferiores, rinorrea purulenta, otitis a repetición, respiración oral y apnea del sueño.
- Examen físico: fascie de aspecto tosco, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte dental, hipertrofia amigdalina. Opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, contracturas articulares, alteración de la columna.
- Alteraciones auditivas.
- Alteración cardíaca: Valvulopatía mitral o aórtica.

4.2 Confirmación diagnóstica

El diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo VI, se realiza cuando se detecta actividad de la enzima arilsulfatasa B menor al 10% del límite inferior normal. Este estudio se realiza en

muestra de leucocitos aislados o cultivo de fibroblastos obtenidos en un laboratorio certificado (5).

Como aproximación inicial, se recomienda el estudio en orina recolectada en 24 h para determinar reacciones cualitativas y cuantitativas que permitan orientar el estudio enzimático. En Mucopolisacaridosis VI, el hallazgo en la cromatografía en capa fina es de Dermatán y Heparán Sulfato.

En pacientes con sospecha clínica de Mucopolisacaridosis tipo VI, se debe confirmar el diagnóstico con la determinación de la actividad enzimática de arilsulfatasa A y B en leucocitos (no basta el estudio en sangre seca en papel filtro). Si la actividad de arilsulfatasa B está bajo un 10% del rango normal y la actividad de arilsulfatasa A es normal, se establece el diagnóstico de MPS VI. Se puede realizar la secuenciación del gen que codifica para arilsulfatasa B y así complementar el estudio diagnóstico. Si ambos niveles enzimáticos (Ari A y B), se encuentran bajo lo normal, el diagnóstico será el de un déficit múltiple de sulfatasas, se debe analizar la actividad enzimática de otra sulfatasa para complementar el estudio (8).

Se puede realizar un diagnóstico prenatal mediante la cuantificación directa de la actividad enzimática en el líquido amniótico o pruebas de las vellosidades coriales para verificar si el feto es portador de dicho déficit enzimático.

En resumen, para realizar el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo VI, se requiere de lo siguiente:

- Análisis de la actividad de la enzima arilsulfatasa B en leucocitos o cultivo de fibroblastos, en un laboratorio acreditado para demostrar disminución o ausencia de actividad enzimática. Por la facilidad de toma de muestra se prefiere leucocitos.
- Identificación de actividad enzimática normal de una sulfatasa diferente. Esto excluye el diagnóstico de deficiencia múltiple de sulfatasa (4)(10)(5).
- El análisis paralelo de arilsulfatasa A, permite esclarecer el punto anterior y también asegurar la calidad de la muestra del paciente y la calidad del reactivo ocupado (en ambas técnicas se usa nitrocatecol sulfato como sustrato).
- El análisis de arilsulfatasa B en gotas de sangre seca sobre tarjeta de papel filtro, sólo sirve como screening inicial.

5. TRATAMIENTO

5.1 Tratamiento Sintomático

El objetivo del tratamiento sintomático está dirigido a mejorar los síntomas y manifestaciones clínicas derivadas de la acumulación de glucosaminoglucanos (GAG), mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir posibles complicaciones.

El manejo de los pacientes con MPS se basa en intervenciones multidisciplinarias, los que pueden incluir pediatras, cirujanos ortopédicos o neurocirujanos, neurólogos, cardiólogos, genetistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, internistas y fisioterapeutas.

5.2. Tratamiento Específico

Desde el año 2005 existe un tratamiento específico que consiste en la administración por vía intravenosa de la enzima deficitaria, galsulfasa, que pretende mejorar las manifestaciones clínicas potencialmente fatales, prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida.

La Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE), es capaz de aumentar el catabolismo de los glucosaminoglucanos (GAG), evitando su posterior acumulación en las células y provocando un mayor daño celular.

El tratamiento posee algunas limitaciones entre las que se destacan (11):

- Es un tratamiento que modifica la presentación clínica de la enfermedad y no es curativo.
- Es un tratamiento crónico.
- Requiere administración periódica (semanal) en el ámbito hospitalario.
- No cruza la barrera hematoencefálica y por esto no tienen la capacidad de actuar sobre las potenciales manifestaciones neurológicas.
- Los estudios clínicos abordan objetivos tales como test de marcha, subida de escalas en tiempos determinados o parámetros aislados de la función pulmonar, pero no

siempre responden a las preguntas de los pacientes o sus familias. Hoy no se ha establecido con un buen nivel de evidencia si evitan la progresión de las manifestaciones cardíacas o el compromiso oftalmológico.

Las enzimas son captadas hacia el interior de las células pero no de manera uniforme, por lo que la respuesta en los distintos compartimentos puede no ser homogéneas.

