

Diagnóstico de la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter) en atención primaria

A. Baldellou Vázquez, M.C. García Jiménez
Unidad de Enfermedades Metabólicas. Hospital Infantil «Miguel Servet». Zaragoza

Resumen

La reciente disposición de un tratamiento enzimático sustitutivo para la enfermedad de Hunter, o mucopolisacaridosis II, así como la necesidad de practicar en todos los casos un estudio familiar para la identificación de mujeres portadoras de la mutación responsable de la enfermedad, exige el diagnóstico precoz de los pacientes afectados. Mientras no se disponga de un test fiable para el examen sistemático neonatal, el diagnóstico de la enfermedad de Hunter se basa en la correcta interpretación de los signos y síntomas de los pacientes y en la utilización juiciosa de los exámenes complementarios por parte del médico de atención primaria.

Palabras clave

Mucopolisacaridosis, enfermedad de Hunter

Abstract

Title: Diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome) by primary care physicians

To make use of the recently introduced enzyme replacement therapy for Hunter disease (mucopolysaccharidosis II [MPS II]) and the currently available molecular study of the families in order to identify male patients and female carriers of the pathogenic mutations, the early diagnosis of the patients is essential. As there is still no definitive test for neonatal screening for MPS II, the diagnosis of the disease depends on the correct interpretation of the signs and symptoms of the patients and on the judicious use of complementary examinations by primary care physicians.

Keywords

Mucopolysaccharidosis, Hunter disease

Introducción

La enfermedad de Hunter, o mucopolisacaridosis II (MPS II), es una grave enfermedad lisosomal debida a la presencia de una mutación patógena en el gen *IDS* (Xq28) responsable de la síntesis de la enzima iduronodato-2-sulfatasa¹. Como consecuencia de la deficiencia de esta enzima, tiene lugar una acumulación de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato en los lisosomas citoplasmáticos, lo que da lugar a una generalizada alteración funcional y orgánica celular y a una eliminación aumentada de estos GAG por la orina. Su incidencia entre la población general se sitúa en alrededor de un caso por cada 130.000 recién nacidos, pero presenta notables variaciones geográficas y étnicas.

El hecho de que sea la única mucopolisacaridosis con una herencia de carácter recesivo ligada al cromosoma X supone que, excepto en raras excepciones, la enfermedad la transmitan las mujeres portadoras asintomáticas y la padezcan los varones hemicígotos. Ello exige que en cada caso nuevo identificado se realice el estudio familiar completo, que debe incluir a todas las posibles mujeres portadoras y a todos los varones tributarios de haber recibido el cromosoma X con la mutación patógena.

La enfermedad es de carácter progresivo, de tal modo que el momento del inicio y la gravedad de las manifestaciones clíni-

cas pueden variar notablemente de un paciente a otro. No existe una delimitación clara entre los pacientes con clínica severa y afectación neurológica y los que presentan formas paucisintomáticas sin lesión neurológica, que pueden pasar prácticamente desapercibidos. La MPS II abarca un conjunto de síntomas que van desde formas muy graves con gran expresividad clínica y una supervivencia limitada hasta formas clínicas muy atenuadas que exigen, por tanto, una atención especial para su diagnóstico^{2,3}.

Hasta ahora, la única opción terapéutica ensayada en la práctica médica era el trasplante de médula ósea para aportar células capaces de sintetizar la enzima deficitaria, pero había sido abandonada a causa de la evidencia de la falta de resultados razonables. En el momento actual, la disponibilidad de la iduronodato-2-sulfatasa (Idursulfasa[®]), obtenida por metodología de ADN recombinante a partir de una línea celular continua humana, permite el tratamiento enzimático sustitutivo (TES) de los pacientes y abre expectativas muy notables acerca de sus posibilidades terapéuticas. Como en todas las enfermedades lisosomales, hay una relación directa entre el tratamiento precoz y la respuesta⁴.

