Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO MUCOPOLISACARIDOSIS I

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

Orientaciones para el manejo clínico de la Mucopolisacaridosis I
Santiago, Minsal
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.
ISBN .....
Fecha 1ª edición y publicación: 2016

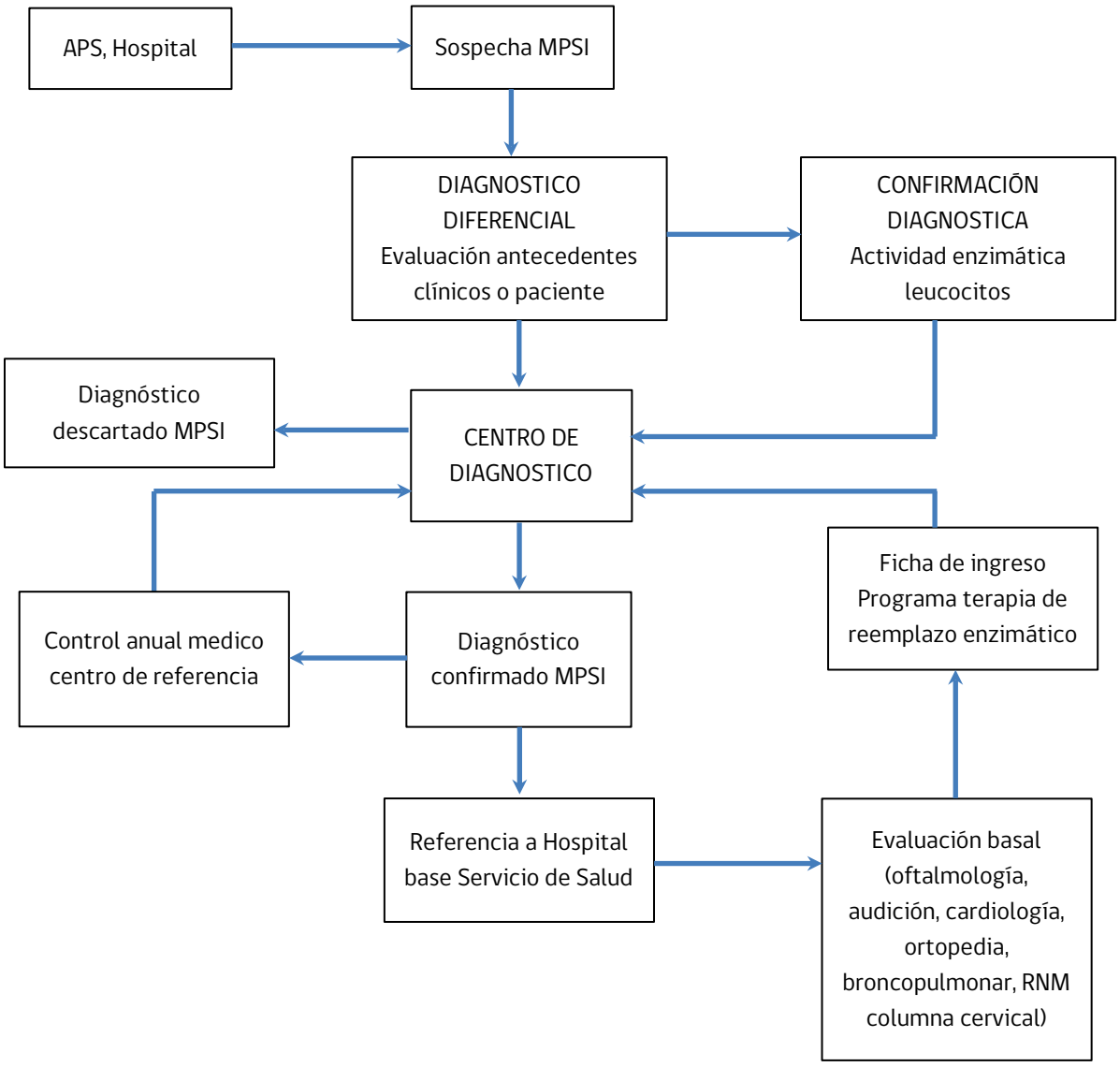
ABREVIATURAS

EMA	Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glucosaminoglucanos
MPS	Mucopolisacaridosis
TMO	Trasplante de medula ósea
TRE	Terapia de reemplazo enzimático
GAG	Glucosaminoglucanos
LCR	Líquido céfalorraquideo

