

# Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II)

## *Idursulfase desensitization in a child with Hunter syndrome (mucopolysaccharidosis II)*

Dra. Lucrecia L. Bustamante<sup>a</sup>, Dr. Luciano Garavaglia<sup>a</sup>, Dr. Esteban I. Garramone<sup>a</sup>, Dr. Hernán Amartino<sup>b</sup> y Dr. Claudio A. S. Parisi<sup>a,b,c</sup>

### RESUMEN

La terapia de reemplazo enzimático disminuye la morbilidad y mejora la calidad de vida de los pacientes con mucopolisacaridosis II. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad inmediata a este fármaco. La desensibilización es un tratamiento que induce la tolerancia temporaria a una droga y permite al paciente alérgico recibir la medicación.

Se presenta el caso de un niño de 7 años con diagnóstico de síndrome de Hunter que, luego de 4 años de tratamiento con idursulfase, tuvo dos episodios de anafilaxia durante la infusión del fármaco. Se detectó inmunoglobulina E específica mediante pruebas cutáneas, y fue positiva la intradermorreacción con dilución 1/10 (0,2 mg/ml). Se realizó un protocolo de desensibilización de 12 pasos, sin presentar eventos adversos. La evaluación alérgica y la posibilidad de desensibilización constituyeron herramientas útiles en el manejo de nuestro paciente.

**Palabras clave:** niño, hipersensibilidad inmediata, terapia de reemplazo enzimático, errores innatos del metabolismo, tratamiento.

### ABSTRACT

Enzyme replacement therapy with idursulfase decreases morbidity and improves quality of life of patients with mucopolysaccharidosis II. Immediate hypersensitivity reactions to this drug have been described. Desensitization is a treatment that induces temporary tolerance to a culprit drug, allowing the allergic patient to receive the medication.

We present the case of a 7-year-old patient diagnosed with Hunter syndrome who presented, after 4 years of treatment, two episodes of anaphylaxis during the infusion of idursulfase.

Detection of specific immunoglobulin E was carried out using skin tests, with intradermal reaction at a 1/10 dilution (0.2 mg/ml) being positive. A 12-step desensitization protocol was performed without presenting adverse events.

The allergological evaluation and the possibility of desensitization were useful tools in the management of our patient.

**Key words:** child, immediate hypersensitivity, enzyme replacement therapy, metabolism inborn errors, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e41>

**Cómo citar:** Bustamante LL, Garavaglia L, Garramone EI, Amartino H, Parisi CAS. Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II). *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e41-e44.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades metabólicas congénitas se producen como resultado de la ausencia o anomalía de una enzima o su cofactor, lo que genera la acumulación o deficiencia de su metabolito.<sup>1</sup> Se encuentran dentro de este grupo las enfermedades de almacenamiento lisosomal (EAL).<sup>2</sup>

La mucopolisacaridosis tipo II (MPSII) o síndrome de Hunter es una EAL de herencia genética ligada al X, provocada por la deficiencia de la enzima iduronato 2-sulfatasa (IDS), que genera la acumulación de glicosaminoglicanos en diversos tejidos.<sup>3</sup> Esta acumulación produce, en forma crónica y progresiva, deformidades del esqueleto, alteraciones neurológicas, obstrucción de la vía aérea y cardiomiopatía, entre otros problemas clínicos. La incidencia es de 0,3-0,71 por 100 000 nacimientos vivos.<sup>4</sup>

La presentación clínica es muy heterogénea, pero existen dos fenotipos distinguibles de MPSII de acuerdo con la presencia o no de declinación cognitiva. En la forma neuronopática, previamente llamada grave, los síntomas son evidentes antes de los 4 años de edad e incluyen la pérdida progresiva e inexorable de pautas madurativas que llevan a discapacidad mental grave, con expectativa de vida muy reducida.

