



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

T E S I S

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON UN
RANGO DE EDAD (2 MESES-2 AÑOS) QUE PRESENTAN
SÍNDROME DE HURLER EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

MONSERRAT SORIA HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ

MÉDICO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA PEDIÁTRICA.



CIUDAD DE MÉXICO; 25 DE NOVIEMBRE DEL 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Médico No Familiar

Adscrito al servicio de medicina interna pediátrica Hospital General Centro Médico La Raza.

Matrícula: 8297029

E-mail: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

Teléfono: 55 74 18 4521

TESISTA:

Dra. Monserrat Soria Hernández

Médico Residente de Pediatría Médica

Lugar de trabajo: Hospital General Centro Médico La Raza.

Adscripción: Calzada Vallejo y Paseo de las Jacarandas S/N, colonia La Raza, alcaldía Azcapotzalco, C.P. 02990, Ciudad de México, México.

Teléfono: 5630221201

E-mail: mplasoria42@gmail.com

ÍNDICE

APARTADO	PÁGINA
Abreviaturas	5
Resumen	6
Marco teórico	8
Justificación	23
Planteamiento del problema	24
Pregunta de investigación	24
Objetivos	25
Hipótesis	25
Material y métodos	26
Variables	27
Análisis estadístico	34
Aspectos éticos.	34
Resultados	35
Discusión	41
Conclusión	42
Referencias bibliográficas	43
Anexos	50

DEDICATORIAS

A mis padres Rocío y Raymundo y hermanos quienes, a pesar de la distancia, con su amor, apoyo y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar valores de responsabilidad y compromiso, de no temer a las adversidades porque Dios siempre está conmigo.

A mis abuelitos Vicente y Dolores quienes desde que inicie mi formación académica han procurado por mi bienestar, cuidando de mí, por su amor y extenderme la mano en los momentos difíciles.

A mi esposo Ricardo por su amor, comprensión, apoyo incondicional y compañía, quien me motiva cada día a ser mejor persona, cumplir mis sueños y metas.

A la Dra. María Eugenia Vega Ramírez un gran ser humano, gracias por sus enseñanzas, paciencia y apoyo durante mi formación de pediatría, por confiar en mí y permitirme trabajar juntas en el desarrollo de este trabajo, me siento honrada y afortunada de ser su alumna.

A mis médicos pediatras del Hospital General "CMN La Raza" con la enseñanza de sus valiosos conocimientos y compañeros de la especialidad quienes se volvieron parte de mi familia José, Viviana, Amaranta, Lolita, Daniela y Humberto por su amistad.

¡Gracias!

ABREVIATURAS

MPS: Mucopolisacaridosis

MPS I: Mucopolisacaridosis tipo I

SH: Síndrome de Hurler.

MPS IH: Síndrome de Hurler (grave)

MPS IH/S: Síndrome de Hurler-Scheie (intermedio)

MPS IS: Síndrome de Scheie (leve)

GAG: Glucosaminoglicanos

IDUA: enzima alfa-L-iduronidasa

DS: Dermátan sulfato

HS: Heparán sulfato

SNC: Sistema nervioso central

SD-OCT: Tomografía óptica de la coherencia del dominio espectral

AOS: Apnea obstructiva del sueño

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

TRE: Terapia de reemplazo enzimático.

RESUMEN

LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON UN RANGO DE EDAD (2 MESES- 2 AÑOS) QUE PRESENTAN SÍNDROME DE HURLER EN EL HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO LA RAZA.

Dra. María Eugenia Vega Ramírez, Dra. Monserrat Soria Hernández

El síndrome de Hurler (MPS I), es un desorden autosómico recesivo causado por la deficiencia de alfa L iduronidasa (IDUA), esta enzima lisosomal degrada los glicosaminoglicanos (GAG) heparán sulfato y dermatan.

A partir de los 2 meses de edad, aparecen los primeros signos y síntomas del síndrome de Hurler, como mancha mongólica amplia, hernia umbilical, posteriormente van apareciendo otros datos clínicos por ejemplo infecciones recurrentes del tracto respiratorio, facies infiltradas, deformidades esqueléticas, disostosis múltiple, etc.

Un tratamiento efectivo es necesario establecer el diagnóstico antes de los 2 años. Las opciones actuales para el tratamiento incluyen; el tratamiento de remplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

OBJETIVO. Conocer las manifestaciones clínicas en pacientes con un rango de edad (2 meses -2 años) que presenten síndrome de Hurler en el Hospital General Centro Médico La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se llevo a cabo un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, serie de casos. Se obtuvo información del expediente clínico de pacientes con el diagnóstico de síndrome de Hurler y que cumplieron con los criterios de inclusión, se anotaron en la hoja de recolección de datos, después se realizó gráficas, tablas y cuadros con los resultados obtenidos, con la información adquirida se efectuó un análisis de datos.

RESULTADOS. Se revisaron los expedientes clínicos de 7 pacientes con diagnóstico de síndrome de Hurler con un rango de edad (2 meses -2 años), en un periodo de enero 2006 a enero del 2020, pertenecientes al servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza. Se excluyó un expediente, por tal motivo se revisaron únicamente 6 expedientes, el 28.5 % (n=2)

pertenecieron al género femenino y el 71.4% al género masculino (n=4). Las edades de inicio de las manifestaciones clínicas fueron; dos pacientes a los 2 meses, dos pacientes a los 3 meses, 1 pacientes a los 12 meses y un paciente a los 2 años. Las manifestaciones clínicas fueron opacidad corneal, facies infiltrada, escoliosis, cuello corto, tórax pequeño, talla baja,, mancha mongólica amplia, giba, retraso psicomotor, infección de vías aéreas de repetición, apnea obstructiva, roncus, hernia umbilical, hernia inguinal, luxación congénita de cadera, macrocefalia, dolicocefalia, hipoacusia, cardiomiopatía dilatada, rigidez articular, hepatomegalia y disostosis múltiple.

CONCLUSIONES. El diagnóstico precoz del síndrome de Hurler en menores de 2 años sigue siendo un reto para el pediatra. El conocimiento del inicio de las manifestaciones clínicas ayudará a sospechar esta patología y así iniciar un tratamiento oportuno, lo que mejoraría su calidad de vida.

MARCO TEÓRICO.

Las Mucopolisacaridososis (MPS) son un grupo de enfermedades raras por almacenamiento lisosomal causadas por defectos genéticos que conducen a una falta o deficiencia de enzimas involucradas en la degradación de los glicosoaminoglicanos (GAG), que tienen función en procesos como la adhesión y la señalización celular.¹ Se considera que los GAG no degradados son la causa principal de MPS, además, el almacenamiento de estos polisacáridos puede provocar efectos secundarios y terciarios en las células como autofagia, apoptosis y disfunción mitocondrial.²

El síndrome de Hurler (SH) fue descrito por primera vez por la pediatra alemana Gertrud Hurler en 1919, este es uno de los 11 trastornos de las MPS. En 1962, se identificó una forma más leve de MPS I y se le denominó síndrome de Scheie.³ El SH es un trastorno autosómico recesivo debido a un gen defectuoso que codifica la enzima alfa-L-iduronidasa (IDUA) que se encuentra en el cromosoma 4p16.3 y se clasifica en tres subtipos clínicos, síndrome de Hurler (MPS IH, grave), síndrome de Hurler-Scheie (MPS IH/ S, intermedio) y síndrome de Scheie (MPS IS, leve).⁴

Epidemiología

La incidencia global de MPSI sin distinguir subtipos clínicos es de aproximadamente 1 de cada 100,000 nacimientos, la MPS IH representa casi el 65%, MPS I H/S 25% y MPS IS el 10%, sin embargo la incidencia de MPS I difiere entre las diferentes poblaciones, en Irlanda del Norte es 1 de cada 60.000 nacidos vivos, en el Reino Unido se encontró una prevalencia de 1.07 por 100, 000 nacimientos , 1 de cada 900.000 nacimientos en Taiwán, en China representa aproximadamente el 13.7% , en Dinamarca 30%, Noruega 60 % , Alemania 20%, en los Países Bajos representó el 25% , en Canadá se encontró el 30% , en los EE.UU. fue de 0,98 por cada 100.000 nacidos vivos, En México, la prevalencia es de 0.69-3.8/100,000 recién nacidos vivos.^{5- 6-7-8}

La diferencia en las tasas de incidencia de cada país refleja la herencia autonómica recesiva de la enfermedad.⁹

Funcionamiento del gen y proteína IDUA.

El gen que codifica la IDUA tiene 19 kb, está ubicado en el cromosoma 4p16.3, contiene 14 exones y 13 intrones, este gen codifica para la alfa-L-iduronidasa que es la enzima deficiente en MPS I, la cual hidroliza los residuos terminales de ácido alfa-L-idurónico de los GAG dermatán sulfato y de heparán sulfato.¹⁰⁻¹¹ Esta hidrólisis es necesaria para la degradación lisosómica de estos glicosaminoglicanos (GAG).¹²

Mutaciones identificadas en el gen IDUA.

Las alteraciones del gen IDUA incluyen alteraciones de genes pequeños de pérdida de sentido/ sin sentido, empalme, deleciones pequeñas, inserciones pequeñas, deleciones de genes grandes y reordenamientos complejos.¹³ Se han descrito más de 300 variantes patogénicas distintas del gen IDUA en la base de datos de mutaciones del genoma humano (www.hgmdtrial.biobase-international.org 2019), la mayoría de las mutaciones identificadas son puntuales (52%) o pequeñas deleciones (17%), las dos mutaciones IDUA más comunes identificadas en pacientes de Europa y América del Norte son p.W402X y Q70X, su frecuencia es de alrededor del 50% de los alelos.¹⁴ Otros pacientes con los alelos p.R89Q o c.678-7g-a (IV_S 5-7g-a) asociados a una mutación nula (tipo null) suelen presentar fenotipo atenuado.¹⁵

Hallazgos bioquímicos.

El análisis de GAG se ha utilizado para el diagnóstico de MPS desde los años 50, una de las metodologías más utilizadas es el uso de azul de dimetilmetileno (DMB), un colorante catiónico que se une a los GAG sulfatados y permite la medición en función de su absorbancia, con rangos de referencia que dependen de la edad. Es muy útil cuantificar los niveles de GAG acumulados, así como saber qué subclase específica se está almacenando.¹⁶

Por lo tanto, el uso de espectrometría de masas en tándem (MS / MS) para cuantificar GAG se ha explorado en varias matrices, como líneas celulares, orina, extractos de tejido, plasma, gota de sangre seca y líquido cefalorraquídeo.

