



# R E V I S T A M É D I C A PANACEA

UNIVERSIDAD NACIONAL SAN LUIS GONZAGA. ICA, PERÚ

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA "DANIEL ALCIDES CARRIÓN"

p-ISSN 2223-2893

e-ISSN 2225-6989

VOLUMEN 13 NÚMERO 1

PUBLICACION CUATRIMESTRAL

ENERO - ABRIL

2024

## CARTA AL EDITOR:

### Nuevos avances en el manejo de la mucopolisacaridosis: Medicina traslacional como estrategia innovadora

New advances in the management of mucopolysaccharidosis: Translational medicine as an innovative strategy

## AUTORES:

Juan Santiago Serna Trejos

Maria Camila Perea Serna

Christian Francisco Acosta Acosta

Stefanya Geraldine Bermúdez Moyano

REVISTAS.UNICA.EDU.PE

INDEXADA EN:



Publicación cuatrimestral destinada a la difusión del conocimiento y producción científica en el campo de la salud por medio de la publicación de artículos de investigación, artículos de revisión, reporte de casos y cartas al editor.



Este trabajo es licenciado bajo Licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - 4.0

# Nuevos avances en el manejo de la mucopolisacaridosis: Medicina traslacional como estrategia innovadora

## New advances in the management of mucopolysaccharidosis: Translational medicine as an innovative strategy

Serna-Trejos Juan Santiago<sup>1,a</sup>, Perea Serna Maria Camila<sup>2,b</sup>, Acosta-Acosta Christian Francisco<sup>3,c</sup>, Bermúdez-Moyano Stefanya Geraldine<sup>4,d</sup>.

- 1. Médico, Magíster en epidemiología, Universidad Libre, Cali - Colombia; Doctorando en salud Pública, Universidad de Cuauhtémoc, Aguascalientes- México; Clínica Imbanaco, Unidad de Cuidado Intensivo, Cali - Colombia.
  - 2. Clínica Nueva Rafael Uribe Uribe, Cali - Colombia
  - 3. Clínica Nuestra, Unidad de Urgencias, Cali - Colombia
  - 4. Médico, Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario del Valle, Cali- Colombia
- a. <https://orcid.org/0000-0002-3140-8995>  
 b. <https://orcid.org/0009-0006-6684-9690>  
 c. <https://orcid.org/0009-0004-7750-0449>  
 d. <https://orcid.org/0000-0002-2259-6517>

DOI: <https://doi.org/10.35563/rmp.v13i1.570>

Sr. Editor,

Las enfermedades por acumulación derivan de errores innatos del metabolismo, que contribuyen en algunas condiciones a enfermedades coloquialmente denominadas "enfermedades de depósito" o por almacenamiento lisosomal, estas entidades representan cerca de 1 caso por cada 5000 nacidos vivos. La mucopolisacaridosis (MPS) cobra gran relevancia dentro de este tipo de enfermedades de depósito, sus manifestaciones clínicas están dadas por alteraciones en la degradación de los glucosaminoglicanos a raíz de la deficiencia de enzimas como la hidrolasas ácidas lisosomales (1).

Existen cerca de 11 hidroxilasas, cuyos espectros clínicos y genéticos pueden desencadenarse a raíz del déficit de cada una de estas, generando síndromes conocidos como el síndrome de Hurler, síndrome de Scheie, Síndrome de hunter, síndrome de San Filippo, síndrome de Morquio, síndrome de Maroteaux, síndrome de Sly, síndrome de Natowicz, entre otros( Figura 1) (2).