Los datos principales provienen del estudio de fase III para esta TRE. El ensayo clínico randomizado doble controlado con placebo multicéntrico, incluyó 39 pacientes con MPS VI y tuvo un seguimiento de 24 semanas (12).

La diferencia estimada de la media, de la distancia caminada en el test de marcha de 12 minutos (TM12M) y número de escalones subidos en tres minutos (3MSC), fue favorable al tratamiento con galsulfasa. A las 24 semanas los pacientes que estaban recibiendo galsulfasa, caminaron en promedio 92 metros más ($p=0,25$) y subieron 5,7 escalones más en 3 minutos respecto del grupo placebo respectivamente ($p=0,53$). Otra variable secundaria importante es la disminución de la concentración de GAG en orina, la que fue superior en el grupo galsulfasa comparado con placebo con una diferencia media estimada $-22718 \mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina ($p<0,001$). En el 89,5% (17/19) y el 0% de los pacientes del grupo galsulfasa y placebo, respectivamente, se observó una disminución de la concentración de GAG $\geq 50\%$ comparado con los valores basales.

En un estudio de seguimiento hasta 240 semanas realizado en 56 pacientes, a quienes se le administro galsulfasa semanal para evaluar específicamente la función pulmonar, se pudo observar que en el grupo de tratamiento la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en un minuto mejoraron en un 14% ($p<0,001$), con respecto al nivel basal en la semana 72 de tratamiento. A la semana 96 la mejoría fue de un 17% ($p<0,009$) y del 11% ($p<0,0014$) respectivamente en relación al basal. Mientras tanto, el volumen ventilatorio máximo se incrementó en un 15% ($p<0,021$) a la semana 24 de tratamiento (13).

En un ensayo controlado aleatorizado de pacientes con Mucopolisacaridosis tipo VI que recibieron galsulfasa, se midió la talla dos años previos al tratamiento y durante el seguimiento en diferentes grupos, se puede observar lo siguiente (14):

- Grupo de 5 a 7 años: 1,9 cm pre tratamiento y 3,1 cm post tratamiento ($p < 0,001$).
- Grupo 8 a 11 años: 0,9 cm pre tratamiento y 3cm post tratamiento ($p < 0,001$).

- Grupo 12 a 15 años: 0,9 cm pre tratamiento y 2,1cm post tratamiento ($p < 0,001$).
- Grupo mayor a 16 años: -0,79 cm pre tratamiento y 1,2 cm post tratamiento ($p < 0,001$).

Este crecimiento no se correlacionó con el nivel de glucosaminoglucanos urinarios. Los pacientes menores de 16 años mostraron un mayor incremento en la talla.

Se realizó una revisión sistemática (1) con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de la galsulfasa v/s placebo en pacientes con MPS tipo VI. Esta revisión concluyó que existe evidencia que sustenta la utilización del medicamento, sin embargo, debido a la poca cantidad de estudios publicados, no es posible realizar un análisis apropiado, por lo que es necesario continuar con la investigación.

Se ha demostrado en reportes de casos y revisiones de pequeñas series en seguimientos prospectivos sin grupo control, buenos resultados en niños menores de 5 años, en los cuales se inicia TRE tempranamente. Esta mejoría incluiría prevención o minimización de eventos tales como contracturas musculares, valvulopatías cardiacas, escoliosis y apariencia facial. Sin embargo, este inicio temprano del tratamiento no previene la opacidad corneal o la patología ósea (15).

Se recomienda administrar galsulfasa, cuando se confirme el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo VI y el paciente presente cualquiera de las siguientes manifestaciones:

- Apnea del sueño: más de un evento por hora para pacientes menores de 18 años de edad o más de 5 eventos por hora para adultos (14).
- Saturación nocturna de oxígeno menor del 92% en menores de 18 años o menor del 85% en mayores de 18 años (1).
- Capacidad vital forzada $< 80\%$ del valor para la talla (15).
- Reducción en la fracción de eyección $< del 56\%$. (rango normal 56 a 78%) (15).
- Reducción de la fracción de acortamiento $< del 25\%$ (normal 25–46%) (6).
- Restricción en la movilidad articular de más de 10% en los hombros, cuello, muñeca, rodilla, codo y manos (4).

- Caminar menos de 350 metros en la prueba de caminata de 6 minutos (16) (10).

Actualmente, a nivel mundial, se recomienda una dosis de galsulfasa de 1,0 mg/kg semanal, en infusión continua. Esta dosis se puede ajustar entre 0,9 a 1,1 mg/kg, sin variar más del 10% de la dosis total calculada (14)(5)(10)(8).