Independientemente del método utilizado, el análisis GAG es un enfoque muy útil para el diagnóstico.¹⁶⁻¹⁷

Fisiopatología

Los lisosomas son orgánulos que controlan el recambio intracelular de macromoléculas y contienen una variedad de enzimas hidrolíticas ácidas como proteasas, glicosidasas, sulfatasas, fosfatasas y lipasas. El deterioro de la actividad de estas enzimas conduce a la acumulación progresiva de sustratos no metabolizados, lo que da como resultado los trastornos monogénicos conocidos como enfermedades de almacenamiento lisosomal.¹⁷ Tras la acumulación de sustrato, se desencadena una respuesta inflamatoria que no es autolimitante y aumenta progresivamente en paralelo con la carga de almacenamiento, la acumulación de GAG y sus productos oligosacáridos de degradación incompleta, no solo se limita a los lisosomas, sino que también se produce en la matriz extracelular, el aparato de Golgi, actúan como un regulador positivo de la sulfatación de heparán sulfato con la consiguiente acumulación anormal de esta molécula en sitios no lisosomales.¹⁸⁻¹⁹

Dado que los lisosomas son altamente susceptibles al estrés oxidativo, las alteraciones que ocurren en este orgánulo debido a la acumulación de GAG en MPS I podrían aumentar su susceptibilidad a un desequilibrio oxidativo.²⁰

Boya y Kroemer en 2008, observaron la actividad deficiente de IDUA en linfocitos de ratones y encontraron que la permeabilización de la membrana lisosomal (LMP) provoca la liberación de catepsinas y otras hidrolasas desde el lumen lisosómico al citosol, esto conduce a la escisión de varios sustratos que pueden desencadenar vías de señalización apoptóticas, como las caspasas y los procesos dependientes de las mitocondrias, esto puede ser la causa del aumento de la apoptosis.²¹

Existen varios procesos involucrados como mecanismos fisiopatológicos lo cual es observado en pacientes con MPS I, tales como el almacenamiento de GAG, la autofagia alterada, la activación de la respuesta inflamatoria, desequilibrio oxidativo, en donde la acumulación de sustratos no degradados conduce a la desestabilización del lisosoma.²⁰⁻²¹

Manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler (MPS I)

Este síndrome presenta una amplia variedad de manifestaciones clínicas con diversos grados de compromiso a nivel de varios sistemas como el nervioso central (SNC), musculo-esquelético, cardíaco, digestivo, respiratorio, auditivo, oftalmológico y dermatológico.²²

El síndrome de Hurler representa el fenotipo más grave de MPS I este progresa en un periodo de 6 a 24 meses, además los primeros signos y síntomas son inespecíficos, diversos y sugieren otras enfermedades.²³ Las manifestaciones clínicas iniciales son: infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores, hernia umbilical o inguinal y giba dorsal baja, estas anomalías pueden detectarse incluso antes de que sean evidentes las alteraciones craneofaciales.²³⁻²⁴ Posteriormente se van a presentar otros datos clínicos como son talla baja, facies tosca, macrocefalia, macroglosia, labios gruesos, cejas pobladas, opacidad corneal, glaucoma, hidrocefalia comunicante, compresión medular, síndrome del túnel carpiano, pérdida de la audición, hepatoesplenomegalia, obstrucción de las vías aéreas ocasionando apnea o disnea, enfermedades cardíacas, rigidez articular y disostosis múltiple.²⁵

Existen tres variantes que difieren mucho en su gravedad siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Scheie más leve y el de Hurler-Scheie el intermedio.

Forma clínica grave (Hurler). Se presenta a partir de los 2 meses de edad las manifestaciones clínicas son infecciones recurrentes del tracto respiratorio, hernia umbilical e inguinal, facies tosca de presentación progresiva, frente prominente, macrocefalia, macroglosia, enfermedad obstructiva de la vía aérea, opacidad corneal, pelo grueso, retraso del desarrollo neurológico, hepatoesplenomegalia, hipoacusia, hidrocefalia, deformidades esqueléticas, talla baja, rigidez articular y cardiomiopatía. Se debe realizar el diagnóstico antes de los 2 años a fin de poder iniciar oportunamente un tratamiento.²⁶

Síndrome Hurler-Scheie. El inicio de los síntomas es entre los 3 y los 8 años, estos son visceromegalias moderadas, opacidad corneal y disostosis múltiple ligera. No existe una dismorfia facial o puede ser sutil, los síntomas más comunes son: rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas otorrinolaringológicos recurrentes (27%) y hernia umbilical (27%).²⁷

Síndrome de Scheie: La mayoría de los síntomas asociados aparecen antes de los 12 años, siendo los más precoces las hernias, las contracturas articulares no inflamatorias, síntomas musculoesqueléticos (síndrome del túnel carpiano, dedos

en gatillo, cifosis, genu valgo y disostosis múltiple), valvulopatías, opacidad corneal y obstrucción de vías respiratorias.²⁸

Manifestaciones clínicas en cabeza y cuello

Gorlin et al. describieron el fenotipo facial, caracterizado por ligero engrosamiento de los rasgos faciales entre los 3 y los 6 meses de edad, suele ser una de las primeras anomalías detectadas, la cabeza es grande con huesos frontales abultados, el cráneo es a menudo escafocefálico secundario al cierre prematuro de las suturas metópica y sagital, el puente nasal está deprimido con una punta nasal ancha y fosas nasales antevertidas, las mejillas están llenas, los labios están agrandados, la boca generalmente se mantiene abierta después de los 3 años.²⁷⁻²⁸ El cuello es corto, presenta hipoplasia odontoide, llega a ocurrir subluxación vertebral con compresión del cordón.²⁹

Manifestaciones clínicas auditivas

La pérdida auditiva suele ser de tipo mixto y progresiva, por lo regular es conductiva en las primeras etapas de la enfermedad, es secundaria a otomastoiditis crónicas y acumulación de GAG en oído medio, mastoides y trompas de Eustaquio, con una pérdida auditiva neurosensorial, a medida que la enfermedad evoluciona existe acumulación de GAG en la cóclea, el nervio coclear, el tronco del encéfalo y disminución del número de células ciliadas cocleares.³⁰ El compromiso auditivo está dado por una hipoacusia de conducción y/o sensorio neural, afectando al 50-80% de los pacientes, la evaluación con impedanciometría, audiometría, potenciales evocados y nasofibroscopía se debe realizar en todo paciente con MPS con el fin de evaluar el compromiso funcional.³¹ Desde el punto vista otológico muchos de los pacientes requerirán inserción de tubos de ventilación para mejorar la hipoacusia de conducción por disfunción tubárica, secundaria a la infiltración de GAG.³²

Manifestaciones clínicas oftalmológicas

Las características oculares incluyen opacidad de la córnea, inflamación del nervio óptico, atrofia óptica, glaucoma y degeneración del epitelio pigmentario de la retina causado por la acumulación de glucosaminoglicanos y engrosamiento de la córnea, lo que provoca la obstrucción del flujo de salida trabecular, estrechamiento del ángulo de la cámara anterior y elevación de la presión intraocular.³³ La opacidad de

la córnea es común, muchas veces se detecta en el primer año de vida. En un estudio realizado en 29 pacientes con MPS-I, en la unidad de genética del Hospital Royal Manchester Children's, 28% de los pacientes presentaron opacidad corneal como primer síntoma, seguida de pérdida visual en más de la mitad de los pacientes, el inicio de los síntomas ocurrió en los primeros dos años de vida.³⁴

Se observó inflamación del nervio óptico en 8 de 14 ojos de pacientes con SH informados por Collins et al.³⁵

En el examen del fondo de ojo se llega a encontrar estrechamiento de las arteriolas, pigmentación/ depósito de la membrana limitante externa foveal, maculopatía en ojo de buey, atrofia del epitelio de pigmento retiniano y espículas óseas.³⁶

Huang et al. estudiaron la coriorretinopatía en 3 pacientes con MPS I, el primer paciente (28 años) presentó retinosis pigmentaria multifocal en ambos ojos, el segundo paciente (12 años) tenía pliegues retinianos perifoveales leves y discos hinchados leves en ambos ojos, el tercer paciente (33 años) tenía una capa de fibras nerviosas mielinizadas en el ojo derecho. En el primer paciente, la tomografía óptica de la coherencia del dominio espectral (SD-OCT) mostró adelgazamiento coroideo focal en las áreas de retinosis pigmentaria, en los otros 2 pacientes, la SD-OCT mostró una membrana limitante externa difusa y engrosada en la fovea.³⁷

Manifestaciones clínicas cardiovasculares

Entre el 88% a 93% de los pacientes con forma grave y atenuada tienen manifestaciones cardíacas, se informaron anomalías valvulares en el 35% de los pacientes latinoamericanos con enfermedad grave y el 54% de enfermedad atenuada.³⁸ Las manifestaciones cardíacas más importantes son enfermedad valvular mitral y aortica, hipertrofia de miocardio, miocardiopatía dilatada o disfunción diastólica e hipertensión arterial.³⁹

La miocardiopatía aguda asociada con fibroelastosis endocárdica ha sido una condición de presentación en algunos niños menores de 1 año con MPS I.⁴⁰ Se puede encontrar hipertrofia del ventrículo izquierdo, hipertensión pulmonar o sistémica, enfermedad de las arterias coronarias y dilatación de la raíz aórtica.⁴¹

Krovetz et al. Revisaron los hallazgos cardiovasculares en 58 informes de autopsias, encontraron que hubo compromiso valvular en 40 pacientes, estrechamiento de la arteria coronaria en 20 y fibroelastosis endocárdica en 11 de los 58 pacientes.⁴²

Rentería et al. Describieron la enfermedad cardíaca en 5 casos de necropsia del SH, todos tenían estrechamiento de las arterias coronarias extramurales, engrosamiento de la válvula cardíaca (del lado izquierdo más que del lado derecho), engrosamiento generalizado del endocardio mural y endurecimiento de las paredes del miocardio.⁴³ Para el diagnóstico se recomienda realizar examen cardiovascular, electrocardiograma y ecocardiograma. En caso de sospecha de enfermedad de las arterias coronarias, se debe realizar tomografía computarizada multicorte, perfusión miocárdica y angiografía por tomografía computada o por resonancia magnética cuando se sospeche de enfermedad de los grandes vasos.⁴²⁻⁴³

Wippermann et al. Estudiaron a 84 pacientes con MPS, la ecocardiografía reveló insuficiencia mitral en 10 de 12 pacientes con MPS IH e insuficiencia aórtica en 4 de 12 pacientes, también se detectó engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral.⁴³