MPS	Epónimo	Enzima	GAG en orina	Gen	Mutaciones reportadas <sup>a</sup>	Locus	Signos clínicos frecuentes	Mecanismo de herencia
I	Síndrome de Hurler (OMIM: # 607014)	Alfa-L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	IDUA	222	4p16.3	Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, opacidad corneal, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia	Autosómico recesivo
	Síndrome Hurler/Scheie (OMIM: # 607015)							
	Síndrome de Scheie (OMIM: # 607016)							
II	Síndrome de Hunter (OMIM: # 309900)	Iduronato-L-sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	IDS	542	Xq28	Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia	Ligado a X recesivo
III	Síndrome de Sanfilippo (A) (OMIM: # 252900)	N-sulfoglucosamina sulfhidrolasa	Heparán sulfato	SGSH	140	17q25.3	Retardo del neurodesarrollo, deterioro cognitivo progresivo, hiperactividad, espasticidad, disfunción motora	Autosómico Recesivo
	Síndrome de Sanfilippo (B) (OMIM: # 252920)							
	Síndrome de Sanfilippo (C) (OMIM: # 252930)							
	Síndrome de Sanfilippo (D) (OMIM: # 252940)							
		α-N-acetilglucosaminidasa		NAGLU	153	17q21.2		
		α-glucosamínido N-acetiltransferasa		HGSNAT	64	8p11.21		
		N-acetilglucosamina 6-sulfatasa		GNS	23	12q14.3		

IV	Síndrome de Morquio tipo A (OMIM: # 253000)	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán y condroitín sulfato	<i>GALNS</i>	309	16q24.3	Displasia Esquelética, disfunción motora, hiperflexibilidad articular, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo	Autosómico Recesivo
	Síndrome de Morquio tipo B (OMIM: # 253010)	$\beta$ -galactosidasa	Queratán sulfato	<i>GLB1</i>	186	3p22.3		
VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy (OMIM: # 253200)	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (denominada arilsulfatasa B)	Condroitín sulfato, dermatán sulfato	<i>ARSB</i>	167	5q14.1	Displasia Esquelética, disfunción motora, cifosis, defecto cardíaco, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo	Autosómico Recesivo
VII	Síndrome de Sly (OMIM: # 253220)	$\beta$ -glucuronidasa	Dermatán y heparán sulfato	<i>GUSB</i>	55	7q11.21	Hidrops fetal, hepatomegalia, displasia esquelética, opacidad corneal, retardo del desarrollo psicomotor	Autosómico Recesivo
IX	Síndrome de Natowicz (OMIM: # 601492)	Hialuronoglucosaminidasa I	Ácido hialurónico	<i>HYAL1</i>	3	3p21.31	Masas de tejido blando periarticular, cambios medio faciales, baja talla	Autosómico Recesivo
	Deficiencia de múltiples sulfatasas (OMIM: # 272200)	Factor I modificador de sulfatasa	Heparán, condroitín y dermatán sulfato	<i>SUMF1</i>	49	3p26.1	Fascies tosca, ictiosis, trastorno cognitivo, hipoacusia, hepatoesplenomegalia	Autosómico Recesivo

**Figura 1.** Datos generales de las principales entidades relacionadas con Mucopolisacaridosis

Tomado y adaptado de: Guerrero JLS. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo Introducción. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016;87(4):1–15. Available from: doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004

La acumulación de los glucosaminoglicanos puede tener múltiples presentaciones clínicas respecto al tejido donde estos se acumulen, pudiendo de esta manera generar síntomas y signos sistémicos, progresivos a nivel esquelético, hematológico, cardiopulmonar, oftálmico, neurológicos y auditivos. La generación o sustitución del déficit enzimático de forma exógena, se denomina "corrección cruzada" es en este punto donde las terapias modernas enfrescan la generación de terapia innovadoras que permitan tratar dicha afección. Tal es el caso del trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), terapia de reemplazo enzimático, terapia génica y otros tipos de terapias alternativas en estudio (3,4).

En el caso del trasplante de células madre hematopoyéticas, se realizó por primera vez en 1981 en el manejo de MPS, específicamente en el espectro de síndrome de Hurler, con manifestaciones clínicas como opacidad corneal y hepatoesplenomegalia con niveles elevados de dermatán y sulfato de heparina en orina. Posteriormente al trasplante se dio una resolución de su presentación clínica. Desde entonces se han realizado más de 200 TCMH en este espectro clínico, mejorando su esperanza de vida como también los resultados neurocognitivos, dado que los monocitos trasplantados proveen una mejor capacidad de penetrancia en el cruce de la barrera hematoencefálica. Por lo anterior, la TCMH promete beneficios relevantes en materia de neurodesarrollo en el síndrome de Hurler y Hunter. Otro estudio realizado por Klein et al., mostró que en otra MPS como el síndrome de San Filippo, el uso de TCMH no influye o no tuvo impacto en la neurodegeneración si no es realizada de manera temprana (5). La TCMH también puede ser vista como una manera de suplir otras terapias sustitutivas, Un estudio realizado por Said et al., mostro que en el caso especial de existencia de intolerancia inmune a terapia génica o de reemplazo enzimático, la TCMH puede generar o inducir tolerancia a estas (6).