ÍNDICE

ALGORITMO DE MANEJO MPS I 5
1. INTRODUCCIÓN 6
2. OBJETIVOS 8
2.1. Objetivo General 8
2.2. Objetivos Específicos 8
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN 8
4. DIAGNÓSTICO 8
4.1. Sospecha Clínica 8
5.2. Confirmación Diagnóstica 13
6. TRATAMIENTO 14
6.1. Tratamiento farmacológico 14
6.2. Trasplante de Médula Ósea 17
6.2.1. Consejería genética 19
7. SEGUIMIENTO 20
8. METODOLOGÍA 21
8.1. Búsqueda de evidencia 21
8.2. Descripción 22
9. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 23
9.1. Búsqueda de evidencia 23
9.2. Grupo Revisor 24
9.1. Declaración de Conflictos de Interés 24
BIBLIOGRAFÍA 25

ALGORITMO DE MANEJO MPS I



1. INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS tipo I), es una enfermedad del grupo de los errores innatos del metabolismo lisosomal, de carácter autosómica recesiva de carácter crónico, progresiva con afección multisistémica, lo que origina un deterioro clínico e incapacidad física y mental. Es causada por una acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglucanos, dermatán y heparán sulfato, debido a la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa. Este depósito lisisomal se produce en una amplia variedad de órganos, lo que conlleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal, con presentación clínica variable (1,2).

La incidencia estimada de la MPS I es de 1 por 100.000 nacidos vivos. Se considera que aproximadamente entre el 50 y el 80% de los pacientes cursan con la forma grave de la enfermedad (1).

Esta enfermedad fue descrita por primera vez en el año 1919. Se reconoce una correlación limitada entre el genotipo y el fenotipo de la MPS tipo I. Registros internacionales reconocen más de 100 mutaciones identificadas.

Hoy se reconoce un continuo de presentaciones dentro de un espectro, con variabilidad clínica considerable de acuerdo a la edad y tasa de progresión.

Se ha podido identificar que la heterogeneidad clínica en esta enfermedad, está dada principalmente a la proporción de sustrato acumulado en un periodo de tiempo determinado en los distintos órganos blancos. Las formas leves o moderadas de la enfermedad pueden ocurrir por la combinación de un alelo con mutación severa y un alelo que codifica para una enzima con actividad residual. Por lo general, cualquier mutación severa de los alelos da por resultado una forma grave de MPS tipo I. Debido a la gran variedad de fenotipos observados en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, algunos autores evitan la clasificación de acuerdo a la gravedad de presentación.

- Síndrome de Hurler (grave)
- Síndrome de Hurler-Scheie (moderado)
- Síndrome de Scheie (leve)

El deposito progresivo del glucosaminoglucanos, dentro de la íntima de las arterias coronarias y en la vía aérea, conlleva a insuficiencia cardiaca y respiratoria, dando como resultado el fallecimiento de los pacientes dentro de la primera década de la vida.

En la actualidad, la intervención temprana y el manejo por un grupo multidisciplinario de profesionales permiten optimizar la atención médica de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, permitiendo de esta manera un diagnóstico y tratamiento oportuno, idealmente antes del inicio de daño irreversible, en busca de una mejor calidad de vida y mayor sobrevida para estos pacientes.

Los avances en el cuidado sintomático y la disponibilidad de tratamiento específico para los pacientes con MPS I con Terapia de Reemplazo Enzimático, exige el establecer documentos que permitan realizar detección precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, con el fin de mejorar la calidad de la atención médica y calidad de vida de estos pacientes, optimizando recursos.

El screening neonatal para la mucopolisacaridosis tipo I no ha demostrado ser una práctica clínica necesaria, debido principalmente a su baja incidencia y la pobre predicción del fenotipo final. Actualmente, no se recomienda la realización de tamizaje en los recién nacidos por su escaso beneficio.

El tamizaje sólo está indicado en la población de riesgo, es decir individuos sin manifestaciones clínicas que es hermano de paciente con MPS I confirmada. En caso de manifestaciones clínicas mínimas, se debe valorar la derivación a centro especialista para el diagnóstico (3,4).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la mucopolisacaridosis I

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico oportuno de la mucopolisacaridosis I.
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la mucopolisacaridosis I.
3. Entregar orientaciones para el seguimiento de la mucopolisacaridosis I.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

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

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Sospecha Clínica

No existen estudios publicados que hayan evaluado algún signo o síntoma en forma aislada, o en conjunto, como prueba diagnóstica para MPS I.