Para la administración de galsulfasa en infusión continua se recomienda (16)(6):

- Diluir la enzima en 250 ml de solución salina si el paciente pesa más de 20 kg y en 100 ml, si el peso es menor de 20 kg.
- Homogeneizar lentamente.
- Después de hacer la dilución, administrarla lo más pronto posible.
- Si es necesario, la mezcla se puede guardar por un período de 24-36 horas en refrigeración (2- 8 °C).
- Para mayores de 20 kg, administrar con bomba de infusión a una velocidad de 6 ml/hora la primera hora, seguir con 80 ml/h las siguientes tres horas.
- Para menores de 20 kg, administrar con bomba de infusión a una velocidad de 3 ml/h la primera hora, seguir 3 horas.

Antes de iniciar la TRE semanal con galsulfasa es recomendable (5)(6):

- Evaluar la vía aérea y el estado respiratorio.
- Considerar en retardar la infusión en los pacientes que presentan infección respiratoria o proceso febril agudo.
- Administrar un antihistamínico no sedante con o sin antipirético, de 30 a 60 minutos antes de la infusión.

Se ha visto que más del 95% de los eventos adversos relacionados con la infusión de la galsulfasa se consideran leves a moderados, y pueden ser fiebre, temblor, cefalea, exantema y urticaria. Las reacciones severas incluyen edema angioneurótico, hipotensión, disnea, broncoespasmo, dificultad respiratoria y apneas (10)(17).

La suspensión temporal o definitiva de la terapia de reemplazo enzimático es recomendable en las siguientes situaciones (10)(6)(5):

- Deterioro de los parámetros clínicos medidos después de 12 meses de iniciada la terapia de reemplazo enzimático.
- Desarrollo de complicaciones graves, cuya mejoría sería improbable que ocurra con la terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios).
- Incumplimiento del paciente para acudir a la terapia de reemplazo enzimático o al seguimiento clínico multidisciplinario.
- Embarazo y lactancia.

5.3 Consejería Genética

La Mucopolisacaridosis VI se hereda de forma autosómica recesiva, por lo tanto los padres tienen un riesgo del 25% de tener otro hijo con la misma enfermedad por embarazo, independiente del sexo. Los padres de un paciente con MPS VI, deben tener el mismo alelo mutado del gen arilsulfatasa B para que se presente la enfermedad. Si el paciente tiene dos copias diferentes se considera heterocigoto compuesto.

Se ha demostrado un riesgo incrementado de presentar un hijo con la enfermedad en caso de relaciones consanguíneas o en poblaciones endogámicas.

Si bien no se ha establecido una buena correlación genotipo/fenotipo, se recomienda ofrecer análisis molecular del gen arilsulfatasa B a todos los pacientes con el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo VI. De la misma forma, se recomienda ofrecer el estudio a la madre, padre y hermanos, independiente del sexo (8).

A los padres de un paciente con MPS tipo VI, se les recomienda que sean evaluados por el Servicio de Genética de la institución donde el paciente está recibiendo el tratamiento, con el fin de que reciban asesoramiento y se tomen las decisiones para realizar las pruebas moleculares (4)(6)(18).

5.4 Seguimiento

Debido a la fisiopatología de la enfermedad, que explica el daño multisistémico, es necesario la evaluación basal de los diferentes órganos blancos de la enfermedad al momento del diagnóstico y llevar a cabo, de manera periódica, el seguimiento clínico multidisciplinario de estos pacientes. En general, se recomienda una evaluación anual, sin embargo esto depende de las condiciones particulares en cada caso (6).

Otorrinolaringología

La fisiopatología general de las afecciones otorrinolaringológicas, está relacionada con el depósito de glucosaminoglucanos en las distintas mucosas y tejidos, principalmente aquellos adyacentes como la lengua, amígdalas y adenoides. Ésto origina una reducción progresiva del diámetro de la vía aérea de la naso y orofaringe. Debido a este efecto de masa de los tejidos, causados por el almacenamiento de glucosaminoglucanos en la faringe posterior, estos pacientes presentan estridor y compromiso de la vía aérea, ocasionando apnea obstructiva del sueño como una morbilidad frecuente (4).

Por otro lado, el aumento en la producción de mucus origina rinorrea, sinusitis y otitis media a repetición como consecuencia de la obstrucción del drenaje de senos paranasales y trompa de Eustaquio.

Generalmente estos pacientes presentan hipoacusia permanente de carácter mixto, es decir tanto conductiva como neurosensorial (4).

