



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“SÍNDROME DE HUNTER, CARACTERÍSTICAS
GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS EN UNA CORTE DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS”

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN:

P E D I A T R Í A

P R E S E N T A:

DRA MIRELLE LAVIINIA VALENZUELA ESCOBAR



DIRECTOR DE TESIS:
M.C. FRANCISCO CRUZ OLIVO
2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por la vida y el amor que me brinda día a día, por la fortaleza que me da para superar los obstáculos y sostenerme en los momentos difíciles, por los sueños que se han vuelto realidad.

A mis padres sin los cuales hoy no estaría aquí, sabiendo que no hay forma de agradecer una vida de sacrificio y esfuerzo.

A mi madre por ser la persona más importante en mi vida, por demostrarme que no existe la derrota, por ser una guerrera incansable, por guiarme en un camino de rectitud y amor, por enseñarme que la satisfacción se encuentra en mis propios progresos, por darme la fortaleza para crecer, las alas para volar y ser mi inspiración. Por tu amor e infinito apoyo... Gracias.

A mis hermanos por su apoyo y amor incondicional, por los sueños y desvelos compartidos, por acompañarme en todo momento.

A ti Víctor... por tu apoyo incondicional en los momentos difíciles, por tu paciencia y tolerancia, por hacerme sonreír y porque a pesar de todos los obstáculos hoy estas aquí conmigo compartiendo este momento importante en mi vida.

A mis amigos y compañeros que se volvieron familia, gracias por acompañarme en las alegrías y en las penas, con ustedes las cargas se hicieron menos.

A mis maestros por compartir su sabiduría conmigo y por impulsarme a ser cada día mejor.

Y por supuesto un agradecimiento especial a mi Tutor y Maestro Dr. Francisco Cruz Olivo.

Uno mira hacia atrás con agradecimiento a los maestros brillantes, pero con gratitud a aquellos que tocaron nuestros sentimientos humanos, Y por supuesto usted es uno de ellos.

Gracias por su apoyo infinito, por las palabras de aliento, por su bondad, por su esfuerzo y dedicación en mi aprendizaje, por este proyecto que sin usted no hubiese sido posible.

*Gracias por el tiempo, por su preocupación en mí a pesar de los momentos difíciles
Es usted inspirador de vida, forjador de caminos, que el entusiasmo en la enseñanza siga con usted.*

Con todo mi cariño, respeto y admiración... Mil gracias.

*"Cuando yo tenía 5 años mi madre me decía que la felicidad es la clave de la vida.
Cuando fui a la escuela me preguntaron que quería ser cuando yo fuera grande,
yo respondí: ¡Feliz!, me dijeron que yo no entendía la pregunta y
yo les respondí, que ustedes no entendían la vida"
John Lennon*

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA LUZ ELENA BRAVO RÍOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

M.C. FRANCISCO CRUZ OLIVO
ASESOR DE TESIS

DRA MIRELLE LAVINIA VALENZUELA ESCOBAR
RESIDENTE PEDIATRÍA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 24/07/2014

M.C. FRANCISCO CRUZ OLIVO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SINDROME DE HUNTER, CARACTERISTICAS GENOTIPICAS Y FENOTIPICAS EN UNA CORTE DE PACIENTES PEDIATRICOS MEXICANOS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-127

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

• INVESTIGADORES.....	1
• RESUMEN.....	2
• ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	3
▪ EPIDEMIOLOGÍA.....	3
▪ FENOTIPO.....	3
▪ GENOTIPO.....	6
▪ DIAGNÓSTICO.....	8
▪ TRATAMIENTO.....	8
• JUSTIFICACIÓN.....	10
• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
• HIPÓTESIS.....	12
• OBJETIVOS.....	13
• MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
▪ TIPO DE ESTUDIO.....	14
▪ TAMAÑO DE MUESTRA.....	15
▪ MÉTODO ESTADÍSTICO.....	16
▪ VARIABLES.....	17
▪ DESCRIPCIÓN GENERAL.....	21
▪ ASPECTOS ÉTICOS.....	22
▪ RECURSOS Y FACTIBILIDAD.....	23
• RESULTADOS.....	24
• DISCUSIÓN.....	44
• CONCLUSIÓN.....	46
• BIBLIOGRAFÍA.....	47
• ANEXOS.....	49

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

TUTOR TEMATICO

MC FRANCISCO CRUZ OLIVO.

Médico Adscrito

Medicina Interna Pediátrica U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS Matrícula: 8798389

Dirección del investigador principal: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza. Tel. 57245900 Ext. 23498, Departamento de Medicina Interna Pediátrica.

Correo electrónico: olivofc@gmail.com

INVESTIGADOR

DRA. MIRELLE LAVINIA VALENZUELA ESCOBAR.