- Sección Alergia Adultos, Servicio de Clínica Médica, Consultorio de Alergia a Fármacos, Hospital Italiano de Buenos Aires.
- Clínica de Mucopolisacaridosis y Enfermedades Neurometabólicas, Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral.
- Sección Alergia Pediátrica, Servicio de Clínica Pediátrica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

### Correspondencia:

Dr. Claudio A. Parisi: [claudioparisi@gmail.com](mailto:claudioparisi@gmail.com)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

Recibido: 26-5-2020

Aceptado: 13-8-2020

En la forma no neuronopática o atenuada, los síntomas pueden ser variados, pero no hay declinación cognitiva: los pacientes pueden llegar a adultos con intelecto normal.

En los últimos años, se comenzó a tratar a los pacientes con EAL con terapias de reemplazo enzimático (TRE). Para la MPSII, el único tratamiento de este tipo es la idursulfasa endovenosa, una forma purificada y recombinante de la IDS, la cual, aunque no es curativa, ha demostrado efectividad en diferentes estudios clínicos para retrasar la evolución de los síntomas.<sup>5,6</sup> A pesar de ser considerados fármacos seguros, los efectos adversos más frecuentes son las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).<sup>7,8</sup> Dentro de este grupo de reacciones, se han descrito las de hipersensibilidad inmediata o mediadas por inmunoglobulina E (IgE).<sup>3</sup>

La desensibilización es una técnica que induce la tolerancia temporaria a una droga y permite que el paciente alérgico a un fármaco lo reciba para tratar la enfermedad en ausencia de alternativas terapéuticas eficaces.<sup>9</sup> Ante la necesidad del paciente con MPSII de realizar el tratamiento de por vida y en ausencia de otras terapias, este procedimiento surge como una alternativa importante para el manejo de los pacientes con reacciones alérgicas mediadas por IgE.

Existen escasos reportes de desensibilización con idursulfase. Se presenta el caso de un niño con MPSII al cual se le realizó dicho procedimiento.

### Descripción del caso clínico

Paciente de sexo masculino de 7 años de edad, segundo hijo de padres no consanguíneos, en el que se llegó al diagnóstico de síndrome de MPSII a los 3,5 años por presentar manos en garra y hernia umbilical. El diagnóstico se confirmó por dosaje enzimático de IDS en leucocitos de 28,61 nmol/1/h (57,36-149,47 umol/1/h); luego se confirmó molecularmente: mutación c.998C>T en el exón 7 del gen iduronidasa alfa L (*IDUA*).

Poco después del diagnóstico, a los 4 años de edad, comenzó con tratamiento con TRE (idursulfase) y requirió una dosis semanal endovenosa de 0,5 mg/kg en infusión de 3 horas, primero en el centro de salud de su ciudad de origen y luego en infusión controlada en su hogar. Como otros antecedentes personales, el paciente presentó diagnóstico de asma moderado en tratamiento con 250 mcg/día de fluticasona y 5 mg/día de montelukast.

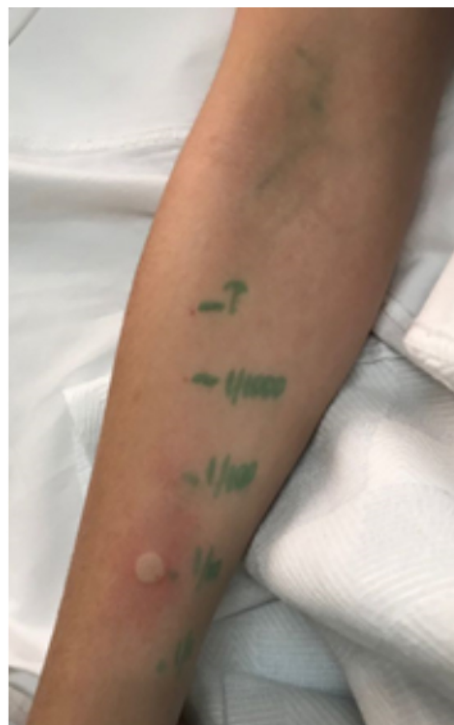
Luego de 3 años de tratamiento en su hogar y sin cuadros infecciosos concomitantes,

presentó, al finalizar la infusión, un episodio compatible con anafilaxia que se manifestó con tos, broncoespasmo, desaturación de oxígeno (el 92 %), urticaria generalizada, angioedema en los párpados y los labios. Concurrieron a un centro médico y lo medicaron con broncodilatadores y antihistamínicos, con buena respuesta.