Oftalmología

En el 95% de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo VI, se encuentra opacidad corneal. Está asociado a un engrosamiento de la córnea, lo que puede dar como resultado un aumento de la presión intraocular. Las anormalidades asociadas al nervio óptico, son también frecuentes en estos pacientes, reportándose papiledema leve-moderado en el 50% de los casos y atrofia del nervio óptico en el 15%. Ambos problemas están

relacionados con el acumulo de glucosaminoglucanos a nivel de las células ganglionares del nervio óptico (5)(3).

Algunos pacientes desarrollan retinopatía pigmentaria debido al depósito de glucosaminoglucanos en el epitelio pigmentado retiniano, lo que genera de manera progresiva degeneración retiniana y pérdida de foto receptores (9).

La hipermetropía está presente en más del 90% de los pacientes con Mucopolisacaridosis VI, lo que se puede explicar por rigidez de córnea y esclera, por aplanamiento de la curvatura de la córnea y reducción del poder de refracción (9).

En relación a la evaluación oftalmológica, se recomienda:

- Incluir agudeza visual, examen de córnea, fondo de ojo, presión intraocular y pruebas de refracción.
- Realizar potenciales evocados visuales cuando el engrosamiento de la córnea no permita el examen de fondo de ojo.
- Evaluar urgentemente las alteraciones de inicio reciente como visión borrosa, ambliopía, ceguera nocturna o disminución de la agudeza visual (3)(5)(9).

Broncopulmonar

Estos pacientes pueden presentar enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva. La variante obstructiva se debe principalmente al estrechamiento de los bronquios y la presencia de traqueobroncomalacia, lo que puede causar obstrucción o colapso agudo de la vía aérea. La enfermedad pulmonar restrictiva por otro lado, se debe principalmente a una caja torácica poco flexible y de menor tamaño. Es importante tener en cuenta que todas estas alteraciones pueden ocasionar episodios de neumonía a repetición (4).

Cardiología

La principal manifestación cardiológica de estos pacientes es la degeneración valvular progresiva, pudiéndose presentar estenosis o insuficiencia valvular. Si bien puede afectar a cualquier válvula, se ha visto una mayor afección en la válvula mitral y aortica (5).

El electrocardiograma de estos pacientes, frecuentemente esta alterado, siendo la taquicardia sinusal, desviación del eje hacia la derecha o izquierda y el crecimiento auricular las anormalidades más frecuentes (5).

Aproximadamente el 30 % de los pacientes con cualquier tipo de Mucopolisacaridosis presenta hipertensión arterial, por lo tanto debe ser considerada en pacientes con MPS tipo VI. Se cree que la hipertensión se desarrolla en relación a la disminución del lumen de la arteria aortica o renal o por hipoxia crónica intermitente (5).

Se ha demostrado mediando la ecografía seriada que la enfermedad cardiaca es progresiva y que su severidad se relaciona de manera directamente proporcional con la edad del paciente (5).

Por lo tanto la evaluación cardiológica inicial debe incluir la determinación de la presión arterial, electrocardiograma y eco cardiograma (5).

Traumatología y Fisiatría

Las alteraciones óseas y músculo esqueléticas pueden estar presentes desde el nacimiento en estos pacientes, pudiendo encontrarse inestabilidad atlantoaxial, deformidades vertebrales, giba dorsolumbar, espondilolistesis, contracturas musculares.

Frecuentemente presentan contractura progresiva en flexión de los dedos y mano en garra, lo que causa una disminución en las habilidades motoras finas de las manos. Estos pacientes presentan también rigidez simétrica, contractura flexión de codos, hombros, cadera y rodillas, disminuyendo así el rango de movilidad de estas articulaciones,

ocasionando dificultades en la marcha, típicamente llamada “marcha en puntas”. Generalmente, debido a la progresión de estas alteraciones, los pacientes llegan a la postración (5).

Disostosis múltiple es el término que se utiliza para describir las anomalías esqueléticas en las radiografías encontradas en pacientes con Mucopolisacaridosis. Los signos radiográficos incluyen ensanchamiento de metacarpianos, displasia de la cabeza femoral, alteraciones de los cuerpos vertebrales, ensanchamiento costal distal y clavículas irregulares y curvas (5).

Neurología

La alteración neurológica más frecuente que presentan los pacientes con Mucopolisacaridosis VI es la hidrocefalia. El incremento de la presión intracraneana responde al engrosamiento de la duramadre y a la disfunción de las vellosidades aracnoides (5).

Gran parte de los pacientes con MPS tipo VI tienen un desarrollo intelectual relativamente normal, pero con la progresión de la enfermedad, específicamente con la pérdida de visión combinada con la hipoacusia progresiva, hacen que exista un deterioro intelectual importante secundario a las alteraciones sensoriales (4).