Residente del Cuarto año de Pediatría

U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, IMSS Matrícula 98161209

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza. Tel. 57245900 Ext. 23498, Departamento de Medicina Interna Pediátrica.

Correo electrónico: petitfurstin_18@hotmail.com

RESUMEN

TÍTULO: SÍNDROME DE HUNTER, CARACTERÍSTICAS GENOTÍPICAS Y FENOTÍPICAS EN UNA CORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS

Las mucopolisacaridosis (MPS) tienen como característica común la deficiencia de enzimas que catalizan la degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs) también conocidos como mucopolisacáridos y se caracterizan por depósito lisosomal. La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) es una enfermedad ligada al cromosoma X, cuyo locus está en Xq28 región donde se encuentra el gen IDS cuya mutación conduce a deficiencia de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (IDS o I2S), origen fisiopatológico del depósito lisosomal, en específico en estos pacientes el acumulo en tejido es a expensas de sulfato de heparán y sulfato de dermatán. Las manifestaciones clínicas incluyen la obstrucción de las vías respiratorias, deformidades esqueléticas, cardiomiopatía y deterioro neurológico. MPS II al igual que el resto de las enfermedades por atesoramiento lisosomal presentan afección en múltiples órganos y sistemas, son de curso crónico, progresivo y manifiestan expresividad variable presentando una expresión grave y otra atenuada, la muerte generalmente se produce en la segunda década de la vida.

JUSTIFICACIÓN. La MPS tipo II o síndrome de Hunter es una enfermedad multisistémica, la detección oportuna determina la oportunidad de iniciar una TRE antes que algunos cambios o afectaciones sean irreversibles; no existe hasta ahora un biomarcador que permita predecir el pronóstico de la enfermedad o su progresión a la forma severa de la misma, así como no ha sido posible establecer una correlación genotipo-fenotipo. El conocimiento de las características genotípicas/fenotípicas de pacientes que son atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades por Depósito Lisosomal, para su evaluación e integración, permitirá mejorar el conocimiento acerca del espectro de esta enfermedad en nuestro país, además de integrar la historia natural de la enfermedad, e identificar líneas de investigación, en particular de enfermedades por depósito lisosomal como el síndrome de Hunter.

OBJETIVO GENERAL: Describir las características genotípicas y fenotípicas de una corte de pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter que son valorados en la CRNEDL, en esta UMAE HG CMNR

MATERIAL Y MÉTODOS: Diseño. Estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo. Serie de casos. Universo de trabajo Pacientes de 0 a 16 años con Síndrome de Hunter, valorados en la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

RESULTADOS: Se revisaron 18 expedientes de pacientes con Diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter valorados en la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de los cuales 12 cumplían con criterios de inclusión se excluyeron 6 por no contar con expediente completo. De los 12 pacientes 100% correspondieron al sexo masculino, edad de inicio de síntomas promedio de 24.5 meses, edad de diagnóstico promedio de 6.13 años, el 50% contaba con antecedente de un familiar con rasgos parecidos, a todos se les realizó estudio molecular encontrando en 11 pacientes mutaciones ya conocidas, en 2 pacientes se encontró la misma delección, en el 100% de los casos se encontró facies característica, 83% al momento del diagnóstico se encontró afección cardíaca predominando insuficiencia valvular y miocardiopatía hipertrófica, respecto a neurodesarrollo solo un paciente se encontró normal, el 34% de los pacientes presentaron retardo leve del neurodesarrollo, 25% moderado, 33% severo, 16% se encontró síndrome piramidal. Solo a un paciente se encontró a nivel oftalmológico secuela secundaria a oclusión de la arteria central de la retina, en el 75% de los pacientes se encontró con afección musculoesquelética, 66% presentaron hipoacusia severa, en el 41% de los pacientes se encontraron datos clínicos de SAHOS, 66% se encontró defecto de pared abdominal-inguinal, 4 pacientes se encontró afección dérmica predominando melanosis dérmica, se clasificó a los pacientes de acuerdo a afección neurológica en espectro clínico atenuado correspondiendo al 67% y 33% grave, no se logra correlacionar actividad enzimática con espectro clínico.