Manifestaciones clínicas respiratorias

Son comunes las infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores e inferiores, la principal causa que predispone a la obstrucción de las vías respiratorias es el depósito activo de GAG en los tejidos de las vías respiratorias superiores, lo que provoca distensión de la lengua e hipertrofia de adenoides y amígdalas, el aumento de la secreción mucosa empeora esta situación.⁴⁴ En cuanto al parénquima, los niños con MPS cursan con inflamación importante y disminución del lumen de la vía aérea causando hipersecreción bronquial, disminución del drenaje mucociliar ocasionando broncoconstricción y broncorrea. Las pruebas de función respiratoria como la espirometría, pletismografía, difusión de monóxido de carbono, caminata de 6 minutos y medición de la fuerza muscular inspiratoria-espírotoria máxima deben realizarse sistemáticamente, es recomendable realizar conjuntamente una videobroncoscopia y una tomografía computada en fase inspiratoria-espírotoria para evaluar la presencia de colapso dinámico de la vía aérea. Es muy importante descartar un trastorno del sueño por medio de una polisomnografía con titulación de un sistema de apoyo respiratorio con presión positiva.⁴²

Semenza y Pyeritz observaron las complicaciones respiratorias en 4 pacientes con MPS IH, todos tenían hipertrofia amigdalina y adenoidea, macroglosia y estrechamiento supraglótico. Dos pacientes estudiados por polisomnografía tenían apnea obstructiva del sueño.⁴³

John y colaboradores mostraron que el 85% de los pacientes con MPS presentaba algún grado de apnea obstructiva del sueño (AOS).⁴⁴

El colapso de las vías respiratorias inferiores suele aparecer por laringomalacia y traqueobroncomalacia como resultado de la acumulación de GAG en el cartílago traqueobronquial. A diferencia de las condiciones obstructivas la insuficiencia respiratoria restrictiva es una consecuencia de la acumulación de GAG en los alvéolos y también puede ser el resultado de deformaciones óseas esqueléticas, hepatoesplenomegalia, músculos respiratorios débiles, rigidez de los ligamentos, movimiento diafragmático limitado y restricción pulmonar.⁴⁵⁻⁴⁶

Manifestaciones clínicas músculo- esqueléticas

La presencia de giba dorsal aparece entre los 6-14 meses de edad, la talla suele ser normal hasta aproximadamente los 2 años, a la edad de 3 años la altura es inferior del percentil tres. La rigidez de las articulaciones y el rango de limitación de los movimientos son evidentes en el primer año de vida.⁴⁶

Las anomalías de la función articular probablemente son el resultado de una combinación de deformidades metafisarias y cápsulas articulares engrosadas secundarias al depósito de glucosaminoglicanos y fibrosis.⁴⁷

Todos los pacientes con MPS I variedad Hurler desarrollarán lesiones progresivas.⁴⁸ Al final de la infancia, se desarrolla un patrón de cambios esqueléticos llamado "disostosis múltiple" (El cráneo es grande con órbitas estrechas, la calvaria está engrosada, las suturas sagital y lambdoidea se cierran prematuramente, la silla turca adquiere forma de J, las costillas en forma de remo con estrechamiento en los extremos vertebrales y ensanchamiento en los extremos del esternón, las clavículas son cortas gruesas e irregulares, los cuerpos vertebrales son displásicos con placas terminales bicóncavas y configuración en forma de gancho de los cuerpos vertebrales torácicos inferiores y lumbares superiores, la pelvis está mal formada con pequeñas cabezas femorales y coxa valga, las crestas ilíacas se ensanchan, los huesos tubulares largos muestran ensanchamiento diafisario con pequeñas epífisis deformadas, las falanges tienen forma de bala con puntas proximales del segundo al quinto metacarpianos).⁴⁸

Tandon et al. Describieron las alteraciones de columna y su tratamiento en 12 pacientes con SH que recibieron trasplante de médula, se observó cifosis lumbar en 10 pacientes y se asoció con escoliosis torácica en 1, en otro se observó escoliosis

torácica aislada, un paciente no tenía problemas importantes en la columna torácica o lumbar, pero tenía hipoplasia odontoide, que también se observó en otros 3 niños. Cuatro de los 8 pacientes en los que se había realizado una resonancia magnética de la columna cervical tenían tejido blando anormal alrededor de la punta del odontoides.⁴⁹

El síndrome del túnel carpiano es una complicación frecuente de las mucopolisacáridos, probablemente se debe a una combinación de almacenamiento lisosómico excesivo en el tejido conectivo del retináculo flexor y una deformidad secundaria a la displasia esquelética subyacente.

Wraith y Alani realizaron estudios de conducción nerviosa en 18 pacientes con diversas formas de mucopolisacáridos, todos los pacientes estudiados con la excepción de los pacientes menores de 2 años tenían evidencia de atrofia del músculo tenar y una deformidad típica en "garra". Se encontró que los 3 pacientes con MPS IH tenían síndrome del túnel carpiano, 2 de los 3 recibieron trasplante de médula ósea a los 14 meses y 2.3 años respectivamente. Ninguno mostró mejoría después del trasplante.⁵²⁻⁵³

Manifestaciones clínicas neurológicas

El almacenamiento lisosómico en el SNC de pacientes con MPS I da como resultado una pérdida neuronal significativa y gliosis. Los GAG son abundantes en regiones perivasculares, tejido conectivo, meninges, células de la microglía y neuronas.⁵⁰

El depósito de GAG en el tejido conectivo del cerebro provoca un estrechamiento de la duramadre, lo que conduce a una mielopatía compresiva. El almacenamiento dentro de las meninges también puede causar compresión de la médula espinal a nivel cervical.⁵⁰

En la mayoría de los pacientes con MPSI severo, el desarrollo cognitivo y motor, usualmente es normal hasta los 6 meses de vida, a partir de ahí el desarrollo cognitivo se enlentece, por lo regular suele ser evidente entre los 12 y los 24 meses de edad y posteriormente de un deterioro progresivo. La mayoría de los niños desarrollan un lenguaje limitado debido a un retraso en el desarrollo neurológico, pérdida crónica de la audición y macroglosia.⁵⁰⁻⁵¹

La hidrocefalia se observa con frecuencia en pacientes con fenotipo grave, causado por una falta de reabsorción de líquido cefalorraquídeo en las granulaciones

aracnoideas debido al engrosamiento de las meninges por un extenso almacenamiento lisosómico, esto provoca aumento de la presión intracraneal y contribuyen a la discapacidad intelectual.⁵¹

Wraith et al estudiaron a 27 pacientes con MPS I, todos tenían perímetro cefálico igual o superior al percentil 95. Cinco niños desarrollaron signos y síntomas de aumento de la presión intracraneal que requirió derivación ventrículo peritoneal.⁵²

La patología cerebral es notoriamente difícil de corregir en pacientes con MPS I debido a que la barrera hematoencefálica evita la entrada de enzimas correctivas, excepto a través de la microglía derivada de la médula ósea después del trasplante de células madre hematopoyéticas. Por lo tanto, esta diferencia sugiere que el almacenamiento de GAG en el cerebro puede ocurrir más tarde o más lentamente que en otros tejidos, mejorando las perspectivas de intervención terapéutica después del diagnóstico temprano.⁵³

Manifestaciones clínicas dermatológicas

Clínicamente la melanocitosis dérmica asociada con la enfermedad por almacenamiento lisosómico se caracteriza por una pigmentación cutánea azul extenso con distribución dorsal y ventral, bordes indistintos y comportamiento persistente y / o "progresivo". La gangliosidosis tipo 1 GM1 y el síndrome de Hurler son los trastornos subyacentes más comunes asociados con estas características cutáneas.⁵⁴⁻⁵⁵

Manifestaciones gastrointestinales.

La hepatoesplenomegalia es un hallazgo en pacientes con MPSI, el tamaño del bazo puede ser normal en la enfermedad atenuada. En la mayoría de los casos del fenotipo severo el hígado y bazo pueden ser enormes. También el aumento de la presión abdominal debilita el tejido conectivo produciendo hernia umbilical e inguinal.⁵⁵

Características clínicas del “fenotipo Hurler” (modificado de Lyon 2006)
Dismorfia facial característica
Disostosis múltiple
Hepatoesplenomegalia
Limitación articular
Retraso mental
Hernia abdominal
Infecciones respiratorias recurrentes
Insuficiencia respiratoria
Opacidad corneal
Sordera
Cardiopatía

En la tabla 1. Se describen las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler por órganos y sistemas.

TABLA 1: Manifestaciones clínicas en niños con Síndrome de Hurler

ORGANO O SISTEMA	SIGNOS	ORGANO O SISTEMA	SÍNTOMAS
Cara	<ul style="list-style-type: none"> -Facies tosca (infiltrada) - Frente prominente - Puente nasal ancho y deprimido -Fosas nasales anchas - Labios gruesos -Pabellón auricular engrosado - Sinofridia 	Oídos	<ul style="list-style-type: none"> - Otitis media serosa - Otitis media crónica - Hipoacusia progresiva conductiva, sensorial o mixta -sordera
Boca	<ul style="list-style-type: none"> Hipertrofia gingival - Oligodoncia - Malposición dental - Diastema - macroglosia 	Aparato cardiovascular.	<ul style="list-style-type: none"> - Soplo - Disnea - Dolor precordial - Segundo ruido reforzado - Miocardiopatía hipertrófica - Valvulopatías -Hipertensión arterial sistémica - Enfermedad coronaria
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> -Ronquido y respiración ruidosa - Apnea del sueño 	Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad pulmonar obstructiva -Síndrome sinubronquial -Hiperreactividad bronquial
Sistema nervioso central o periférico	<ul style="list-style-type: none"> - Retraso psicomotor - Síndrome del túnel del carpo - Dificultad en la marcha - Limitación de movimientos 	Sistema nervioso central o periférico	<ul style="list-style-type: none"> -Hipertensión Endo craneana - Hidrocefalia - Compresión radicular con manifestaciones sensitivas, motoras o ambas
Sistema musculo esquelético.	<ul style="list-style-type: none"> -Cuello corto - Geno valgo - Contracturas articulares - Limitación de los arcos de movilidad hombros y rodilla - Mano en garra 	Sistema musculo esquelético	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia acetabular de cabeza humeral y femoral - Estatura normal o talla baja Desproporcionada -Disostosis múltiple

	<ul style="list-style-type: none"> - Tórax ancho y corto - Cifosis dorsolumbar (t11, t12, l1, l2) - Escoliosis 		
Ojos	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la agudeza visual - Papiledema - Glaucoma - Atrofia del nervio óptico - Degeneración pigmentaria de la retina - Opacidad corneal - Ceguera 	Piel	<ul style="list-style-type: none"> - Piel gruesa - Hipertricosis - Cabello grueso - Mancha mongólica extensa
Aparato gastrointestinal y pared abdominal	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatoesplenomegalia - Hernia inguinal/umbilical recidivantes 	Aparato gastrointestinal.	-Diarrea crónica

Fuente: Aguirre-Rodríguez F.J. Guía clínica de la Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). Acta Pediatr Esp. 2014; 72((Supl.):51-520. 4

Diagnóstico de síndrome de Hurler.