Para el diagnóstico presuntivo de MPS I, se debe buscar intencionadamente manifestaciones clínicas sugerentes en los niños con antecedente de hermano con

diagnóstico de certeza de MPS I o con hermano fallecido con diagnóstico de sospecha. (3,4)

En niños, en los cuales se sospeche el diagnóstico de MPS I, se recomienda buscar en la historia clínica antecedente de hermano con diagnóstico de certeza de MPS I, endogamia, consanguinidad, antecedente de infecciones óticas recurrentes o tracto respiratorio.

Diferentes estudios observacionales han demostrado las siguientes manifestaciones clínicas en pacientes con MPS.

Bucodentales (1)

- Hipertrofia gingival
- Oligodoncia
- Malposición dental
- Diastema

Oídos y vía aérea

- Rinorrea
- Sialorrea
- Hipertrofia adenoamigdalina
- Rinitis crónica
- Sinusitis crónica
- Otitis media serosa

- Otitis media crónica
- Hipoacusia progresiva conductiva, sensorial o mixta

Cardiovasculares(1)(2)(5)

- Soplos
- Disnea
- Dolor precordial
- Segundo ruido reforzado
- Miocardiopatía hipertrófica
- Valvulopatías
- Hipertensión arterial sistémica
- Enfermedad coronaria

Sistema Nervioso central y periférico(1)(2)(5)(6)

- Retraso en el desarrollo psicomotor
- Hipertensión endocraneana
- Hidrocefalia
- Compresión radicular con manifestaciones sensitivas, motoras o ambas
- Síndrome del túnel del carpo

Oculares(1)(2)(5)(7)

- Disminución de la agudeza visual
- Papiledema
- Glaucoma
- Atrofia del nervio óptico
- Degeneración pigmentaria de la retina
- Opacidad corneal
- Ceguera

Musculo esqueléticas(1)(2)(5)(8)(9)

- Cuello corto
- Geno valgo
- Contracturas articulares
- Limitación de los arcos de movilidad hombros y rodilla
- Mano en garra
- Tórax corto y ancho
- Disostosis múltiple
- Xifosis dorsolumbar (T11, T12, L1, L2)
- Escoliosis
- Displasia acetabular de cabeza humeral y femoral

- Estatura normal o talla baja desproporcionada

Dermatológicas(1)

- Piel gruesa
- Hipertricosis
- Cabello grueso
- Mancha mongólica extensa

Gastrointestinales y de pared abdominal(1,2)

- Hepatoesplenomegalia
- Diarrea crónica
- Hernia inguinal/umbilical

Respiratorias(10)(2)

- Ronquido y respiración ruidosa
- Enfermedad pulmonar obstructiva
- Síndrome sinubronquial
- Hiperactividad bronquial
- Apnea del sueño

Hasta la fecha, no existen publicaciones que evalúen la utilidad de los estudios de laboratorios o imageniológicos por si solos o en conjunto en el diagnóstico de la MPS I. Por lo mismo, se recomienda que el clínico los solicite de acuerdo al cuadro clínico y evolución de su paciente de forma individual. Es muy importante reconocer patrones de síntomas y no solicitar estudios específicos ante la presencia de un síntoma o signo aislado.

Hay que recordar que los pacientes con MPS I, debido al gran abanico de manifestaciones clínicas, cuentan con un mayor grado de complejidad, por lo que su estudio inicial depende de las manifestaciones clínicas y comorbilidad al momento de la sospecha.

4.2. Confirmación Diagnóstica

La determinación de glucosaminoglucanos (GAG) en orina (heparán y dermatán sulfato) es una prueba útil para el diagnóstico de la MPS I, pero puede presentar resultados falsos negativos, especialmente si la orina está diluida (1). Es el método de elección para comenzar el estudio antes de avanzar en estudios enzimáticos, ya que permite el diagnóstico diferencial con otras Mucopolisacaridosis y refuerza la necesidad de estudios confirmatorios cuando esta positivo.

La confirmación diagnóstica de la mucopolisacaridosis tipo I se basa en la actividad deficiente o ausente de la enzima alfa-L-iduronidasa cuantificada en (1).

- Fibroblastos
- Leucocitos en suero

La actividad enzimática < de 10% del valor promedio de referencia, es compatible con el diagnóstico de certeza de MPS I (2) .