CONCLUSIÓN: El diagnóstico clínico del síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II concierne fundamentalmente al pediatra porque una gran mayoría de los casos se inicia clínicamente a edades tempranas. Es necesario además difundir información respecto a las enfermedades por depósito lisosomal con el fin de favorecer el diagnóstico oportuno y así iniciar un tratamiento oportuno con la finalidad de limitar que el daño a órganos sea irreversible. La correlación genotipo: fenotipo es limitada como en los estudios descritos se refiere.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las mucopolisacaridosis (MPS) constituyen un grupo amplio de enfermedades que se caracterizan por depósito lisosomal. Tiene como característica común la deficiencia de enzimas que catalizan la degradación de los glicosaminoglicanos (GAGs) también conocidos como mucopolisacáridos.¹

Con base a la enzima afectada, puede resultar en un defecto para el catabolismo de sulfato de dermatán, sulfato de heparán, sulfato de queratán, sulfato de condroitina o ácido hialurónico, ya sea de manera específica o en combinación. Este bloqueo catabólico conlleva almacenamiento de moléculas de GAGs en lisosomas, con progresión a disfunción multiorgánica.

Hay 11 deficiencias de enzimas conocidas que dan lugar a 9 MPS distintas y sus variantes.²

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II), descrita inicialmente por el médico Charles A. Hunter en 1917, a quien debe su epónimo como síndrome de Hunter³ número OMIM (390900). Es una enfermedad ligada al cromosoma X, cuyo locus está en Xq28 región donde se encuentra el gen IDS cuya mutación conduce a deficiencia de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (IDS o I2S), origen fisiopatológico del depósito lisosomal, en específico en estos pacientes el acumulo en tejido es a expensas de sulfato de heparán y sulfato de dermatán. Las manifestaciones clínicas incluyen la obstrucción de las vías respiratorias, deformidades esqueléticas, cardiomiopatía y deterioro neurológico. MPS II al igual que el resto de las enfermedades por atesoramiento lisosomal presentan afección en múltiples órganos y sistemas, la edad de inicio es variable, típicamente al nacimiento la apariencia es normal y los primeros síntomas se expresan tempranamente entre los primeros 18 meses y hasta los 4 años, son de curso crónico, progresivo y manifiestan expresividad variable presentando una expresión grave y otra atenuada, la muerte generalmente se produce en la segunda década de la vida.

Epidemiología

Se estima que las MPS tiene una prevalencia de entre 3.4 y 4.5 por cada 100 000 nacimientos.⁴

La MPS II se estima una incidencia de 0.3 a 0.71 por cada 100 000 nacidos vivos.⁵

La MPS II es la más frecuente de las mucopolisacaridosis, con una prevalencia en Europa de 1 en 140 000-156 000 recién nacidos vivos¹.

MPS II se presenta casi exclusivamente en hombres, porque es una condición ligada al cromosoma X, sin embargo se han identificado algunos casos de mujeres afectadas de manera sintomática, esto asociado a un patrón de inactivación sesgada del cromosoma X.

Fenotipo

En la MPS II la acumulación de GAGs (sulfato de dermatán y sulfato de heparán) en los lisosomas generan el fenotipo característico de la enfermedad, con un curso heterogéneo y progresivo⁶ cuya afección es multisistémica. En el paciente genera cambios patológicos en múltiples tejidos y órganos. Los signos, síntomas e incluso la progresión, está sujeta a expresividad variable, por lo cual el número y la severidad de los síntomas varían de acuerdo al individuo.

Al nacimiento no se aprecia un fenotipo característico. La edad de presentación varía de entre los primeros 18 meses y los 4 años siendo la edad media de presentación a los 2 años. Las características de presentación más comunes son el exceso de excreción glicosaminoglicanos (GAGs) en orina, dismorfias faciales, organomegalia, rigidez y contracturas en las articulaciones, infecciones recurrentes, disfunción pulmonar, miocardiopatía y disfunción valvular así como compromiso neurológico. En el siguiente cuadro se enlistan las características clínicas.

Se han descrito 2 formas de presentación de la enfermedad (fenotipo), el atenuado y el severo. (Tabla 1)

Fenotipo severo

Los síntomas se presentan entre los 2 y 4 años. El fenotipo severo se caracteriza por presentar un deterioro cognitivo profundo y regresión del desarrollo. La expectativa de vida suele ser corta, la causa de muerte suele ser resultado de enfermedad cardíaca y/o pulmonar. El fallecimiento se presenta regularmente en la segunda década de la vida,⁵ con una edad media entre los 11.8 y 14.3 años.