Otra lesión frecuente en estos pacientes es el síndrome del túnel del carpo. Ésta se explica por la acumulación de glucosaminoglucanos en el retinaculum de los músculos flexores, lo que se traduce en la compresión del nervio mediano. Todo esto se ve agravado por las alteraciones óseas en la región del carpo (5).

La mielopatía compresiva progresiva es otra característica de estos pacientes. Puede llegar a involucrar múltiples niveles de la medula espinal, sin embargo se ve con mayor frecuencia en la región cervical. Esto se explica por la acumulación de

glucosaminoglucanos en la dura madre y en los ligamentos de soporte, la presencia de xifoscoliosis y estenosis ósea (5).

Para la detección y manejo oportuno de estas y otras alteraciones del sistema nervioso central y periférico, se recomienda una evaluación inicial con Neurología y Neurocirugía. Los exámenes solicitados dependerán de caso a caso (4,5).

6. METODOLOGÍA

Búsqueda de evidencia

Se consultaron las siguientes fuentes de información para identificar guías de práctica clínica:

- TRIPDATABASE
- CENETEC
- National Guidelines clearinghouse
- INAHTA
- ORPHANET

Términos de búsqueda

Mucopolysaccharidosis type VI, Mucopolisacaridosis tipo 6, enzyme replacement therapy, Galsulfase, Drug therapy.

Periodo de búsqueda

Enero 2006 - Marzo 2015

Idiomas

Inglés y Español

Descripción

Se identificó 1 guía de práctica clínica, que sirvió como base para elaborar este documento, que daba respuesta al alcance establecido en esta orientación:

1. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Raymond Y. Wang, MD¹, Olaf A. Bodamer, MD, PhD², Michael S. Watson, MS, PhD³, and William R. Wilcox, MD, PhD^{4,5}; on behalf of the ACMG Work Group. *Genetics IN Medicine* · Volume 13, Number 5, May 2011

Se seleccionaron los artículos referenciados en esta guía y estudios que los expertos seleccionaron y aportaron para elaborar las síntesis de evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

7. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

7.1. Declaración de Conflictos de Interés

Dr. Juan Francisco Cabello	Médico Cirujano Jefe del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. INTA, U de Chile
Dr. Ignacio Pineda Viviani	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Sra. Patricia Kraemer	Documentalista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica
Dra. Dolores Tohá	Médico Cirujano Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

7.2. Grupo Revisor

Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Salubrista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Elisa Llach	Médico Cirujano Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados División de Gestión de Redes Asistenciales Ministerio de Salud

7.3. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dib RP El, Pastores GM. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biol Targets Ther.* 2009;3:459-68.
2. Ruiz AA, Manrique MP. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico. *Semin Fund Esp Reum.* (8):165-77.
3. Alves MC, Brostel FJ, Tavares VT. Aspectos clínicos de mucopolissacaridosis tipo VI. *Rev Bras Clin Med.* 2010;8(4):356-61.
4. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
5. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):405-18.
6. Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589-604.
7. Sanjurjo C, Aldámiz-Echeverría L, Baldellou VA. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales: Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp.* 2005;63:243-7.
8. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR, ACMG Work Group on Diagnostic Confirmation of Lysosomal Storage Diseases. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2011 May;13(5):457-84.
9. Cardoso-Santos A, Azevedo ACMM, Fagondes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IVD. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2008 Mar 12 [cited 2013 Oct 7];0(0). Available from: <http://www.jped.com.br/ArtigoDetalhe.aspx?varArtigo=1799&idioma=pt-BR>
10. National Specialist Commissioning advisory group (NSCAG). Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type VI. 2006.
11. Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2005;19(1):1-7.
12. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-

- sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):533-9.
13. Harmatz P, Yu Z-F, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis*. 2010 Feb;33(1):51-60.
 14. Decker C, Yu Z-F, Giugliani R, Schwartz IVD, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(2):89-100.
 15. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type II (MPS II) disease through the life saving drugs program [Internet]. Australian Government: Department of Health and Ageing; 2008. Available from: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-info/\\$File/FINAL%20MPS%20II%20Guidelines%20-%20July%202012.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/lscp-info/$File/FINAL%20MPS%20II%20Guidelines%20-%20July%202012.pdf)
 16. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MCS, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006 Apr;148(4):533-9.
 17. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):e714-7.
 18. Gottwald I, Hughes J, Stewart F, Tylee K, Church H, Jones SA. Attenuated mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome) due to homozygosity for the p.Y210C mutation in the ARSB gene. *Mol Genet Metab*. 2011 Jul;103(3):300-2.