Tanto el adecuado asesoramiento genético familiar como el tratamiento efectivo de los individuos afectados exigen el diagnóstico precoz de los pacientes con enfermedad de Hunter. Los casos clínicos con sintomatología expresiva deben ser

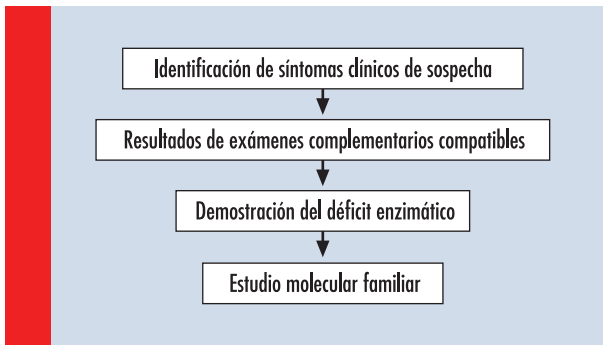


Figura 1. Proceso diagnóstico de la MPS II (enfermedad de Hunter)

identificados lo más pronto posible con el fin de evitar la aparición de lesiones orgánicas irreversibles al tratamiento, pero debe prestarse especial atención a todos los pacientes con manifestaciones clínicas larvadas compatibles con el diagnóstico de MPS II, para evitar diagnósticos tardíos que dan lugar a graves repercusiones personales y familiares.

Lo habitual es que los pacientes o las familias consulten en primer lugar con el médico de atención primaria por la presencia de algún signo o síntoma sospechoso. Por tanto, resulta fundamental que el pediatra o el médico de familia estén informados de las manifestaciones clínicas iniciales, así como de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas de estos pacientes, con el fin de considerar precozmente el diagnóstico diferencial de esta patología en todos los casos compatibles con su presencia.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica de la MPS II se inicia mediante la detección de signos y síntomas «de sospecha», se apoya en la presencia de resultados de exámenes complementarios compatibles con su diagnóstico, se convierte en certeza con la demostración del defecto enzimático en leucocitos o fibroblastos y se completa con el estudio molecular de la familia (figura 1).

Síntomas clínicos de sospecha

Por término medio, los síntomas de la enfermedad se inician entre los 2 y los 4 años de vida y de un modo progresivo configuran, en los casos más característicos, un cuadro clínico presidido por facies tosca, talla corta, disostosis ósea, rigidez articular, retraso mental y afectación orgánica múltiple (tabla 1).

A pesar de que tradicionalmente los pacientes se han clasificado desde el punto de vista clínico en formas graves con afectación neurológica y supervivencia de entre 10 y 12 años, y formas moderadas sin lesión neurológica, síntomas orgánicos más leves y esperanza de vida casi normal, en la práctica es difícil establecer una división clara entre unas formas clínicas y otras. Es necesario estar alerta ante síntomas muy inespecíficos, como procesos catarrales de las vías altas de repe-

TABLA 1

Síntomas clínicos de sospecha de la MPS II

Órgano afectado	Síntomas y signos
Cabeza y cara	Facies tosca «de depósito» Dolicocefalia, frente prominente Raíz nasal plana Macroglosia
Tronco	Tórax en escudo
Abdomen	Abdomen prominente Hernia inguinal Hernia umbilical Hepatosplenomegalia
Piel	Hipertricosis Piel en «corteza de limón» en tórax y hombros
Sistema esquelético	Talla corta Cifoscoliosis dorsolumbar Rigidez articular progresiva
Ojos	Degeneración retiniana leve
ORL	Rinorrea Procesos infecciosos de repetición Trastorno de la audición Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Sistema nervioso	Retraso mental Mielopatía cervical Síndrome del túnel carpiano Lesión neurológica progresiva Alteraciones de la neuroimagen – Hidrocefalia comunicante – Obstrucción del canal espinal y compresión medular – Atrofia cortical – Alteración de la sustancia blanca
Aparato respiratorio	Neumopatía obstructiva crónica
Corazón	Valvulopatías Miocardiopatía

tición, rinorrea habitual, hipertricosis, o ligeras deformidades o rigideces articulares, porque pueden ser las primeras manifestaciones de la enfermedad^{3,5}.

Exámenes complementarios compatibles

Una vez detectada una clínica de sospecha, es conveniente la realización de unos exámenes complementarios, cuyo resultado apoya fuertemente el diagnóstico de MPS II y permite definir lo mejor posible la forma clínica del paciente (tabla 2).