Presenta además facies tosca, talla baja, deformidades esqueléticas, rigidez articular. Pueden presentar diarrea crónica por disfunción del sistema nervioso autónomo y de la mucosa. Infecciones recurrentes de oído y pérdida auditiva progresiva. Degeneración retiniana severa con pérdida gradual de la visión, la córnea permanece clara. Hidrocefalia de moderada a severa en promedio de los 7 a los 10 años, lo cual implica aumento en el deterioro del sistema nervioso central, con aumento de la presión intracraneana, suele progresar lentamente siendo asintomática en las primeras etapas. Presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, miocardiopatía, disfunción valvular, estrechamiento de arterias coronarias, infarto e insuficiencia cardíaca. Las cuales suelen ser la causa de muerte.²

Fenotipo atenuado

La edad de inicio suele ser más tardía en la infancia o incluso en la adolescencia. En el fenotipo atenuado el deterioro cognitivo no se presenta o bien es en menor grado y su expectativa de vida es mayor, viven hasta la etapa adulta, se ha reportado supervivencia hasta los 87 años, sin embargo también pueden presentar muerte prematura incluso en la adolescencia y generalmente se asocia a obstrucción de las vías respiratorias o falla en la función cardíaca.⁵

Las manifestaciones suelen ser en general semejantes con una progresión menor. Pueden presentar hipoacusia, síndrome del túnel del carpo, rigidez articular, miopatía cervical, estrechez del canal espinal y compresión medular, opacidad corneal muy discreta, disfunción retiniana, papiledema crónico probablemente debido a la deposición de glicosaminoglicanos ya que no se asocia a aumento en la presión intracraneana.¹

Tabla 1 espectro clínico de MPS II⁷

Fenotipo	Grave	Atenuado
Inicio de síntomas	Entre los 2 y 4 años	Entre los 3 y 4 años o más tardío
Supervivencia	10-20 años	30 años o más
Dismorfias	+++	++
Disostosis múltiple	+++	++
Rigidez articular	+++	++
Hepatoesplenomegalia	++	++
Deterioro cognitivo	+++	+o-
Sordera	++	++

La edad de inicio de la sintomatología difiere en la bibliografía, sin embargo de acuerdo a Shwartz la media de la edad de inicio se considera a los 18 meses y la edad media de diagnóstico hasta los 6 años.⁸

Características craneofaciales: La macrocefalia es una característica común y se presenta conforme avanza la edad. Se considera que a los 3 años la gran mayoría están por arriba de 2 desviaciones estándar (DE) de la media.⁸ Los rasgos faciales son toscos debido a la infiltración de tejidos blandos

faciales, también se denomina facies infiltrada y progresa con engrosamiento, presentan frente prominente, arco supraorbitario prominente, puente nasal deprimido, nariz grande, punta plana, narinas antevertidas, filtrum corto, labios prominentes, mejillas pletóricas.

Ojo: No cursan con opacidad corneal. Presentan frecuentemente errores de refracción, degeneración progresiva del nervio óptico. Papiledema incluso en ausencia de aumento de la presión intracraneana, por la acumulación de GAGs en la esclerótica.

Audición: Pérdida progresiva de la audición conductiva, neurosensorial y mixta. La pérdida comienza en la primera infancia. El componente conductor resulta de la disfunción de la tuba auditiva, y el engrosamiento del oído medio, puede haber otitis media crónica y derrames.

Cavidad oral: Dientes espaciados, engrosamiento de la mucosa gingival, macroglosia, hipertrofia amigdalina y de estructuras de la faringe.

Habitus corporal: Cuello corto, tórax ancho, abdomen prominente, deformaciones dorsales por cifoescoliosis.

Piel: Suele haber engrosamiento, manchas mongólicas, piel de naranja, hirsutismo, lesiones en empedrado.

Crecimiento: El crecimiento lineal en las primeras etapas suele ser normal, sin embargo en etapas posteriores habrá talla baja. El peso es alto para la edad. Hasta los 5 años el peso en promedio se encuentra a +2 DE, de 5-10 años en +/- 2DE, y después de los 10 años en -2 DE de la media. En cuanto a la talla después de los 7.8 años se encuentra entre -2 a -6 DE de la media.⁸

Vías respiratorias: Hipersecreción nasal crónica, infecciones de las vías respiratorias altas frecuentes. Deposición progresiva de GAGs en la laringe que da como resultado un timbre de voz característico, ronco y de tono bajo. Acumulación progresiva de GAGs en la región supraglótica, lengua, amígdalas y adenoides, produce amortiguación de la voz y genera un riesgo significativo de obstrucción respiratoria, especialmente durante el sueño y en el perioperatorio. La apnea obstructiva del sueño es un problema considerable, requiriendo intervención que va desde la amigdalectomía y/o adenoidectomía, hasta la ventilación con presión positiva, con o sin traqueotomía. Además la rigidez de la caja torácica y la distensión abdominal disminuye capacidad torácica (ventilatoria), contribuyendo a insuficiencia respiratoria.