Al mes del episodio, se decidió administrar idursulfasa mediante infusión lenta (5 horas) con medicación preventiva una hora antes de la infusión (1 mg/kg de meprednisona y 1,25 mg/kg de difenhidramina). A los 30 minutos, padeció un nuevo episodio de anafilaxia con broncoespasmo, tos, urticaria, taquicardia (130 latidos por minuto), por lo que se suspendió inmediatamente la infusión y se administró 0,01 mg/kg de adrenalina (intramuscular en músculo vasto lateral), que resolvió el cuadro clínico.

Fue derivado, entonces, a nuestro Hospital, donde se realizó la evaluación alergológica. Ante la sospecha de reacción de hipersensibilidad inmediata, se realizaron pruebas cutáneas de detección de IgE específica en ambiente controlado hospitalario, comenzando con la

FIGURA 1. Reacción positiva con la concentración 1/10. Habón de 8 mm de diámetro con eritema periférico y prurito



prueba epicutánea de lectura inmediata (PCLI) con idursulfase dilución de 2 mg/ml, control positivo de histamina y control negativo de solución salina glicerinada. La lectura a los 20 minutos fue negativa.

Se inició luego la prueba de intradermorreacción, comenzando con la dilución 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1 (0,002, 0,02, 0,2 y 2 mg/ml, respectivamente).<sup>10</sup> La lectura de cada una de ellas se realizó a los 20 minutos y fue positiva la concentración 1/10. Con la firma previa del consentimiento informado, la prueba se realizó paralelamente en 5 voluntarios sanos para descartar reacciones por irritación, que fueron negativas (Tabla 1, Figura 1).

Con el diagnóstico de alergia a idursulfase, se planteó la posibilidad de realizar una desensibilización, la cual fue evaluada por el equipo interdisciplinario y con la familia del paciente. Se tomó el consentimiento informado y se decidió realizar, en forma diferida, el procedimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Se aplicó un protocolo modificado, siguiendo las guías internacionales para la desensibilización endovenosa rápida con aumento de la dosis cada 15 minutos y monitoreo continuo de signos vitales,<sup>11,12</sup> y se consideraron

también otros escasos protocolos publicados<sup>10</sup> (Tabla 2).

Se administró premedicación con corticoides, paracetamol y antihistamínicos. Debido al antecedente de asma, se mantuvo su medicación habitual, la dosis de montelukast de 5 mg y la medicación preventiva inhalada, 250 mcg de fluticasona diarios. El procedimiento fue tolerado y no presentó complicaciones. El paciente continúa recibiendo la medicación en un centro cercano a su hogar, bajo protocolo de desensibilización, con buena tolerancia.

## DISCUSIÓN

La TRE ha demostrado disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con EAL. Se han descrito diferentes RRI con múltiples mecanismos asociados, que incluyen desde la activación del complemento, síndrome de liberación de citoquinas hasta las reacciones mediadas por IgE.<sup>13</sup> Todas ellas presentan síntomas similares, por lo que no siempre resulta fácil determinar la fisiopatología subyacente. En general, cuando no se trata de reacciones de hipersensibilidad inmediata, la reducción de la velocidad de infusión y la premedicación son medidas exitosas.<sup>14</sup>

TABLA 1. Procedimiento diagnóstico mediante pruebas cutáneas

Prueba	Dilución	Resultados del paciente	Control				
			1	2	3	4	5
PCLI	1/1 (2 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Histamina		4 mm	3 mm	5 mm	3 mm	4 mm	6 mm
Control negativo		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1 mm
<b>Intradermorreacción</b>							
	1/1000 (0,002 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	1/100 (0,02 mg/ml)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	1/10 (0,2 mg/ml)	Positivo, habón 8 mm	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

PCLI: prueba cutánea de lectura inmediata; (-): negativo; mm: milímetros.