Puede establecerse por inclusión de esta enfermedad en los programas de pesquisa neonatal. La medición de la actividad enzimática en vellosidades coriónicas cultivadas o amniocitos se utiliza para el diagnóstico prenatal.

La sospecha por parte del pediatra debe iniciar con la aparición de los primeros síntomas. Las consultas iniciales suelen estar relacionadas con la repetición de infecciones óticas y hernias; otros síntomas puedan pasar desapercibidos en los primeros meses.⁵⁶

El diagnóstico de esta afección se basa en un examen clínico completo y la medición de los niveles de GAG en orina, que es una prueba de detección útil. Una prueba positiva sugiere una MPS, pero los resultados falsos negativos son comunes. Se debe de realizar la determinación de la actividad deficiente o ausente de la enzima alfa-L-iduronidasa cuantificada en fibroblastos o leucocitos en suero. La actividad enzimática < de 10% del valor promedio de referencia, es compatible con el diagnóstico de certeza de MPS I. La deficiencia absoluta de actividad de alfa-L-iduronidasa se asocia al genotipo grave de la enfermedad, mientras que los pacientes con la presentación leve o moderada conservan generalmente una actividad residual de esta enzima (menor del 2% del límite inferior normal). Esta correlación no siempre es exacta, por lo que hacer predicciones solo con nivel de actividad enzimática no es posible. Cada laboratorio clínico debe determinar sus valores de referencia.⁵⁵

Junto con la medición de la alfa-L-iduronidasa, es recomendable medir la actividad de otras enzimas lisosomales en la misma muestra.^{.56}

Estudios moleculares: Uno de los principales propósitos de la identificación de mutaciones es poder establecer correlaciones genotipo-fenotipo que permitan predecir el fenotipo clínico de un paciente a partir del genotipo.

Confirmación del diagnóstico por medio de la secuenciación completa del gen permite detectar más del 95 % de las mutaciones y su realización se aconseja cuando no han sido detectadas las mutaciones más frecuentes para la población en estudio.

Estudio de portadores: Los padres de un niño afectado son portadores obligados (heterocigotos) de la enfermedad. En los hermanos sanos de un individuo afectado, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad es de $2/3$.^{.56-57}

Tratamiento de síndrome de Hurler.

El manejo de los pacientes con MPSI debe realizarse con un equipo interdisciplinario, en el que intervengan: pediatras, neumólogos, neurólogos, hematólogos, imagenólogos, cardiólogos, otorrinolaringólogos, reumatólogos, traumatólogos ortopedistas, oftalmólogos, rehabilitadores, gastroenterólogos, psicólogos, trabajadores sociales, la familia y la sociedad.^{.57}

Anteriormente el tratamiento paliativo era la única opción para los pacientes con MPS, en 1980 fue realizado con éxito el primer trasplante de células hematopoyéticas en un paciente portador de MPS tipo I, de un año. Actualmente el tratamiento es con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) y la terapia de sustitución enzimática (TRE).^{.58}

Terapia de reemplazo enzimático: Laronidasa (α -L-iduronidasa humana recombinante) fue la primera terapia de reemplazo enzimática aprobada para tratamiento a partir del 2003 en EE. UU y Europa, en México fue el año 2005 y el IMSS 2006.^{.60-62}

La alfa L-iduronidasa humana recombinante (Aldurazyme) se administra como una inyección intravenosa semanal, se utiliza para pacientes con las formas Hurler y Hurler-Scheie, con síntomas moderados a graves en pacientes con la forma de Scheie. La terapia de reemplazo enzimático es parte del estándar de atención para pacientes con MPS I. Puede usarse como monoterapia o como terapia adyuvante

antes y durante el TCPH en pacientes con MPS I grave. Actualmente la laronidasa es el único producto disponible comercialmente.⁵⁸⁻⁵⁹

Con la TRE se ha observado que disminuye el tamaño del hígado, mejora el crecimiento lineal, movilidad articular y apnea del sueño. La terapia de sustitución enzimática intravenosa no atraviesa la barrera hematoencefálica.⁵⁸

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH):

El primer trasplante de células madre hematopoyéticas para MPS se realizó en 1980, para proporcionar actividad enzimática a individuos metabólicamente deficientes, el TCPH es el reemplazo progresivo de células hematopoyéticas deficientes en enzimas con células competentes de enzimas derivadas del donante. Es el tratamiento ideal para pacientes menores de 2 años y en pacientes seleccionados por encima de este límite de edad.⁶⁰

Los pacientes recién nacidos presintomáticos con deficiencia de IDUA y mutaciones genéticas graves conocidas (p. Ej., W402X y Q70X comunes sin sentido, A327P y G51D sin sentido, y otros) identificados en ambos alelos (homocigotos o heterocigotos combinados) están destinados a desarrollar MPS I grave debido a la ausencia de cualquier enzima funcional y deben ser remitidos para trasplante sin demora.⁵⁹⁻⁶⁰

El TCPH puede aumentar la supervivencia, mejorar el crecimiento, reducir la aspereza facial, la hepatoesplenomegalia, mejorar la audición modifica la historia natural de la sintomatología cardíaca y respiratoria. El TCPH tiene efectos menores sobre las manifestaciones esqueléticas y articulares o en la opacidad de la córnea. El trasplante también puede estabilizar o prevenir la hidrocefalia y prevenir el deterioro de las funciones psicomotoras.⁵⁹

La eficacia del TCPH depende del nivel de actividad enzimática alcanzado después del trasplante, que está directamente relacionado con el tipo de célula del donante (sangre del cordón umbilical frente a la médula ósea, donante no portador). Las tasas de supervivencia de injertos son del 90% para los pacientes con MPS I, principalmente debido a las directrices actualizadas del protocolo de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula (EBMT) y la selección de donantes adecuados.⁶⁰

Terapias más nuevas: se está investigando la terapia génica en modelos animales, que incluye la administración del gen de la enzima iduronidasa mediante el uso de vectores virales.^{.57}

Asesoramiento genético: Debe llevarse a cabo por expertos que conozcan a fondo la naturaleza de la enfermedad, sus variantes clínicas, posibilidades terapéuticas y riesgos de recurrencia. Debido a que la MPS I es una enfermedad autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia para futuros hermanos de un niño afectado es del 25%. Se debe explicar a los padres sus posibilidades reproductivas e incluir la posibilidad de diagnóstico prenatal, para poder actuar lo más precozmente posible y así evitar secuelas, a veces irreversibles.^{.57-58}

Mortalidad.

La muerte en SH, ocurre en su evolución natural antes de los 10 años, con una media de 6.25 años y es causada por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.

La cirugía en pacientes con MPS se asocia a un alto índice de mortalidad, las complicaciones anestésicas más graves que ocurren durante la cirugía están asociadas con la obstrucción de las vías respiratorias, dificultad para ventilación y oxigenación, esto resulta un compromiso cardiovascular significativo, posible muerte prematura por causas respiratorias y enfermedad cardíaca.^{.60}

Al inicio de los primeros síntomas clínicos, los pacientes con síndrome de Hurler, son llevados por sus padres a los pediatras y médicos de atención primaria por infección de vías respiratorias y otitis media de repetición. Cuando aparecen los síntomas cardíacos, la opacidad ocular, las infecciones de oído recurrentes, la hipoacusia, las hernias (umbilical e inguinal), el retraso neurológico y la deformidad de la columna, ⁶⁴ lo más recomendable es enviarlos a un centro de referencia de enfermedades de depósito lisosomal, sin embargo, a menudo se envían a especialistas como ortopedistas, reumatólogos, oftalmólogos, otorrinolaringólogos, neurólogos y cardiólogos. Esto trae consigo el retraso en el diagnóstico de síndrome de Hurler, por tal motivo el tratamiento no se da de manera oportuna, por lo cual se decide realizar este protocolo.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Hurler, es una enfermedad de depósito lisosomal, que presenta una alta incidencia de morbimortalidad.

Las manifestaciones clínicas que se presentan en los 2 primeros años son: mancha mongólica amplia, hernia umbilical, giba dorsolumbar, infecciones de vías respiratorias de repetición, opacidad corneal, facies infiltradas, macrocefalia, apnea obstructiva, retraso en el crecimiento, daño neurológico, valvulopatías, miocardiopatía y rigidez articular.

El diagnóstico se debe confirmar con la determinación enzimática IDUA y estudio molecular.

A partir del año 1980 se inicia tratamiento de trasplante de médula ósea y en 2003 TRE, estos tratamientos han incrementado la esperanza de vida.

Dentro del Hospital General Centro Médico la Raza, en el servicio de medicina interna pediátrica, a partir del año 2006 son enviados pacientes con síndrome de Hurler para terapia de reemplazo enzimático semanal.

Estos pacientes han sido enviados a esta unidad después de los 2 años. Se ha percatado que, al realizar el interrogatorio en la historia clínica, las manifestaciones clínicas iniciaron en los 2 primeros años y no se sospechó de mucopolisacaridosis (MPS).

Los pacientes fueron enviados a diferentes especialistas como ortopedistas, oftalmólogos, otorrinolaringólogos etc., lo que retrasó el diagnóstico e inicio de tratamiento.

Por tal motivo se realizará este estudio clínico con la finalidad de conocer las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes con síndrome de Hurler en un rango de edad de 2 meses a 2 años, de esta manera los médicos que valoren a estos pacientes, los enviarán al centro de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal, y así se iniciara el tratamiento adecuado y oportuno, en consecuencia, se disminuiría la morbimortalidad en este tipo de pacientes y se evitaría costos hospitalarios.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El síndrome de Hurler es una enfermedad de depósito lisosomal, por deficiencia o ausencia de la enzima IDUA, por tal motivo, existe acumulación progresiva de glucosaminoglicanos (heparán y dermatán sulfato), en distintos órganos y sistemas, causando daño grave. En el Hospital General Centro Médico la Raza, en el servicio de medicina interna pediátrica, acuden pacientes con síndrome de Hurler a partir del año 2006. Se ha observado que este tipo de pacientes, se han enviado a este servicio, después de los 2 años de edad, al realizar la historia clínica se detecta que los síntomas de síndrome de Hurler se presentaron antes de los 2 años, por tal motivo se decidió realizar este protocolo para conocer las manifestaciones clínicas en los pacientes de 2 meses a 2 años con Síndrome de Hurler, de esta manera se podrá realizar el diagnóstico antes de la edad mencionada, y así disminuir la morbimortalidad, esto nos hace realizar la siguiente pregunta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas en pacientes con un rango de edad (2 meses -2 años) que presentan Síndrome de Hurler en el Hospital General Centro Médico La Raza en un periodo comprendido de enero 2006 a enero 2020?

OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar las manifestaciones clínicas en pacientes con un rango de edad (2 meses -2 años) que presentan Síndrome de Hurler en el Hospital General Centro Médico la Raza.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

-Conocer la edad más frecuente del inicio de las manifestaciones clínicas en el Síndrome de Hurler.

- Verificar las manifestaciones dermatológicas en el síndrome de Hurler.
- Averiguar las manifestaciones en cabeza y cuello en el síndrome de Hurler.
- Conocer las características faciales en el síndrome de Hurler.
- Identificar las manifestaciones respiratorias en el síndrome de Hurler.
- Investigar las manifestaciones musculoesqueléticas en el síndrome de Hurler.
- Reconocer las manifestaciones oftalmológicas en el síndrome de Hurler.
- Documentar las manifestaciones auditivas en el síndrome de Hurler.
- Identificar las manifestaciones neurológicas en el síndrome de Hurler.
- Verificar las manifestaciones cardiovasculares en el síndrome de Hurler.
- Averiguar las manifestaciones gastrointestinales y de pared abdominal en el síndrome de Hurler.

HIPÓTESIS:

No requirió, por tratarse de un estudio descriptivo, retrospectivo, transversal

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: clínico, serie de casos

Diseño del estudio, descriptivo, trasversal, retrospectivo.

Características del estudio:

Por el número de mediciones: trasversal

Por la manipulación de la variable: observacional.

Por la direccionalidad: retrospectivo.

Población y muestra

Población: Expedientes de pacientes del género masculino y femenino, con diagnóstico de síndrome de Hurler que acudan al servicio de medicina interna pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza de enero 2006 a enero 2020.

Tamaño de la muestra:

Debido que se trata de una enfermedad poco común y que se realizó con pacientes que acuden al servicio de medicina interna pediátrica, no se requiere efectuar cálculo de tamaño de muestra. Se revisaron todos los expedientes disponibles, se atiende un promedio de 7 pacientes.

Criterios de inclusión:

A. Expedientes de pacientes pediátricos que acudan al servicio de medicina interna pediátrica con diagnóstico de síndrome de Hurler.

B. Género masculino y femenino.

Criterios de no inclusión:

A. Expediente de pacientes con sospecha síndrome de Hurler.

Criterios de eliminación.

A. Expedientes incompletos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA Y UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta un momento dado.	Tiempo de vida de los pacientes registrado en el expediente.	Años	Cuantitativa Discreta
Sexo	Diferencia física y constitutiva entre hombre y la mujer.	Sexo de los pacientes registrado en el expediente.	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Mucopolisacaridosis tipo I o Síndrome de Hurler.	Enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica la α -L-iduronidasa (IDUA) localizada en el cromosoma 4p16.3	Diagnóstico confirmado: mediante la determinación de la enzima alfa-L-iduronidasa y que el resultado sea menor a 2.02mol/mlhr y estudio molecular patogénico	nM/ml/hr Valores normales de acuerdo con la edad	Cuantitativa Continua
Talla baja	longitud o estatura menor al percentil 3 o menor a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, respecto a la media de la población de referencia	Registro de longitud o estatura menor al percentil 3 o menor a -2 desviaciones estándar (DE) para la edad y sexo, que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler	Presente Ausente.	Cuantitativa Discreta
Giba	Saliente paravertebral en la zona lumbar o torácica.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa Nominal
Hipertriosis	Crecimiento exagerado del vello en cantidad o grosor en cualquier parte del cuerpo.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Facies infiltradas	Presencia de puente nasal deprimido, narinas ante vertidas, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte, hipertrofia amigdalina	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Macrocefalia	Crecimiento anormal del perímetro cefálico, estando éste por encima de 3 desviaciones standard (DS), para la media de edad, sexo.	Registro de perímetro cefálico por encima de 3 desviaciones standard en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Escafocefalia	Deformidad craneal que consiste en una cabeza estrecha y alta por aplanamiento transversal y alargada en sentido anteroposterior.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Prominencia frontal	Frente inusualmente prominente, asociada con un puente frontal más pronunciado de lo normal.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Puente nasal ancho	Ensanchamiento de la parte superior de la nariz.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Puente nasal deprimido	Es un aplanamiento de la parte superior de la nariz.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Fosas nasales anchas	Ensanchamiento de las fosas nasales.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Labios gruesos	Labios voluminosos con comisuras marcadas.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Pabellón auricular engrosado	Pabellón auricular voluminoso.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Sinofridia	Implantación continua y anormal de las cejas.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Macroglosia	Condición donde la lengua en posición de reposo protruye más allá del reborde alveolar.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hiperplasia gingival	Proceso proliferativo reaccional no neoplásico del tejido de la encía.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Oligodoncia	Ausencia congénita de dientes.	Registro de ausencia congénita de dientes en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Mal posición dental	Desviación de la correcta oclusión dental.	Registro de desviación de la correcta oclusión dental en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Diastema	Espacio existente entre dos piezas dentales contiguas.	Registro de espacio existente entre dos piezas dentales contiguas en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Opacidad corneal	Pérdida de transparencia de la córnea.	Registro en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Retinosis pigmentaria multifocal	Pérdida progresiva de los fotorreceptores con acumulo de pigmento visible en el fondo de ojo.	Registro en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Papiledema	Edema de la papila producido por aumento de la presión intracraneal.	Registro de edema de la papila en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Atrofia del nervio óptico	Perdida de los axones del nervio óptico, caracterizado por palidez de la papila.	Registro en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Discapacidad visual	Disminución significativa de agudeza visual o del campo visual.	Registro en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Glaucoma	Enfermedad que daña el nervio óptico por aumento de la presión intraocular que provocan una disminución de la visión lateral de manera progresiva.	Registro en la valoración por oftalmología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Escafocefalia	Deformidad craneal que consiste en una cabeza estrecha y alta por aplanamiento transversal y alargada en sentido anteroposterior.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hipertrofia amigdalina	Es el aumento de volumen de las amígdalas que se acompaña de síntomas de obstrucción de la vía aérea superior.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hipertrofia adenoidea	Es el aumento de volumen del tejido adenoideo que se acompaña de síntomas de obstrucción de la vía aérea superior.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Laringomalacia	Malformación de la laringe produciendo colapso de los tejidos supraglóticos durante la inspiración.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Traqueomalacia	Debilidad de las paredes de la tráquea pudiendo producir un colapso traqueal que genera estridor espiratorio.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Otitis media serosa	Acumulación de líquido en el oído medio con integridad de la membrana timpánica, en ausencia de signos y síntomas de infección aguda.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Otitis media crónica	Proceso inflamatorio crónico del mucoperiostio con evolución mayor a 3 meses, puede afectar a la membrana timpánica con perforación o cicatrices (neotimpano o timpanoesclerosis) e incluso con lesiones osteolíticas.	Registro en la valoración por otorrino pediatría que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hipoacusia progresiva	Pérdida progresiva de la audición.	Registro en la valoración por audiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Ausente Presente	Cualitativa nominal
Hipoacusia conductiva	Pérdida de audición unilateral o bilateral, por alteraciones en la propagación del sonido a través del oído externo y medio al oído interno.	Registro en la valoración por audiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Ausente Presente	Cualitativa nominal
Hipoacusia sensorial	Pérdida de audición unilateral o bilateral, por lesión del oído interno o nervio auditivo.	Registro en la valoración por audiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Ausente Presente	Cualitativa nominal
Hipoacusia mixta	Combinación de hipoacusia neurosensorial y conductiva.	Registro en la valoración por audiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Sordera	Pérdida completa de la audición.	Registro en la valoración por audiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Respiración ruidosa	Sonido producido por las vibraciones de las cuerdas vocales al pasar el flujo turbulento por la laringe, durante	Registro de episodios repetidos de respiración ruidosa durante el sueño, reportado en el expediente de pacientes	Presente Ausente	Cualitativa nominal