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) (1). 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. Junto con la medición de la alfa-L-iduronidasa, se recomienda medir la actividad de otras enzimas lisosomales en la misma muestra. Esto se recomienda para evaluar la adecuada preservación del material analizado (2). La situación expuesta requiere que el estudio sea realizado por Centros de referencia Nacional.

Para la confirmación del diagnóstico en un paciente con MPS I no es necesario realizar rutinariamente análisis molecular (3).

En Chile se pueden realizar tanto las determinaciones de mucopolisacaridos en orina (test cualitativo, cuantificación y cromatografía), actividad enzimática en papel filtro y leucocitos.

6. TRATAMIENTO

El tratamiento de los síntomas de la MPSI corresponde al cuidado de cada complicación, por lo que debe incluir una multiplicidad de especialistas.

6.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I busca corregir la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Hoy en día está disponible la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que consiste en la administración de Iduronidasa humana recombinante. Actualmente está disponible Laronidasa, medicamento que está aprobado tanto por la FDA como por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA) (2003) (2)(11).

Una vez confirmado el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I, el tratamiento de

elección para la enfermedad es la terapia de remplazo enzimático (11)(2).

La Iduronidasa se administra de la siguiente manera: Vía intravenosa, una vez por semana. La dosis recomendada es de 0,58 mg/kg, por lo tanto la infusión inicial depende del peso del paciente. Hay que considerar, tanto el médico tratante como los familiares del paciente, que se trata de un tratamiento a largo plazo. Se recomienda que los familiares del paciente firmen un consentimiento informado para el inicio de la TRE (11)(2).

En un estudio, el seguimiento a la semana 52 de tratamiento ha evidenciado una disminución y mejoría sostenida de los siguientes parámetros clínicos y de laboratorio: (11-13)

- Excreción de GAG urinarios
- Viceromegalia

Por otro lado, en pacientes en tratamiento con TRE, las alteraciones oftalmológicas permanecen relativamente estables, sin embargo, se ha visto que el tratamiento no previene la progresión de los cambios a nivel de la córnea o del disco óptico, relacionados directamente con la pérdida de la agudeza visual. Por lo tanto, es importante que tanto el especialista como los familiares consideren que las alteraciones oftalmológicas son de carácter irreversible y que no se puede prevenir la progresiva disminución de la agudeza visual (7). Se requieren estudios post aprobación a largo plazo para demostrar con un mejor nivel de evidencia si estas u otras manifestaciones clínicas podrían responder al uso de la TRE.

Se ha demostrado que la Larodinasa, medicamento utilizado para la TRE, no atraviesa la barrera hematoencefálica en la dosis recomendada, por lo tanto no se debe esperar un beneficio neurocognitvo. Sin embargo, en un estudio publicado, donde participan 20 pacientes menores de 5 años de edad en tratamiento con TRE, la evaluación posterior a 1 año del inicio del tratamiento reportó una ganancia en el desarrollo neurocognitivo en

aquellos pacientes que iniciaron la TRE antes de los 2 años de edad; sin embargo se necesitan estudios con seguimiento a largo plazo para evaluar de mejor manera si este beneficio es sostenido (11).

Debido a que no existe suficiente evidencia en relación a la mejoría o efecto en el desarrollo neurocognitivo a largo plazo que tiene la TRE en niños con MPS tipo I, la indicación de inicio de tratamiento deber ser evaluada de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad a nivel neurocognitivo y las comorbilidades existentes. Actualmente, se recomienda considerar la indicación de TRE en los siguientes casos (14):

- niños con MPS I sin enfermedad neurológica.
- niños con MPS I con comorbilidad quirúrgica o médica que no comprometa una respuesta adecuada al tratamiento.
- niños con MPS I (Hurler Scheie) si se consideran candidatos de trasplante de médula ósea (menores de 2 años).

Se ha observado en pacientes con MPS I, en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático después de 1 año de tratamiento han presentado una mejoría significativa en la función osteoarticular, en especial se ha demostrado una mejoría en la movilidad de los hombros, lo que representa un cambio en la función física y que se asocia directamente con una mejoría en la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana. Se vio que la articulaciones con mayor grado de afectación tendieron a presentar una mejoría significativa en relación a la movilidad, al igual que en algunos pacientes no se presentaron contracturas progresivas, tal como hubiera sido esperable sin TRE. Se requiere estudios a largo plazo y con mejores diseños experimentales para demostrar estas observaciones.