Las terapias de reemplazo enzimático son el blanco de partida en el tratamiento de la MPS, pues buscan reemplazar la enzima faltante, mediante aplicaciones periódicas de las mismas. Estas terapias comenzaron a estudiarse desde 1997 pero su implementación global fue a partir de 2003 tras aprobarse por la FDA. Fármacos como: Aldurazyme®, Elaprased® (Elaprase®), IZCARGO®, Hunterase®, Hunterase® Vimizim®, Naglazyme® son algunos de los ejemplos empleados en la MPS. Es necesario mencionar que para que dichas enzimas tengan efecto, deben ser administrados a los tejidos afectados y considerar su vida media de circulación. Estos últimos dos apartados son relevantes en las terapias de reemplazo enzimático dado que condiciona dificultades en la terapéutica de las MPS por este medio, dado que dichas administraciones por sustitución suelen tardar en promedio 4 horas y deben ser administradas quincenales o semanales. Llama la atención el caso de la idursulfasa intratecal (Elaprased®), en el tratamiento del síndrome de Hunter, un estudio llevado a cabo por Muenzer et al., no mejoró la función cognitiva, pero si es administrado de forma intracerebroventricular muestra un aumento efectivo en el neurodesarrollo, por lo que su uso tras este último efecto se autorizó en Japón para el manejo de dicha patología. Sin embargo, es necesario considerar las complicaciones propias de la vía de administración (7).

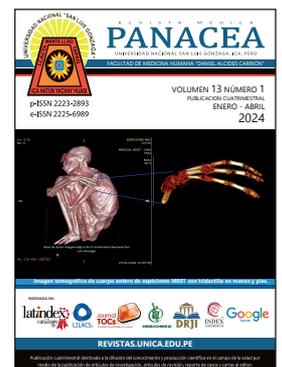
Otra terapia innovadora se relaciona con la terapia génica, desde la medicina traslacional promete reemplazar permanentemente las enzimas deficientes, mediante manipulación genética a través de la inserción de DNA genómico, DNA o RNA codificante. La principal limitante es la inserción de este material genético a través de un "vehículo" este vehículo suele ser generalmente un vector, más exactamente un "virus". Este virus es modificado terapéuticamente y son insertados en el tejido afectado (Sistema nervioso central (SNC), torrente sanguíneo, células diana, entre otros.) La gran mayoría de estos estudios se encuentran en FASE II. Uno de los ensayos clínicos más prometedores corresponden a un ensayo clínico en fase II mediante una terapéutica llamada RGX-111 fabricado por Regenexbo, el cual entrega una copia del gen de iduronidasa mediante un vector tipo adenovirus (AAV-9) aplicado directamente en el SNC, esta tecnología ya se ha administrado en 5 pacientes con éxitos sin registrar eventos adversos graves relacionado al medicamento, con respuesta en biomarcadores y en término de neurodesarrollo alentadores (8).

Otras terapias alternas como la terapia inflamatoria se han empleado con la premisa de dicha acumulación de los glucosaminoglicanos producen disfunción e inflamación, generando citoquinas proinflamatoria elevadas en circulación, lo que condiciona una sintomatología persistente sistémica por este efecto. El uso de adalimumab (inhibidor el TNF-alfa) ha mostrado mejoría en términos de dolor y función física (9). La reducción del sustrato es otra estrategia empleada que inhibe la síntesis de compuesto que no pueden ser metabolizados por el defecto enzimático, moléculas como la isoflavona reducen la producción de glucosaminoglicanos al igual que el uso de genisteína. Un estudio realizado por Piotrowska et al., mostró que pacientes con MPS que recibieron tratamiento con estas moléculas por 12 meses generaron disminución de los glucosaminoglicanos a nivel urinario y mostraron una mejoría cognitiva, sin embargo, se requiere de más estudios clínicos que repliquen dichos hallazgos (10).