Cardiovascular: Presentan acumulación de GAGs en válvulas cardíacas principalmente en la mitral y aórtica. La valvulopatía cardíaca es una de las afecciones más frecuentes, presentándose entre el 60-90% de los pacientes. Además la acumulación de GAGs puede favorecer alteraciones de la conducción, hipertrofia progresiva ventricular e interventricular, así como la proliferación difusa de la íntima con estrechamiento de coronarias, aorta torácica y abdominal. La hipertrofia progresiva progresa a disfunción e insuficiencia cardíaca. El remplazo valvular se ha realizado en este grupo de pacientes con éxito.⁹

Abdomen: Presentan hepatoesplenomegalia de manera característica, por infiltración de GAGs. Presentan defectos de pared abdominal sobre todo hernias umbilicales e inguinales. Otro dato es la diarrea crónica, por disfunción autonómica y de la mucosa intestinal.

Musculoesquelético: Hay disostosis múltiple que se caracteriza por macrocefalia. Tórax ancho con costillas en forma de remo. Clavículas cortas y gruesas. La columna presenta deformación anterior de las vértebras lumbares. Lo cual progresa a cifoescoliosis, la xifosis se presenta en el 75% de los pacientes. Otras alteraciones incluyen pelvis ancha, crestas iliacas acampanadas, displacia acetabular, coxa valga, cabezas femorales pequeñas y aplanadas. Corticales engrosadas, metáfisis irregulares, pobre desarrollo de centros epifisarios. Falanges acortadas de forma trapezoide. En la mandíbula hay rangos de movimiento disminuidos. Artropatía destructiva progresiva generalizada, especialmente en cadera, la cual evoluciona a discapacidad. Presentan contracturas en las manos que dan lugar a la mano en garra, además del síndrome del túnel del carpo. La compresión espinal secundaria a la deformidad de la columna vertebral o debido al aumento de tejidos blandos, suele

ser frecuente. La participación ortopédica es común y conduce a graves limitaciones del movimiento y a deterioro de la calidad de vida. El manejo debe incluir terapia física y si es necesario cirugía ortopédica, además de la TER.¹⁰

Debido a que los pacientes con MPS II tienen una movilidad limitada, y una actividad física escasa tiene un riesgo más elevado para presentar una mineralización ósea pobre. Debido a la fragilidad ósea con la que cursan tiene un riesgo más alto de presentar fracturas.¹¹

SNC: Presentan retardo en la adquisición de los hitos del desarrollo, fase de meseta a los 6 años con deterioro progresivo e incluso regresión. Trastornos de conducta como agresividad e hiperactividad. Progresan a la dependencia. Deterioro motor progresivo en la etapa adulta temprana. Con límite amplio por la variación en la edad de inicio y la progresión.

Otras alteraciones como lo son: piramidales, aumento del tono muscular, rigidez, hiperreflexia y clonus de tobillos. Crisis convulsivas en el 18%. Hidrocefalia comunicante de moderada a severa de inicio en la primer década de la vida. Compresión medular puede generar daño neurológico e incluso la muerte por lo cual se debe detectar tempranamente. se puede deber a estrechez del foramen oval, estrechamiento del canal cervical, engrosamiento meníngeo por depósito de GAGs y en menor grado por subluxación atlanto-axial.

Genotipo

Bases moleculares y fisiopatología

El síndrome de Hunter es la única MPS que presenta patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X. y se debe a la mutación del gen IDS que codifica para la Iduronato 2 sulfatasa (p. IDS) cuyo locus es Xq28.1. IDS es miembro de la familia de las sulfatasa las cuales catalizan la remoción de grupos sulfatos.

El gen IDS contiene 9 exones, 8 intrones y se extiende aproximadamente 24Kb. El pseudogen IDS2 se localiza a 20 Kb, y contiene secuencias homólogas a los exones 2 y 3, el intrón 2 y uno quimérico entre el intrón 3 y 7. Se han descrito más de 345 mutaciones patogénicas en IDS.¹² Una gran cantidad de pacientes de la forma grave presentan grandes deleciones. La función del pseudogen IDS2 es desconocida sin embargo al ser secuencias homologas IDS e IDS2 sufren reordenamientos estructurales patogénicos causantes de MPS II.

La base de datos Gene Human Mutation (HGMD) para Julio 2013 documenta 479 mutaciones en IDS que causan enfermedad. Incluyen la gran mayoría suelen presentar mutaciones puntuales como mutaciones de sentido equivocado, sin sentido, con cambio en el marco de lectura, cambio en el sitio de empalme, pequeñas deleciones, inserciones, supresiones de genes enteros y grandes reordenamientos. Aproximadamente el 12% de los casos surgen de novo en la meiosis materna.

Cerca del 80% de todos los casos de MPS II se deben a pequeñas deleciones, inserciones o sustituciones de una sola base, mientras que el 20% restante de los casos se debe a grandes deleciones o reordenamientos estructurales. Las mutaciones puntuales representan aproximadamente el 50% de todas las mutaciones, y ocurren con más frecuencia en los exones III, VIII, y IX, en particular en sitios CpG. En 2013 se reportaron 30 mutaciones nuevas en latinoamericanos, 8 de las cuales fueron recurrentes, (p.R88C, p.Y103X p.W109X, p.S333L, c.1122 C> T, p.R443X, p.P467L y p.R468W), solo una no era en aislada CpG.¹²

Se han reportado mutaciones de novo en meiosis masculinas, sin embargo lo más probable es que se presenten en mujeres heterocigotas.