Se han descrito algunas reacciones adversas asociadas al tratamiento con la administración intravenosa de Larodinasa, tales como (15):

- Aumento de la presión arterial sistémica

- Aumento de la frecuencia cardiaca
- Disminución de la saturación de oxigeno
- Dificultad respiratoria
- Anafilaxia

6.2. Trasplante de Médula Ósea

A partir del año 1980, el trasplante de médula ósea (TMO) se ha utilizado como tratamiento de enfermedades por deposito lisosomal. Busca el remplazo de los macrófagos defectuosos del paciente por macrófagos normales derivados de la medula del donador, por lo que este tratamiento se considera un método de remplazo a largo plazo y es un tratamiento planteable en la MPS I (16).

Se ha demostrado la efectividad del TMO en la remoción de componentes metabólicos y celulares que corrigen la deficiencia enzimática en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I. Se ha descrito en pacientes trasplantados con células hematopoyéticas la reducción acelerada del sustrato GAG en (17)(1):

- Hígado
- Amígdalas
- Conjuntiva
- LCR
- Orina

Esta reducción acelerada del sustrato GAG se traduce en la mejoría clínica de(17)(16)(1):

- Síntomas de obstrucción respiratoria
- Hepatoesplenomegalia
- Opacidad corneal

Mientras, en otros órganos, la mejoría en las manifestaciones de la enfermadas es a largo plazo, entre las cuales destaca la insuficiencia cardiaca y las valvulopatías.

Sin embargo, se ha demostrado que existen algunos órganos los cuales presentan una baja penetración de la alfa-L-iduronidasa luego del trasplante, específicamente en la mejoría de la Disostosis múltiple y en la afectación corneal diferente de la opacidad corneal.

Los criterios por consenso para la elegibilidad del TMO en los pacientes con MPS I menores de 2 años de vida son(16)(1):

- escalas de desarrollo
- evaluación de coeficiente de desarrollo/coeficiente intelectual
- función de sistema nervioso central (incluyendo nervios periféricos)
- evaluación neuroradiológica
- estudios genéticos y metabólicos

En los pacientes con MPS tipo I incluidos en un programa de TMO, se debe investigar (16,17), (1)

- si existe un donador relacionado; en caso contrario iniciar con la búsqueda de donador, para evitar daño cerebral irreversible.
- en los casos con fenotipo grave, el criterio de elegibilidad para TMO es de acuerdo a la relación de coeficiente intelectual/coeficiente de desarrollo: igual o > a 70.

- consistentemente con este criterio de elegibilidad, la Academia Americana de Pediatría reporta, que se han observado mejores resultados clínicos en relación al coeficiente de desarrollo > de 70 y edad < a 2 años al momento del trasplante.

- Peters agrega la realización en forma inmediata, antes de los 18 meses, considerando una función intelectual conservada.

El tratamiento con TRE se plantea que podría jugar un rol importante en el manejo pretrasplante, buscando disminuir la gravedad de las complicaciones relacionadas con la enfermedad en el periodo de peritrasplante.

6.2.1. Consejería genética

Los padres de un paciente con diagnostico confirmado de MPS tipo I se consideran con riesgo de recurrencia de otro caso (25%), por lo que se debe ofrecer consejo genético y diagnóstico prenatal en caso de disponer del recurso (3).

Cada uno de los padres son portadores obligados (heterocigotos), de una de las dos mutaciones que causan la enfermedad. Las dos mutaciones en un paciente pueden ser distintas o idénticas, especialmente si ambos padres tienen relación consanguínea entre ellos. Los portadores no presentan manifestaciones clínicas.

Como cada padre es portador obligado (heterocigoto) de la enfermedad, el riesgo de recurrencia de la misma es de un 25 % en cada futuro embarazo.

Mientras, los hermanos sanos de un paciente confirmado, tiene una probabilidad de un 50% de ser portadores de esta enfermedad.

Por lo tanto se recomienda la derivación oportuna a un centro especializado en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MPS I y sus familiares ante:

- Antecedentes de un hijo con MPS.

- Sospecha clínica.

- Confirmación diagnóstica.

El diagnóstico prenatal de MPS I en las parejas de riesgo, es decir con el antecedente de un hijo con diagnóstico confirmado de MPS I), se realiza mediante la medición enzimática de alfa-L-iduronidasa en:

- Cultivo de células amnióticas obtenido mediante amniocentesis.
- Biopsia de vellosidades coriales.
- Cultivo de muestra sanguínea del cordón umbilical (mayor utilidad a la semana 18 de gestación).