	la inspiración y la espiración	con síndrome de Hurler.		
Infección de vías aéreas de repetición.	Enfermedades en el aparato respiratorio con más de 6-8 infecciones al año	Registro de enfermedades en el aparato respiratorio con más de 6-8 infecciones al año en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cuantitativa Discreta.
Ronquido	Ruido ronco, áspero y grave que se produce al respirar mientras se duerme, debido a la vibración del velo del paladar.	Registro de ruido ronco, áspero y grave que se produce al respirar mientras se duerme en el expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Síndrome sinubronquial	Es una combinación de síntomas respiratorios de las vías respiratorias bajas secundarios a un proceso inflamatorio de los senos paranasales.	Registro en la valoración por la valoración de neumología pediátrica y que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Apnea obstructiva del sueño	Fenómeno clínico caracterizado por hipersomnolencia durante el día, emisión de ronquidos durante la noche.	Registro en la valoración por neumología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Cuello corto	Región reducida entre la cabeza y el tórax.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Tórax ancho y corto	Deformidad del tórax con incremento del diámetro anteroposterior y reducción en la longitud.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria en reposo o esfuerzo.	Registro de sensación de falta de aire o dificultad respiratoria en reposo o esfuerzo en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Insuficiencia aortica	Enfermedad que impide la apertura o el cierre correcto de la válvula aortica.	Registro en la valoración por cardiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Insuficiencia mitral	Situación patológica funcional o clínica asociada a la incompetencia de la válvula mitral.	Registro en la valoración por cardiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Miocardopatía hipertrófica	Engrosamiento anormal del miocardio y disfunción diastólica.	Registro en la valoración por cardiología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Esplenomegalia	Aumento del tamaño del bazo por encima de los límites estimados para cada grupo de edad.	Registro de aumento del tamaño del bazo por encima de los límites estimados en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Diarrea crónica	Disminución de la consistencia y aumento de la frecuencia o volumen de deposiciones que persiste más de dos semanas.	Registro de disminución de la consistencia y aumento de la frecuencia o volumen de deposiciones que persiste más de dos semanas en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cuantitativa Discreta
Hernia umbilical	Defecto del cierre de la fascia abdominal, con protrusión del contenido intestinal, a través del anillo umbilical.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hernia inguinal	Protrusión anormal de tejidos o uno o más órganos abdomino-pélvicos, o parte de ellos, a través de las capas músculo-fascio-aponeuróticas de la pared abdominal anterior de la región inguinal.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Dedos en gatillo	Afección en la que un dedo queda en una posición flexionada y luego se extiende hacia adelante.	Registro en la valoración por reumatología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Genu valgo	Desalineación de fémur y tibia que provoca que una rodilla se desvíe hacia adentro y se junte con otra.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Rigidez articular	Es la disminución de movimientos que puede darse en diverso grado y de rango del movimiento, pudiendo estar la articulación en flexión, en extensión, en varo o valgo o en rotación.	Registro en la valoración por reumatología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Retraso neurológico	Trastorno de la función cerebral que afecta a las emociones, capacidad de aprendizaje, autocontrol y la memoria.	Registro en la valoración por neurología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Epilepsia	Enfermedad que se caracteriza por una aparición de crisis epilépticas.	Registro en la valoración de neurología que se encuentra en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Hipertensión intracraneal	Incremento mantenido de la hipertensión intracraneal por encima de 20 mmHg.	Registro de incremento mantenido de la hipertensión intracraneal por encima de 20 mmHg en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cuantitativa Discreta.
Hidrocefalia	Aumento relativo o absoluto de líquido cefalorraquídeo dentro de sistema ventricular cerebral.	Registro de aumento relativo o absoluto de líquido cefalorraquídeo dentro de sistema ventricular cerebral en el expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Síndrome del túnel carpiano	Condición producida por aumento de la presión sobre el nervio mediano provocando dolor o parestesias a nivel de la muñeca.	Registro en la valoración por neurología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Dificultad para la marcha	Alteración en la marcha como consecuencia de disminución de la fuerza muscular y alteración de la coordinación.	Registro en la valoración por neurología que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Limitación de movimientos	Articulación o parte del cuerpo que no se puede mover en todo su rango normal de movimiento.	Registro de articulación o parte del cuerpo que no se puede mover en todo su rango normal de movimiento en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Cifosis	Saliente paravertebral en la zona lumbar o torácica, que produce una curvatura exagerada hacia delante de la espalda.	Registro en la exploración física del expediente de paciente con síndrome de Hurler.	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Disostosis múltiple	Trastorno que se caracteriza por una osificación defectuosa.	Registro de la valoración del médico radiólogo y que se encuentra en expediente de pacientes con síndrome de Hurler.	Ausente Presente.	Cualitativa nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La estadística descriptiva se realizó con medidas de tendencia central y dispersión, observando frecuencia y porcentajes de cada una de las manifestaciones clínicas obtenidos de la población en estudio. Las variables cualitativas se presentaron mediante porcentaje números absolutos. Las cuantitativas, mediante promedio y desviación estándar.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como **sin riesgo**, por lo que no requiere de consentimiento informado, pero si de una carta compromiso de responsabilidad y confidencialidad por el uso de los datos de los expedientes físicos y/o electrónicos para obtener el dictamen favorable por parte del Comité de ética Institucional.”

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

Beneficios: el siguiente estudio pretende conocer manifestaciones clínicas en pacientes con un rango de edad (2 meses -2 años) que presentan síndrome de Hurler en el Hospital General Centro Médico La Raza , para proporcionar el tratamiento adecuado, el cual impactaría en la mejoría de su calidad de vida. Al ser un estudio retrospectivo los pacientes incluidos no se verán beneficiados, sin embargo, contribuirán enormemente en el tratamiento oportuno.

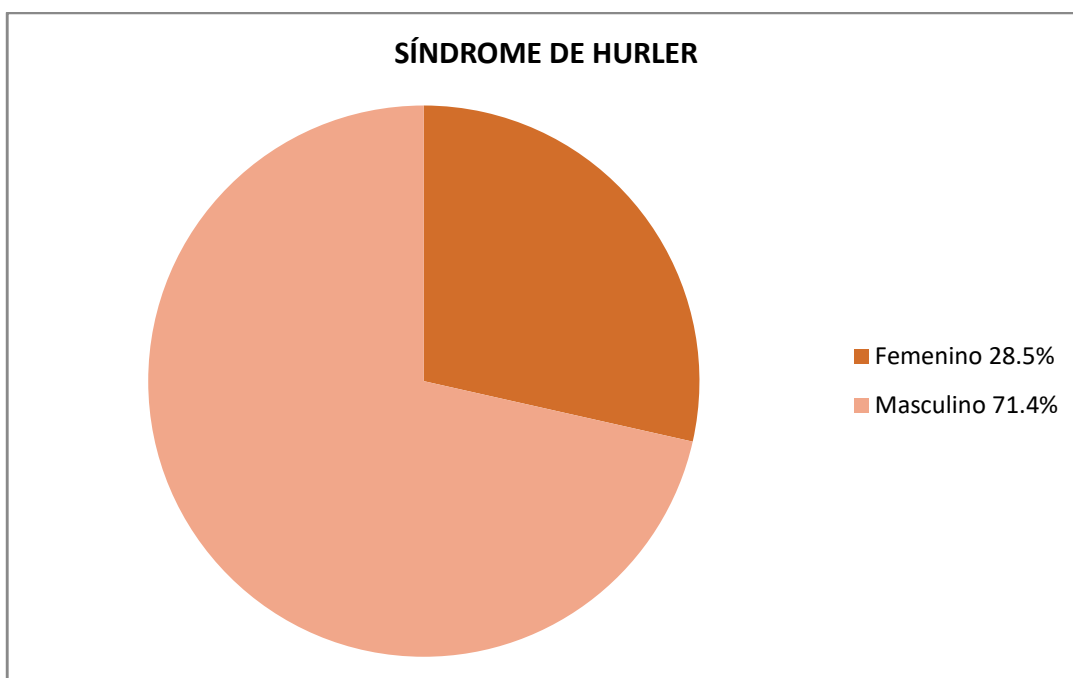
El presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será

garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

RESULTADOS.

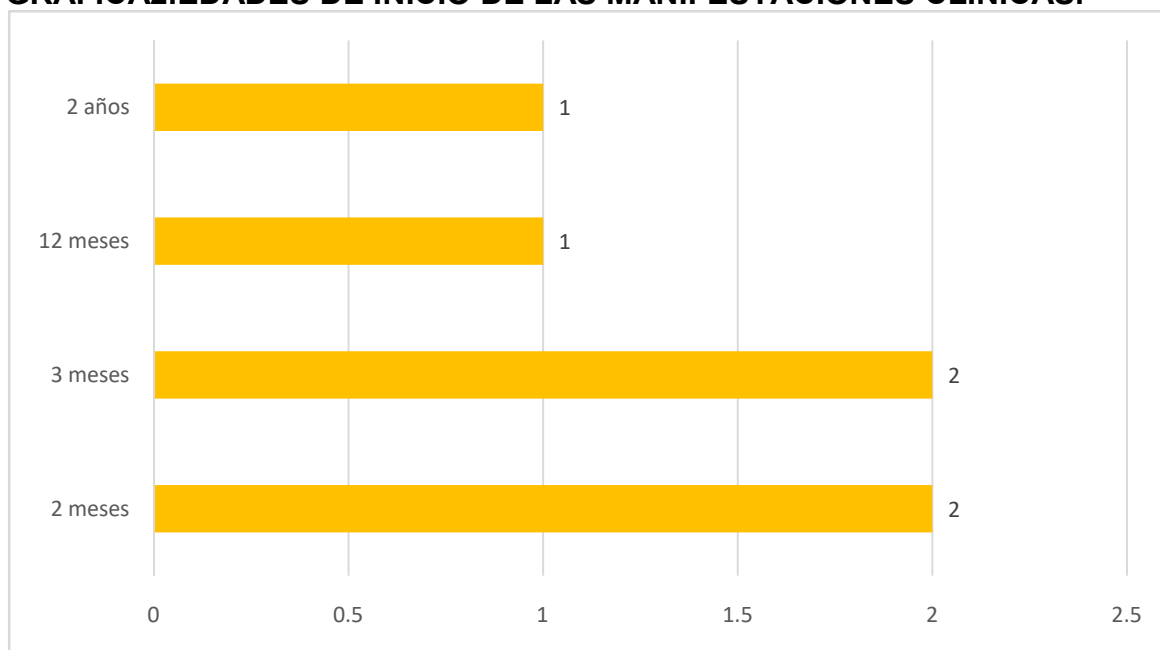
Se revisaron los expedientes clínicos de 7 pacientes con diagnóstico de síndrome de Hurler con un rango de edad (2 meses -2 años), en un periodo de enero 2006 a enero del 2020, pertenecientes al servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza. Se excluyó un expediente de un paciente debido a que estaba incompleto, por esta razón se revisaron únicamente 6 expedientes, de los cuales el 28.5 % corresponden al género femenino (n=2) y el 71.4% al género masculino (n=4) .Ver Gráfica 1.

GRÁFICA 1.DISTRIBUCIÓN POR GÉNERO (2006-2020)



Además, las edades iniciales que presentaron las manifestaciones clínicas fueron; dos pacientes a los 2 meses, dos pacientes a los 3 meses, un paciente a los 12 meses y un paciente a los 2 años. Ver Gráfica 2.

GRÁFICA 2. EDADES DE INICIO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.



Asimismo, se observaron que las manifestaciones clínicas de pacientes con síndrome de Hurler de 2 meses a 2 años: 5 pacientes presentaron mancha mongólica amplia en un rango de 2 a 12 meses, 2 pacientes hernia umbilical a la edad de 2 a 8 meses, 1 paciente roncus a los 2 meses, 5 pacientes infección de vías respiratorias de repetición a la edad 2 a 8 meses, 2 pacientes hernia inguinal de 2 a 8 meses, 1 paciente cardiomiopatía dilatada a los 6 meses, 6 pacientes con facies infiltrada y cuello corto de 6 a 8 meses, 5 pacientes giba de los 6 a 9 meses, 1 paciente con luxación congénita de cadera a los 8 meses, 5 pacientes con retraso psicomotor de 8 meses a 24 meses, 6 pacientes con escoliosis de los 9 meses a 24 meses, 6 pacientes opacidad corneal a los 12 meses, 6 pacientes presentaron talla baja a los 12 meses, 1 paciente dolicocefalia y escafocefalia a los 15 y 18 meses, 3 pacientes con apnea obstructiva de los 18 a 24 meses, 1 paciente presentó macrocefalia e hipoacusia a los 2 años, 5 pacientes presentaron hepatomegalia a los 2 años, 6 pacientes con rigidez articular a los 2 años y 3 pacientes con disostosis múltiple a los 2 años. Ver Tabla 1.

TABLA 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SÍNDROME DE HURLER.