El examen complementario más sencillo de realizar es la investigación de la eliminación aumentada de GAG por la orina. Es preciso recordar que existe una relación inversa entre la

TABLA 2

Exámenes complementarios de apoyo diagnóstico

Identificación de GAG en orina	<ul style="list-style-type: none"> • Método cualitativo – Test de Berry o de azul de toluidina • Método semicuantitativo – Espectrofotometría: 1-9 azul de dimetileno • Aislamiento e identificación de GAG – Cromatografía de capa fina
Examen esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Disostosis ósea generalizada – Vértebras en «ojo de pez», platiespondilia – Huesos largos toscos, anchos e «insuflados» – Huesos iliacos pequeños, isquion y pubis gruesos – Coxa valga – Dolicocefalia – Costillas en «pala de remo»

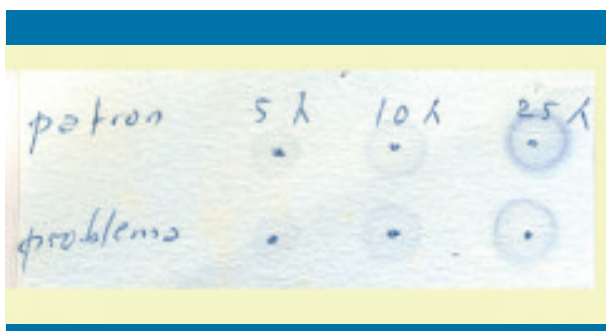


Figura 2. Enfermedad de Hunter. Test de azul de toluidina positivo

edad del paciente y la cuantía de la eliminación, de tal modo que en los primeros meses de vida es siempre superior que en edades posteriores, y es necesario conocer los valores normales para cada edad.

El método más sencillo, el test de Berry o de azul de toluidina, es de carácter «cualitativo» e identifica el cambio de coloración que se produce al poner en contacto una gota de orina fresca en papel de filtro, que se tiñe con azul de toluidina en medio ácido. Si la excreción de GAG está aumentada, aparece un color púrpura sobre fondo azul⁶. Su mayor inconveniente es que se trata de una determinación que puede dar lugar a falsos positivos y falsos negativos⁷ (figura 2).

Otro método también sencillo, pero semicuantitativo, es el que utiliza el azul de dimetileno, que da lugar a una metacromasia, la cual se mide por espectrofotometría, al ponerse en contacto con una muestra de orina con aumento de GAG. Para esta técnica se ha desarrollado un procedimiento que permite el envío por correo de la muestra de orina, impregnada en un papel de filtro del tipo de los utilizados para el cribado neonatal^{8,9}.

Si uno de estos tests de cribado resulta positivo, debe procederse a la separación e identificación de los GAG eliminados en exceso por la orina mediante cromatografía de capa fina. En la MPS II se encuentran francamente aumentadas la excreción de dermatán sulfato y de heparán sulfato, y suele estar aumentada también la de condroitín sulfato.

El examen óseo mediante radiología simple pone de manifiesto la existencia de una disostosis generalizada, compatible con la presencia de una enfermedad de depósito, y cuyos hallazgos más significativos residen en la tosquedad e «insuflación» de los huesos largos y en las alteraciones en «boca de pez» de los cuerpos vertebrales^{3,5}.

Demostración del déficit enzimático

El diagnóstico de certeza requiere, en todos los casos, la demostración del déficit de iduronodato-2-sulfatasa en leucocitos o fibroblastos. Solamente en los casos con un hermano ya afectado en que se haya comprobado el defecto enzimático y la presencia de una mutación del gen *IDS* patógena puede realizarse el diagnóstico de un nuevo hermano mediante el estudio directo de la mutación.

Si la muestra debe enviarse a un laboratorio de referencia, los leucocitos deben ser previamente aislados y congelados como mínimo a -40°C ; durante el traslado, deben mantenerse las condiciones de congelación. La biopsia de piel para cultivo de fibroblastos puede enviarse, incluida en el medio de cultivo adecuado, a temperatura ambiente. En todos los casos, es imprescindible contactar previamente con el laboratorio de destino para acordar las condiciones exactas del envío.

Una alternativa muy rápida y sencilla para el diagnóstico enzimático preliminar es el estudio de la actividad enzimática en una muestra de sangre seca en papel de filtro, que puede enviarse por correo a temperatura ambiente¹⁰. Para más seguridad, es conveniente confirmar posteriormente el déficit enzimático en leucocitos o fibroblastos.