Sin embargo, se puede ofrecer una mayor certeza diagnóstica cuando en la familia ya se ha identificado las mutaciones causantes de la enfermedad y éstas son buscadas dirigidamente en los futuros embarazos. (1-3).

7. SEGUIMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico definitivo de MPS tipo I, se recomienda que el paciente mantenga un control por un grupo multidisciplinario, para ver la evolución clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico.

En el grupo de profesionales multidisciplinarios deberían, al menos, estar presentes las siguientes especialidades (1,2) (11):

- Neurología
- Neuropsicología
- Oftalmología
- Otorrinolaringología
- Cardiología
- Broncopulmonar

- Gastroenterología
- Traumatología y Fisiatría
- Pediatría
- Anestesiología

Las diferentes guías internacionales recomiendan un estrecho seguimiento (cada 3 - 6 meses) dependiendo de la especialidad. Se recomienda individualizar cada caso, dependiendo de la evolución clínica del paciente, por lo que los estudios de imágenes y de laboratorio solicitados por cada especialista deberían depender de la evolución de la enfermedad y de la disposición del recurso en cada institución.

Se considera su uso en todo paciente con diagnóstico confirmado de MPSI. Criterios de exclusión o de suspensión de tratamiento serán:

- Paciente con cuadro neurológico severo (discapacidad intelectual severa, imposibilidad de deambulación).
- Ocurrencia de efectos adversos moderados o graves de reemplazo enzimático.

8. METODOLOGÍA

8.1. Búsqueda de evidencia

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

- TRIPDATABASE
- CENETEC
- National Guidelines Clearinghouse

- INAHTA
- ORPHANET

Términos de búsqueda: mucopolysaccharidosis type I, mucopolisacaridosis tipo 1, enzyme replacement therapy, laronidase.

Periodo de búsqueda: Enero 2006 – marzo 2015

Idiomas: Inglés y español

8.2. Descripción

Se identificaron 2 guías de práctica clínica que sirvieron como base para elaborar este documento que daban respuesta al alcance establecido en esta orientación:

1. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *de Ru et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:55*
2. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento dela Mucopoliscaridosis I en edad pediátrica, *México, Secretaria de Salud 2009.*

Se seleccionaron los artículos referenciados en estas guías para elaborar las síntesis de evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

9. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

9.1. Búsqueda de evidencia

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

9.2. Grupo Revisor

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

9.3. Declaración de Conflictos de Interés

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. N Engl J Med. 2004 May 6;350(19):1932-4.

2. Martins AM, Norato D,, Takata ET. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. J Pediatr. 2009;155((S2)):32-45.

3. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. Arch Argent Pediatr. 2008;106:361-8.

4. McCabe LL, McCabe ERB. Newborn screening as a model for population screening. Mol Genet Metab. 2002 Apr;75(4):299-307.

5. Soliman OII, Timmermans RGM, Nemes A, Vletter WB, Wilson JHP, Cate FJ ten, et al. Cardiac abnormalities in adults with the attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. J Inherit Metab Dis. 2007 Oct;30(5):750-7.

6. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. Neuroradiology. 2004 Aug;46(8):666-72.

7. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, Arash L, Schulze-Frenking G, Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. Arch Ophthalmol. 2007 Oct;125(10):1353-6.

8. Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler syndrome. J Pediatr Orthop. 2008 Mar;28(2):163-8.

9. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. J Pediatr Orthop. 2004 Feb;24(1):97-101.

10. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2006 Apr;24(2):196-202.

11. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. Expert Opin Pharmacother. 2005 Mar;6(3):489-506.

12. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001 Jan 18;344(3):182-8.

13. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007 Feb;90(2):171-80.

14. Wraith JE, Beck M, Lane R, van der Ploeg A, Shapiro E, Xue Y, et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). Pediatrics. 2007 Jul;120(1):e37-46.

15. Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-338-10. Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I en Edad Pediátrica. 2010.

16. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. Bone Marrow Transplant. 2003 Jun;31(12):1105-17.

17. Peters C, Steward CG, National Marrow Donor Program, International Bone Marrow Transplant Registry, Working Party on Inborn Errors, European Bone Marrow Transplant Group. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic diseases: an overview of outcomes and practice guidelines. Bone Marrow Transplant. 2003 Feb;31(4):229-39.