Es difícil que exista una relación genotipo fenotipo debido a que IDS presenta una gran heterogeneidad genética, además se ha visto que la actividad de IDS plasmática es la misma en la forma atenuada y grave, lo que sugiere que las diferencias en el umbral de la enfermedad caen por debajo de la actividad enzimática medible y se condicionan además por otros factores. Sin embargo

existen algunas correlaciones genotipo fenotipo descritas. Cuando las deleciones son muy largas pueden llegar a afectar genes contiguos como FMR1 y FMR2 en cuyo caso se han descrito cuadros severos de síndrome de Hunter con epilepsias de inicio temprano con graves alteraciones neurológicas, asociado a la deleción de FMR2.

Mutaciones en el sitio de empalme de secuencias consenso, pequeñas inserciones o deleciones que modifiquen el marco de lectura y mutaciones sin sentido se asocian generalmente a fenotipos de intermedio a severo.

Se han descrito pacientes que cumplen con el fenotipo clínico, cuentan con confirmación enzimática sin mutaciones patógenas en la secuenciación completa de IDS, por lo cual se ha tenido que extender el estudio, en quienes reportan mutaciones en la región promotora e incluso cambios a 818 pb rio arriba, este tipo de mutaciones se han reportado para otras enfermedades, de acuerdo al estudio de Brusius-Facchina et al, existe una región aproximadamente 3200 nucleótidos rio arriba del exón 1, la cual puede ser reconocida por la ARN polimerasa II y por tanto funcionar como una región promotora alternativa para el inicio de la traducción, así como 4 sitios candidatos que pudieran funcionar como promotores, los cuales pueden generar 4 transcritos con UTR5' más largos de la normal, con la tendencia a foreestructuras secundarias estables que pueden inhibir la traducción al impedir el avance de los ribosomas, en este artículo reportan 2 casos que se pudieran explicar por esta hipótesis ya que en ambos se identifico transcripción truncada.¹³

Se han reportado casos en mujeres sin embargo es poco usual. En uno de los reportes encontrados se identificó mutación heterocigota c.1568A> G (p.Y523C) y la inactivación sesgada del cromosoma X materno normal.¹⁴ En otro de los casos reportados un cromosoma X presentaba una translocación con el cromosoma 5 y el cromosoma con disrupción de IDS y el otro cromosoma X presentaba inactivación. Se ha intentado identificar manifestaciones sutiles de la enfermedad en heterocigotas portadoras y solo se ha encontrado pequeñas diferencias en la actividad de IDS en plasma y leucocitos, sin encontrar evidencia de manifestaciones clínicas sutiles, con un patrón de inactivación del X normal.¹⁵

Muy pocos polimorfismos se ha informado anteriormente en el gen *IDS*, y no hay cambios específicos de variación de nucleótidos se pueden encontrar en la literatura para la región promotora del gen.¹⁵

La iduronato sulfatasa es una proteína de 550 aminoácidos y contiene 7 sitios potenciales de N glicosilación, es una de las enzimas lisosomales para la degradación celular. Se sintetiza y glicosila en el retículo endoplásmico rugoso, posteriormente es transferida a cis-Golgi donde adquieren residuos de manosa-6-fosfato (M6P) el cual sirve de señal para el receptor M6P que se ubica en la membrana lisosomal.

La IDS se requiere para la desulfatación de 2-sesiduos sulfatados de ácido idurónico en el sulfato de heparán y sulfato de dermatán. Por tanto las alteraciones en esta enzima tienen bloqueado el catabolismo de ambos glicosaminoglicanos.²

Los glicosaminoglicanos se encuentran en la matriz extracelular e interactúan con colágeno, elastina, fibronectina y laminina. Se encuentran anclados a la matriz extracelular por proteínas que forman proteoglicanos.¹⁶ El sulfato de heparán está implicado en la angiogénesis y anticoagulación. El dermatán sulfato contribuye a la flexibilidad de la piel, está presente en la íntima de los vasos sanguíneos y las válvulas cardiacas.

Al mutar el gen de la enzima IDS esta es disfuncional por lo cual hay una acumulación o depósito de GAGs en los diferentes tejidos lo cual genera el fenotipo, el atesoramiento de sulfato de heparán y dermatán resulta en una excreción elevada en orina.