Manifestación clínica	Número de pacientes	Edad de presentación	Porcentaje
Mancha mongólica amplia	5	2 a 12 meses	83%
Hernia umbilical	2	2 a 8 meses	34%
Roncus	1	2 meses	17%
Infección de vías aéreas de repetición	5	2-8 meses	83%
Hernia inguinal	2	2-9 meses	34%
Giba	5	6- 24 meses	83%
Facies infiltradas	6	6-8 meses	100%
Cuello corto	6	6-8 meses	100%
Tórax pequeño	6	6- 8 meses	100%
cardiomiopatía dilatada	1	6 meses	17%
Luxación congénita de cadera	1	8 meses	17%
Retraso psicomotor	5	8 a 24 meses	83%
Escoliosis	6	9 a 24meses	100%
Opacidad corneal	6	12 meses	100%
Talla baja	6	12 meses	100%
Escafocefalia	1	15 meses	17%
Dolicocefalia	1	18 meses	17%
Apnea obstructiva	3	18-24 meses	50%
Macrocefalia	1	2 años	17%
Hipoacusia	1	2 años	17%
Hepatomegalia	5	2 años	83%
Rigidez articular	6	2 años	100%
Disostosis múltiple	3	2 años	50%

Fig. 1. El total de pacientes que presentaron las anteriores manifestaciones clínicas es de 6

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de acuerdo por aparatos y sistemas en pacientes con síndrome de Hurler de 2 meses a 2 años fueron oftalmológicas, osteoarticular las cuales se presentaron en el 100% (n=6) de los pacientes. Con respecto a Las manifestaciones dermatológicas, respiratorias y neurológicas, estas se presentaron en el 83% (n=5) de los pacientes. En las manifestaciones gastrointestinales se vieron presentes en el 34% (n=2) de los pacientes. Además, las manifestaciones de menor frecuencia fueron las auditivas y cardiovasculares, estando presentes en el 17% (n=1) de los pacientes. Ver: Tabla 2

TABLA2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS POR APARATOS Y SISTEMAS EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SÍNDROME DE HURLER.

Manifestaciones Clínicas	Número de pacientes	Porcentaje
Oftalmológicas	6	100%
Osteoarticular	6	100%
Respiratorias	5	83%
Dermatológicas	5	83%
Neurológicas	5	83%
Gastrointestinales	2	34%
Auditivas	1	17%
Cardiovasculares	1	17%

Adicionalmente, la facies infiltrada y cuello corto ocupó el 100% (n=6) de las manifestaciones de cabeza y cuello, la manifestación clínica dermatológica más frecuente fue la mancha mongólica amplia, estando presente en el 83% (n=5) de los pacientes; la macrocefalia, dolicocefalia y escafocefalia estuvieron presentes en el 17% (n=1) de los pacientes. Ver: Tabla 3.

TABLA 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DERMATOLÓGICAS, DE CABEZA Y CUELLO EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SÍNDROME DE HURLER.

Manifestaciones clínicas dermatológicas	Manifestaciones clínicas faciales.	Manifestaciones clínicas de cabeza y cuello
Mancha mongólica amplia 83% = 5 pacientes	Facies infiltradas 100%= 6	Cuello corto 100%= 6 Macrocefalia 17%=1 Dolicocefalia 17%= 1 Escafocefalia 17%= 1

Con relación a las manifestaciones oftalmológicas la opacidad corneal lo presentaron el 100% (n=6), las manifestaciones musculo esqueléticas como la escoliosis, tórax pequeño, talla baja y rigidez articular el 100% (n=6), la giba en el 83% (n=5), disostosis múltiple en el 50% (n=3) y luxación congénita de cadera en 17% (n=1). Y Las manifestaciones auditivas, es decir la hipoacusia estuvo presente en el 17% (n=1). Ver Tabla 4.

TABLA4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS AUDITIVAS, OFTAMOLÓGICAS Y MUSCULOESQUELÉTICAS EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SINDROME DE HURLER.

Manifestaciones clínicas oftalmológicas	Manifestaciones clínicas musculo-esqueléticas	Manifestaciones clínicas auditivas
Opacidad corneal 100% = 6	Escoliosis 100% =6 Tórax pequeño 100% =6 Talla baja 100% =6 Rigidez articular 100% =6 Giba 83% =5 Luxación congénita de cadera 17% =1 Disostosis múltiple 50% =3	Hipoacusia 17% = 1

Las manifestaciones clínicas respiratorias, es decir infección de vías respiratorias de repetición, se encontró en el 83% (n=5), la apnea obstructiva correspondió al 50% (n=3) y el roncus en un 17% (n=1). A nivel cardiovascular la cardiomiopatía dilatada estuvo presente en el 17% (n=1) de los pacientes Ver tabla 5.

TABLA 5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS RESPIRATORIAS Y CARDIOVASCULARES EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SÍNDROME DE HURLER.

Manifestaciones clínicas respiratorias	Manifestaciones cardiovasculares
Infección de vías aéreas de repetición 83%= 5 Apnea obstructiva 50%=3 Roncus 50%=3	Cardiomiopatía dilatada 17%=1

A nivel neurológico la manifestación clínica presente fue retraso psicomotor en un 83% (n=5). A nivel gastrointestinal la hepatomegalia ocupó el 83% (n=5) y las manifestaciones clínicas de la pared abdominal como hernia umbilical y la hernia inguinal lo presentaron el 34% (n=2) de los pacientes. Ver Tabla 6.

TABLA 6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS, GASTROINTESTINALES Y DE PARED ABDOMINAL EN PACIENTES (2 MESES -2 AÑOS) CON SÍNDROME DE HURLER.

Manifestaciones clínicas neurológicas	Manifestaciones clínicas Gastrointestinales	Manifestaciones clínicas de pared abdominal
Retraso psicomotor 83%=5	Hepatomegalia 83%=5	Hernia umbilical 34%=2 Hernia inguinal 34%=2

DISCUSIÓN

El síndrome de Hurler (MPSI) es una enfermedad causada por la ausencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, existen manifestaciones clínicas en diferentes órganos y sistemas, progresando a falla multisistémica.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en el síndrome de Hurler de esta población de 2 meses a 2 años fueron: mancha mongólica amplia, roncus, hernia umbilical, infección de vías aéreas de repetición, hernia inguinal, opacidad corneal, facies infiltradas, cuello corto, tórax pequeño, giba, luxación congénita de cadera, retraso psicomotor, talla baja, escoliosis, escalocefalia, dolicocefalia, macrocefalia, apnea obstructiva, rigidez articular, hepatomegalia, hipoacusia, cardiomiopatía dilatada y disostosis múltiple, similar a lo reportado por Zhou et al. (2020) y Martins et al (2009) refiriendo que las manifestaciones clínicas se presentan en los 2 primeros años. Asimismo, las principales manifestaciones clínicas por aparatos y sistemas fueron osteoarticulares, oftalmológicas y de cabeza que se presentaron en el 100% de los pacientes, dentro de las oftalmológicas se reporta la opacidad corneal, al igual que el registro mundial de MPS I (2017) donde refiere que más del 80% de los pacientes tenían opacidad corneal, además, las investigaciones de McGrath, *et al.* (2021), refieren que fue el primer dato clínico detectado en el primer año de vida. Por otra parte, a nivel osteoarticular la escoliosis, cuello corto, tórax pequeño estuvieron presentes en todos los pacientes, semejante a Sakuru *et al* (2021) y Clarke (2017) indicando que se presentaron estas manifestaciones en los dos primeros años, adicionalmente, la facies infiltrada (frente amplia, labios gruesos, nariz ancha, macroglosia) encontrada en esta población se presentaron de 6-8 meses en un 100%, este estudio es parecido a la descrita por Gorlin *et al.* (2020) donde las primeras manifestaciones clínicas aparecen a los 3- 6 meses de vida. En relación al nivel respiratorio, la apnea obstructiva del sueño se presentó en cinco pacientes (83%) comparable a lo descrito por Jone et al (2016) demostrando que el 85% de los pacientes presentaban infección de vías respiratorias y apnea obstructiva.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de pacientes con síndrome de Hurler de 2 meses a 2 años fueron mancha mongólica amplia (83%), hernia umbilical (34%), roncus (17%), infección de vías respiratorias de repetición (83%), hernia inguinal (34%), cardiomiopatía dilatada (17%), facies infiltrada (100%), cuello corto (100%), tórax pequeño (100%), giba (83%), luxación congénita de cadera (17%), retraso psicomotor (83%), escoliosis (100%), opacidad corneal (100%), talla baja (100%), dolicocefalia (17%), escafocefalia (17%), apnea obstructiva (50%), macrocefalia (17%), hipoacusia (17%), hepatomegalia (83%), rigidez articular (100%) y disostosis múltiple (50%).

Las edades más frecuentes del inicio de las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler son 2 y 3 meses.

El diagnóstico precoz del síndrome de Hurler en menores de 2 años sigue siendo un reto para el pediatra. El conocimiento del inicio de las manifestaciones clínicas ayudará a sospechar esta patología y así iniciar un tratamiento oportuno, lo que mejoraría su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neufeld, E. F., Muenzer, J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver, C. R.; Beaudet, A. L.; Sly, W. S.; Valle, D. (eds.): *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. (8th ed.) New York: McGraw-Hill (pub.) 2001
2. Parini R, Deodato F, Rocco M, et, al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2017(12): 112- 20
3. Soni-Jaisw J, Jones S, Bruce I. Mucopolysaccharidosis I; Parental beliefs about the impact of disease on the quality of life of their children. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016; 11(96): 1-9
4. Suarez-Guerrero J, Gómez Higuera P, Arias Flórez J, Mucopolisacáridos: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev ChilPediatr* 2016;87(4):295-304
5. Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Brokowska J, Węgrzyn G. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int*. 2021;45(3):498-506.
6. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. [Updated 2020 Jul 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532261>
7. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Sep;3:24
8. Puckett, Y., Mallorga-Hernández, A., &Montaño, A. M. Epidemiology of mucopolysaccharidoses (MPS) in United States: challenges and opportunities. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2021; 16(1), 241.
9. Li P, Wood T, Thompson JN. Diversity of mutations and distribution of single nucleotide polymorphic alleles in the human α -L-iduronidase (IDUA) gene. *Genet Med*. 2002;4(6):420–6