Este gran espectro de trastornos relacionados a las mucopolisacaridosis conduce a condiciones crónicas debilitantes y progresivas con gran impacto en la calidad de vida de los implicados, una mayor comprensión de su fisiopatología ha conducido a la generación de múltiples estrategias innovadoras explicadas por la medicina traslacional. Si bien es cierto son prometedoras y han mostrado grandes resultados en el poco tiempo que se llevan implementando, se necesitan más estudios concluyentes que repliquen dichos resultados, como también se requieren más estudios en materia de afecciones osteomusculares, ya que la gran mayoría se centran en repercusiones del neurodesarrollo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chin SJ, Fuller M. Prevalence of lysosomal storage disorders in Australia from 2009 to 2020. *Lancet Reg Heal - West Pacific* [Internet]. 2022;19:1–2. Available from: doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100344
- Guerrero JLS. Mucopolisacaridosis : características clínicas , diagnóstico y de manejo Introducción. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(4):1–15. Available from: doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004
- Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: A success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2008;10(1):1–18. Available from: doi:10.1017/S1462399408000550
- Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019;25(7):e226–46. Available from: doi:10.1016/j.bbmt.2019.02.012
- Köhn AF, Grigull L, du Moulin M, Kabisch S, Ammer L, Rudolph C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A case description and comparison with a genotype-matched control group. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2020;23:1–2. Available from: doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100578
- Saif MA, Bigger BW, Brookes KE, Mercer J, Tylee KL, Church HJ, et al. Hematopoietic stem cell transplantation improves the high incidence of neutralizing allo-antibodies observed in Hurler's syndrome after pharmacological enzyme replacement therapy. *Haematologica* [Internet]. 2012;97(9):1320–8. Available from: doi:10.3324/haematol.2011.058644
- Muenzer J, Burton BK, Harmatz P, Gutiérrez-Solana LG, Ruiz-García M, Jones SA, et al. Intrathecal idursulfase-IT in patients with neuronopathic mucopolysaccharidosis II: Results from a phase 2/3 randomized study. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2022;137(1–2):127–39. Available from: doi:10.1016/j.ymgme.2022.07.017
- REGENXBIO Inc. RGX-111 Gene Therapy in Patients With MPS I - NCT05032027. *Clin Trials* [Internet]. 2023;1–13. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05032027
- Polgreen LE, Kunin-Batson A, Rudser K, Vehe RK, Utz JJ, Whitley CB, et al. Pilot study of the safety and effect of adalimumab on pain, physical function, and musculoskeletal disease in mucopolysaccharidosis types I and II. *Mol Genet Metab Reports* [Internet]. 2017;10:75–80. Available from: doi:10.1016/j.ymgmr.2017.01.002
- Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tylki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M, et al. Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr Ther Res - Clin Exp* [Internet]. 2008;69(2):166–79. Available from: doi:10.1016/j.curtheres.2008.04.002



### Correspondencia:

Nombre: Juan Santiago Serna Trejos  
 Dirección: Cra. 109 #22 -00, Cañasgordas, Cali, Valle del Cauca  
 Teléfono: +57 25240007  
 Correo electrónico: juansantiagosernatrejos@gmail.com

### Contribuciones de autoría:

Todos los autores han contribuido en la concepción, redacción de borrador- redacción del manuscrito final, revisión y aprobación del manuscrito.

### Conflicto de intereses:

no existen conflictos de intereses del autor o autores de orden económico, institucional, laboral o personal.

### Financiamiento:

Autofinanciado.

### Cómo citar

Serna-Trejos Juan Santiago, Perea Serna Maria Camila, Acosta-Acosta Christian Francisco, Bermúdez-Moyano Stefanya Geraldine. Nuevos avances en el manejo de la mucopolisacaridosis: Medicina traslacional como estrategia innovadora. *Rev méd panacea* 2024;13(1): 52-55.  
**DOI:** <https://doi.org/10.35563/rmp.v13i1.570>