TABLA 2. Protocolo de desensibilización

Droga:	Idursulfase-Elaprase®			
Dosis objetivo:	12 mg			
Ritmo de infusión final:	60 ml/h			
Frasco	Volumen	Dilución	Concentración (mg/ml)	Microgotas totales por frasco
1	200 ml	1 en 100	0,0006	12
2	200 ml	1 en 10	0,006	120
3	200 ml	1 en 1	0,06	1200

Modificado de Castellás MC et al.<sup>15</sup>

En este trabajo, se reportó el caso de un niño con diagnóstico de MPSII con hipersensibilidad inmediata a idursulfase, con síntomas de anafilaxia en dos ocasiones y con pruebas cutáneas positivas. Previamente, Serrano y Gómez<sup>10</sup> reportaron un caso similar en Colombia, donde utilizaron la misma metodología diagnóstica, pero los resultados de las pruebas cutáneas fueron negativos. En nuestro caso, se ha podido determinar la presencia de IgE específica realizando la prueba de intradermorreacción.

Si bien los primeros reportes no refirieron reacciones mediadas por IgE a idursulfase y atribuían los síntomas a otras RRI,<sup>14</sup> Kim et al., describieron, en su cohorte, que un 8,8 % de los pacientes infundidos con idursulfase presentaron anafilaxia y demostraron la presencia de anticuerpos IgE específica mediante PCLI y ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*enzyme-linked immunosorbent assay*; *ELISA*, por sus siglas en inglés).<sup>3</sup>

En nuestro país, no se cuenta, actualmente, con pruebas serológicas; por ese motivo, las pruebas cutáneas juegan un papel esencial en el diagnóstico. Sin embargo, estas pruebas no se encuentran estandarizadas, por lo que, para evitar la posibilidad de falsos positivos por reacción irritativa, se realizaron test en 5 personas sanas con las mismas concentraciones, las cuales fueron negativas.

El procedimiento de desensibilización se realizó a partir de un protocolo con 3 concentraciones y 12 pasos, modificado de Castells et al.,<sup>11</sup> y el paciente continúa el tratamiento en la actualidad con buena tolerancia. Teniendo en cuenta la importancia de este fármaco en el manejo de la MPSII, la evaluación alergológica y la posibilidad de desensibilización constituyeron herramientas útiles en el manejo de esta enfermedad en nuestro paciente. ■

## REFERENCIAS

1. Champion MP. An approach to the diagnosis of inherited metabolic disease. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010; 95(2):40-6.
2. Lindor NM, Karnes PS. Initial assessment of infants and children with suspected inborn errors of metabolism. *Mayo Clin Proc*. 1995; 70(10):987-8.
3. Kim J, Park MR, Kim DS, Lee JO, et al. IgE-mediated anaphylaxis and allergic reactions to idursulfase in patients with Hunter syndrome. *Allergy*. 2013; 68(6):796-802.
4. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50(Suppl 5):v4-12.
5. Muenzer J, Guzsavay-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007; 90(3):329-37.
6. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliano R, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 2006; 8(8):465-73.
7. Brooks DA, Kakavanos R, Hopwood JJ. Significance of immune response to enzyme-replacement therapy for patients with a lysosomal storage disorder. *Trends Mol Med*. 2003; 9(10):450-3.
8. Sancho MC, Breslow R, Sloane D, Castells M. Desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97:217-33.
9. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report-Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117(2):391-7.
10. Serrano CD, Gómez JF. Successful desensitization to idursulfase in a patient with type II mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2011; 21(7):571-2.
11. Castells MC, Tennant MN, Sloane DE, Hsu FI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(3):574-80.
12. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, Aberer W, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity – a consensus statement. *Allergy*. 2010; 65(11):1357-66.
13. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017; 121(3):227-40.
14. Burton BK, Whiteman DA, Investigators HOS. Incidence and timing of infusion-related reactions in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) on idursulfase therapy in the real-world setting: a perspective from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2011; 103(2):113-20.