IDS tiene fuerte homología de secuencia con otros sulfatasas, incluyendo las arilsulfatasas A, B, y C, y glucosamina-6-sulfatasa. Todos los miembros de la familia sulfatasa se someten a modificaciones post-traduccionales en el retículo endoplásmico durante el cual el residuo de cisteína localizado en

el sitio activo se convierte en C α -formilglicina por la enzima generadora de formilglicina (FGE). C α -formilglicina es esencial para la actividad catalítica de las sulfatasas. Las mutaciones en SUMF1, que codifica FGE, resultan en reducción severa de la actividad de las sulfatasas, dando lugar a deficiencia múltiple de sulfatasas, trastorno autosómico recesivo en cuyo fenotipo se combinan las características de trastornos que resultan de las deficiencias de sulfatasas.¹⁷

Diagnóstico

Para el diagnóstico de MPS se debe realizar historia clínica completa en búsqueda de antecedentes familiares sugestivos así como antecedentes de la enfermedad actual y la búsqueda intencionada de los datos patológicos antes mencionados.¹⁸

Es importante realizar cuantificación de GAGs en orina, la determinación de cual GAG está presente en exceso se puede realizar por cromatografía o electroforesis, también se pueden detectar con pruebas colorimétricas para GAGs como la reacción con azul de metileno (DMB) el cual al entrar en contacto con GAGs produce un compuesto cuya absorbancia es de 500ng, la reacción es lineal por arriba de 70 μ g/dl.¹ Estos estudios no son específicos para MPS II y suelen tener falsos negativos, sobre todo si la orina sufre dilución. El estándar de oro es la cuantificación enzimática para evidenciar la deficiencia de actividad de IDS. Las pruebas moleculares de IDS, ya que es el único gen cuya mutación se asocia con MPS II, se utiliza para confirmar el diagnóstico en un individuo afectado.

Seguimiento:

Se requiere de un seguimiento multidisciplinario ya que es una afección multisistémica grave y progresiva. Todos los pacientes con MPS II requieren un seguimiento estrecho, por lo menos una vez al año. Con una evaluación inicial completa.

Tratamiento

Requiere un abordaje conjunto entre múltiples disciplinas para dar tratamiento integral.

Se ha propuesto el uso de trasplante de células madre, de cordón umbilical, medula ósea o sangre periférica, sin embargo se han visto beneficios clínicos limitados con serios riesgos de morbilidad y mortalidad. La experiencia en trasplante de medula en MPS II corresponde a reportes de caso, sin un adecuado seguimiento a largo plazo, y no hay datos cuantitativos. Los resultados a largo plazo parecen impredecibles, esto probablemente relacionado a la heterogeneidad de la enfermedad. Se cuenta con un par de estudios de seguimiento de grupos de 4 a 5 pacientes, en los cuales se encontró aumento o normalización de la actividad de IDS en leucocitos pero no en suero con mejoría variable en la disminución de GAGs urinarios, hepatoesplenomegalia, en los problemas obstructivos de vías respiratorias, en la rigidez articular, sin embargo no hubo mejoría en la progresión del deterioro neurológico.¹⁹

Terapia de remplazo enzimático (TRE)

La Idursulfasa es una forma purificada de IDS producida con tecnología de DNA recombinante en una línea celular humana.

La TRE intravenosa provee de manera exógena la enzima que es internalizada a la célula por el receptor de manosa-6-fosfato. Una vez internalizada la enzima es transferida a los lisosomas para llevar a cabo su actividad de sulfatasa en el catabolismo de GAGs.

Para valorar la actividad de la TRE se llevaron a cabo estudios clínicos controlados estandarizados con la administración intravenosa de idursulfasa-placebo. La dosis utilizada fue de 0.5mg/kg de peso corporal por semana en infusión de 3 horas de duración. La Idursulfasa (Elaprase[®], Shire Human Genetic Therapies, Inc., Cambridge, MA, USA). En la evaluación se ha observado que los pacientes que reciben Idursulfasa a 53 semanas de tratamiento, presentan mejoría en la evaluación de la marcha por el test de distancia caminada en 6 minutos.²⁰ Y en la evaluación de la prueba de porcentaje de capacidad vital forzada (FVC) aumenta por arriba de la línea base. Ambas en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Disminución del volumen hepático y esplénico. Otro parámetro que se tomó en cuenta fue la cuantificación de GAGs en orina los cuales fueron significativamente reducidos en los pacientes con TRE en comparación con los tratados con placebo.