10. Zhou, J., Lin, J., Leung, W. T., & Wang, L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*, 2020; 9(1): 1–9.
11. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacáridos Tipo I en Edad Pediátrica. Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-338-10. 2017.
12. Mendoza-Ruvalcaba SDC, Brambila-Tapia AJL, Juárez-Osuna JA, Da Silva-José TD, García-Ortiz JE Diagnóstico bioquímico de mucopolisacaridosis en un centro de referencia mexicano. *Gineta. Mol. Biol.* 2020; 43 (1): 1-5
13. Taylor JA, Gibson GJ, Brooks DA, Hopwood JJ. α -L-iduronidase in normal and mucopolysaccharidosis-type-I human skin fibroblasts. *Biochem J.* 1991 Feb;274(1):263–8
14. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris CP, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat.* 1995 Jan;6(4):288–302
15. Bertola F, Filocamo M, Casati G, Mort M, Rosano C, Tylki-Szymanska A, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. *Hum Mutat.* 2011 Jun;32(6):E2189–210
16. Schuchman EH, Desnick RJ. Mucopolysaccharidosis type I subtypes. Presence of immunologically cross-reactive material and in vitro enhancement of the residual alpha-L-iduronidase activities. *J Clin Invest.* 1988 Jan;81(1):98–105
17. Martínez Núñez et al. Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) aspectos multidisciplinarios y guías clínicas. *Rev. Parag. Reumatol.* 2017;3(S1):2-24

18. Ana Maria Martins, MD, PhD, Ana Paula Dualibi, MD, PhD, Denise Norato, Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *The Journal of Pediatrics*. 2009; 155 (4):32-46
19. Vitner, E. B., Platt, F. M., & Futerman, A. H. Common and uncommon pathogenic cascades in lysosomal storage diseases. *J. Biol. Chem.*, 2010; 285(27), 20423–20427.
20. Campos, D., & Monaga, M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab. Brain Dis.*, 2012; 27(2), 121–129.
21. Terman, A., Kurz, T., Gustafsson, B., & Brunk, U. T. Lysosomal labilization. *IUBMB life*, 2006; 58(9), 531–539.
22. Boya, P., & Kroemer, G. Lysosomal membrane permeabilization in cell death. *Oncogene*, 2008; 27(50), 6434–6451. Huang C-T, Chu S-Y, Lee Y-C. Optical Coherence Tomography of Chorioretinopathy Caused by Mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1535–7
23. Alvear C, Barbosa M, Grijalva. Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacáridos en Cartagena de indias, Colombia, revista de ciencias biomédicas. 2013 4(1): 152-158
24. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Feb; 10(2): 63. Published online 2020 Jan 24. doi: 10.3390/diagnostics10020063
25. Campos L ,Pérez V, Villavicencio A. Hallazgos oculares en niños con mucopolisacaridosis. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (5): 523-528
26. Peters ME, Arya S, Langer LO, Gilbert EF, Carlson R, Adkins W. Narrow trachea in mucopolysaccharidoses. *PediatrRadiol*. 1985;15(4):225–8
27. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, Metry D. Association of Dermal Melanocytosis With Lysosomal Storage Disease: Clinical Features and Hypotheses Regarding Pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2003 Jul;139(7):916–20

28. Baldo G, Giugliani R, Matte U. Gene delivery strategies for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(3):449–59
29. Tulebayeva A, Sharipova M and Boranbayeva R. Respiratory Dysfunction in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA, and VI *Diagnostics* 10(2): 63. doi: 10.3390/diagnostics10020063
30. Walker R, Bolani A, Braunlin E, New J *Inherit Metab Dis.* 2013; 36(2):211-9. doi: 10.1007/s10545-012-9563-1
31. Nicolas-Jilwan M. Imaging features of mucopolysaccharidoses in the head and neck. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2020; 134, 110022.
32. Hernández J. Compromiso respiratorio en mucopolisacáridos. *Neumol Pediatr* 2013; 8 (1): 27-33
33. Schumacher, R. G., Brzezinska, R., Schulze-Frenking, G., & Pitz, S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr. Radiol.*, 2008; 38(5), 543–550.
34. McGrath, O., Au, L., & Ashworth, J. Management of Corneal Clouding in Patients with Mucopolysaccharidosis. *Journal of clinical medicine*, 2021; 10(15), 3263.
35. Muñoz M, Bay L, Sánchez L, 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): 1029–1037
36. Scaravilli et al. Safety of anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses: A retrospective analysis of 54 patients. *Pediatric Anaesthesia*; 2018, 28(5):436-442
37. Moretto A et al. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics.* 2018, 44(Suppl 2):116-25 DOI: 10.1186/s13052-018-0554-1 PMID: 30442160 PMCID: PMC6238251
38. Giugliani R, Muschol N, Keenan H, et al. Improvement in time to treatment, but not time to diagnosis, in patients with mucopolysaccharidosis type I. *Arch Dis Child* 2020; 0: 1-6

39. Bay, L., Amartino, H., Antacle, New recommendations for the care of patients with mucopolysaccharidosis type I. Nuevas recomendaciones para el cuidado de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I. Arch. argent. pediatr, 2021; 119(2), e121–e128.
40. Martins AM, Dualibi P, MD, Norato D, Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr. 2009; 155(4 Suppl):S32-46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005
41. Pastores M, Beck M, Clarke J et, al. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. Genetics in Medicine 2003;(5): 286–29
42. Yeung A, Morton J. Cowan, et, al. Airway Management in Children with Mucopolysaccharidoses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(1):73-79
43. Clarke L, Atherton B. Burtoon B. Mucopolysaccharidosis type 1 Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management the Journal of Pediatrics 2017; 182: 363-370
44. Cruz-Anleu, I. D., Solís-Trujeque, M. V., & Peña-Hernández, B. S. Aspectos respiratorios y de fisioterapia pulmonar en el niño con mucopolisacaridosis. Respiratory aspects and pulmonary physiotherapy in the child with mucopolysaccharidosis. Bol Med Hosp Infant Mex, 2021; 78(4), 318–325.
45. Gabriekki O, Clarke L, Ficcadenti A, et, al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. Medical Genetics 2016: 17-19
46. Bruni S, Lavery C, Broomfield A. The diagnostic journey of patients with mucopolysaccharidosis I: A real-world survey of patient and physician experiences. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2016; (89): 67-73

47. Muñoz-Rojas, Sánchez L, Van Kuijck M, et, al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world *J InherMetab Dis* 2011; 34:1029–1037
48. Schmidt, M., Breyer, S., Löbel, U. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2016; (11): 93-99
49. Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion *European Journal of Pediatrics*.2019 (178): 593–603
50. Jones S, Wijburg F. Mucopolisacaridosis, oligosacaridosis y trastornos del ácido siálico. En: *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 6th ed., Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds), Springer, Berlin 2016. p.57
51. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Manifestaciones oculares y recomendaciones de manejo de los trastornos de almacenamiento lisosómico I: mucopolisacáridos. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1633-36
52. Boor, R., Miebach, E., Brühl, K., & Beck, M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics*, 2000; 31(3), 122–127.
53. Li Ou, Michael J. Przybilla and Chester B. Whitley, Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis. *OrphanetJournalofRareDiseases* 2017; 12 (125): 1-14
54. Gabrielli, O., Polonara, G., Regnicolo, L., Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am. J. Med. Genet., Part A*, 2004; 125^a (3), 224–231.
55. Holley, R. J., Deligny, A., Wei, W., Mucopolysaccharidosis type I, unique structure of accumulated heparan sulfate and increased N-sulfotransferase

- activity in mice lacking α -L-iduronidase. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286(43), 37515–37524.
56. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Resultado a largo plazo de los pacientes con síndrome de Hurler después del trasplante de células hematopoyéticas: un estudio multicéntrico internacional. *Blood* 2015; 125: 2164
57. Jameson E, Jones S, Remington T. Terapia de reemplazo de enzimas con laronidasa (Aldurazyme®) para tratar la mucopolisacáridos tipo I. *Base de datos Cochrane SystRev* 2019; 6
58. Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Resultados del tratamiento a largo plazo con laronidasa en pacientes con mucopolisacáridos tipo I. *J Pediatr* 2016; 178: 219
59. Conner T, Cook F, Fernandez V, An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019; 14 (48): 1-7
60. Ghosha A, Millerb P, Orchardb S. A Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10-year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab* 2016; 117(3): 373–377

**ANEXO 1. RECOLECCIÓN DE DATOS
LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON UN RANGO DE
EDAD (2 MESES -2 AÑOS) QUE PRESENTAN SÍNDROME DE HURLER EN EL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO LA RAZA**

Número consecutivo: _____

Edad: _____

Género: _____

Síndrome de Hurler _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.	Presente	Ausente	Edad de presentación
1.- Mancha mongólica amplia			
2.-Facies infiltradas.			
3.- macrocefalia			
4.- Giba			
5.- Retraso neurológico			
6.- Talla baja			
7.- Opacidad córnea			
8.- Infección de vías aéreas de repetición.			
9.- Otitismedia			
10.- Piel gruesa			
11.- Cabello grueso			
12.- Cuello corto			
13.- Hipertrofia amigdalina			
14.- Tórax ancho y pequeño			

15.- Hipertricosis			
16.- Sinofridia			
17.- Hepatomegalia			
18.- Pérdida de la audición.			
19.- Insuficiencia Mitral			
20.- Apnea obstructiva			
21.- Hernia Umbilical			
22.- Hernia inguinal			
23.-Epilepsia			
24.-Hipertensión intracraneal			
25.-Hidrocefalia			
26.-Esplenomegalia			
27.-Síndrome del túnel carpiano			
28.-Dificultad para la marcha			
29.-Limitación de movimientos			
30. Insuficiencia aortica			
31.-Escafocefalia			
32.- Hipertensión arterial sistémica			
33.-Prominencia frontal			

34.-Puente nasal ancho			
35.-Puente nasal deprimido			
36.-Fosas nasales anchas			
37.-Labios gruesos			
38.-Pabellón auricular engrosado			
39.-Sinofridia			
40.-Macroglosia			
41.-Hiperplasia gingival			
42.-Oligodoncia			
43.-Mal posición dental			
44.-Diastema			
45.-Glaucoma			
46.-Retinosis pigmentaria multifocal			
47.-Atrofia del nervio óptico			
48.-Discapacidad visual			
49.-Ceguera			
50.-Hipertrofia adenoidea			
51.-Laringomalacia			
52.-Traqueomalacia			

53.-Otitis media serosa			
54.-Otitis media crónica			
55.-Hipoacusia progresiva			
56.-Hipoacusia conductiva			
57.-Hipoacusia sensorial			
58.-Hipoacusia mixta			
59.-Sordera			
60.-Disnea			
61.-Miocardiopatía hipertrófica			
62.-Cifosis			
63.-Enfermedad pulmonar restrictiva			
64.-Hiperreactividad bronquial			
65.-Mano en garra			
66.-Dedos en gatillo			
67.-Genu valgo			
68.-Ronquido			
69.-Síndrome sino bronquial			
70.- Disostosis múltiple			