Estudio molecular familiar

En la MPS II, el estudio molecular tiene mayor importancia, si cabe, que en las otras mucopolisacaridosis; ello se debe a la herencia recesiva ligada al cromosoma X de la enfermedad. La mayoría de los pacientes son portadores de mutaciones puntuales o deleciones o inserciones de pequeño tamaño del gen *IDS*, pero en algunos pacientes con formas graves de la enfermedad se han identificado grandes deleciones o recombinaciones del gen².

El estudio de la actividad enzimática no permite diferenciar siempre con seguridad a las mujeres sanas, no portadoras de la mutación, de las asintomáticas, pero portadoras de la mutación y capaces de transmitirla a su descendencia. Por ello, es obligado el estudio molecular de todas las mujeres de la familia que teóricamente pueden ser portadoras. Los varones afectados pueden permanecer asintomáticos durante los primeros meses de vida; por tanto, lo más efectivo para descartar en ellos la presencia de la enfermedad es demostrar que

no son portadores en su cromosoma X de la mutación patógena familiar.

El estudio molecular tiene una aplicación especial en el diagnóstico prenatal. La cuantificación de la actividad enzimática en las vellosidades o los amniocitos permite identificar a los pacientes varones afectados respecto de los sanos, pero sólo el estudio molecular –cuando se conoce la mutación familiar responsable– permite clasificar con seguridad y rapidez a los fetos masculinos como sanos o enfermos, y a los fetos femeninos como portadores o no de la mutación.

Actuación ante la sospecha de una MPS II en atención primaria

La mínima sospecha clínica exige, en todos los casos, un examen físico detallado en busca de los signos y síntomas característicos y, a la vez, justifica la práctica de una radiografía simple de mano-antebrazo y lateral de columna, así como la realización de un test de azul de toluidina en orina (habitualmente puede practicarse en cualquier hospital de referencia del área de salud). De cualquier forma, es preciso recordar que un test de azul de toluidina negativo o un examen radiológico sin hallazgos definidos no excluye con seguridad esta patología. En caso de que exista una duda clínica razonable, es necesario apurar los exámenes complementarios y enviar al paciente a un centro de referencia para esta patología.

Conclusiones

La necesidad de iniciar el tratamiento de los pacientes afectados de enfermedad de Hunter lo más precozmente posible, con el fin de asegurar la mejor respuesta terapéutica, exige acortar el plazo que en la práctica existe entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo de la enfermedad. Para ello, es necesario que la mucopolisacaridosis II se incluya en el diagnóstico

diferencial de todos los pacientes con una sintomatología compatible que consultan en atención primaria. ■

Bibliografía

1. Greines-Tollersund OK, Berg T. Lysosomal storage disorders. En: Safting P, ed. Lysosomes. Nueva York: Springer Science, 2005; 60-73.
2. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. En: Scriver ChR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Nueva York: McGraw-Hill, 2001; 3.421-3.452.
3. Wraith JE. Clinical aspects and diagnosis. En: Platt FM, Walkley SU, eds. Lysosomal disorders of the brain. Oxford: Oxford University Press, 2004; 50-80.
4. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CE, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolisaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006; 8: 465-473.
5. Bueno M, Ramos FJ. Mucopolisacaridosis. En: Sanjurjo P, Baldellou A, eds. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. Madrid: Ergon, 2001; 421-429.
6. Berry HK. Screening for mucopolysaccharidosis disorders with the Berry spot test. Clin Biochem. 1987; 20: 365-371.
7. Mabe P, Valiente A, Soto V, Cornejo V, Raimann E. Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot test. Clin Chem Acta. 2004; 345: 135-140.
8. De Jong JG, Wevers RA, Laarakers C, Poortius BJ. Dimethylmethylene blue-based spectrophotometry of glycosaminoglycans in untreated urine: a rapid screening procedure for mucopolysaccharidosis. Clin Chem. 1993; 39: 1.472-1.477.
9. Whitley CB, Spielmann RC, Herro G, Teragawa SS. Urinary glycosaminoglycan excretion quantified by an automated semimicro method in specimens conveniently transported from around the globe. Mol Genet Metab. 2002; 75: 56-64.
10. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggliani G, Casetini E. Hurler-lyke phenotype: enzyme diagnosis in the dried blood spots on filter paper. Clin Chem. 2001; 47: 2.098-2.102.