En las encuestas de calidad de vida de padres e hijos refieren mejoría con respecto a la línea basal y el placebo.²¹ La mayoría de estudios han sido realizados en población infantil y dado que el 90% de los pacientes fallecen antes de los 25 años la información en adultos después de los 30 años es muy limitada, sin embargo se cuenta con el reporte de un caso de varón de 31 años el cual recibió TRE por 6 meses presentando mejoría significativa recuperando la marcha en distancias cortas, con disminución de la rigidez articular, y mejoría en la calidad de vida. Lo cual aunque de manera limitada, reafirma los beneficios de la TRE aun en inicio tardío. En conclusión, las infusiones semanales de idursulfasa podrían ser tan eficaces en pacientes adultos con MPS II, como lo son en los más jóvenes. Incluso aquellos enfermos con una rigidez articular grave como resultado de una evolución prolongada, podrían encontrar alivio sintomático²².

Por otro lado se ha comprobado que mejora la tasa de crecimiento de acuerdo al reporte de HOS (resultado de la encuesta de Hunter), sin embargo Zuber et al (2014) no concuerda con estos resultados.²³

El seguimiento sugerido para los pacientes en TRE se presenta en el siguiente cuadro.²⁵

La presencia de reacción desfavorable a la terapia intravenosa se presenta en el 69% de los casos. Dentro de los efectos adversos descritos en el TRE se encuentra como en todos los medicamentos intravenosos el riesgo de choque anafiláctico, y en general respuestas de hipersensibilidad (IRRs), este tipo de reacciones se observan en las primeras 24 hrs y la mayoría no requiere hospitalización ni discontinuar el tratamiento. Los eventos adversos de IRRs relacionados a TRE son dolor de cabeza, eritema, hipertensión, pirexia, flujo nasal, prurito y urticaria. Ocurre formación de anticuerpos IgG en 46.9% y de IgM se desconoce. Sin embargo los cambios en la marcha, FVC, volumen hepático y esplénico, así como la eliminación urinaria de GAGs no parecen afectarse por anticuerpos neutralizantes.

Los eventos adversos serios se han reportado en una minoría de los pacientes estudiados, ha habido únicamente 2 fallecimientos de los cuales uno se debió a infecciones pulmonares y el otro a falla cardiaca.

La Idursulfasa no cruza la barrera hematoencefálica por lo cual por lo que no se observa una mejoría en la función intelectual en los pacientes con MPS II.²⁴

JUSTIFICACIÓN

La MPS tipo II o síndrome de Hunter es una enfermedad multisistémica, su detección oportuna, especialmente en los casos atenuados, determina la oportunidad de iniciar una TRE antes que algunos cambios o afectaciones sean irreversibles; no existe hasta ahora un biomarcador que permita predecir el pronóstico de la enfermedad o su progresión a la forma severa de la misma.

Hasta ahora no ha sido posible establecer una correlación genotipo/fenotipo de la enfermedad, si bien en delecciones muy largas se ha observado manifestaciones más severas (incluyendo neurológicas) de la enfermedad.

Recientemente se han reportado cerca de 30 mutaciones nuevas en población latinoamericana.

El conocimiento de las características genotípicas/fenotípicas de pacientes que son atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades por Depósito Lisosomal, para su evaluación e integración, permitirá mejorar el conocimiento acerca del espectro de esta enfermedad en nuestro país.

Los estudios epidemiológicos, por otro lado, no se reducen al simple recuento de casos dentro de una población y su utilidad no se limita a describir las características de las enfermedades o su frecuencia, además integrar la historia natural de la enfermedad, e identificar líneas de investigación, en particular de enfermedades por depósito lisosomal como el síndrome de Hunter.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características genotípicas y fenotípicas en una corte de pacientes con Síndrome de Hunter que son valorados en la CRNEDL, en esta UMAE HG CMNR?

OBJETIVO GENERAL

Describir las características genotípicas y fenotípicas de una corte de pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter que son valorados en la CRNEDL, en esta UMAE HG CMNR

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer el genotipo de los pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter atendidos en la CRNEDL, en esta UMAE HG CMNR

Determinar el fenotipo de los pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter al momento del diagnóstico.

HIPÓTESIS

No se requiere por el tipo de estudio

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.
Serie de casos

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes de 0 a 16 años con Síndrome de Hunter, valorados en la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

1. Edad de 0 a 16 años
2. Género masculino y femenino
3. Con el diagnóstico de Síndrome de Hunter, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
4. Expediente clínico/electrónico completo.

Criterios de no inclusión

1. Pacientes con expedientes incompletos

Criterios de exclusión

No aplica.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra no paramétrica, casos consecutivos por convenir así al estudio

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva empleando frecuencias y tablas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas.

VARIABLES

EDAD:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo que ha vivido una persona. ⁽²⁵⁾

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses.

TIPO DE VARIABLE: CUANTITATIVA

ESCALA DE MEDICIÓN: NUMÉRICA DISCRETA

UNIDAD DE ANÁLISIS: NÚMERO DE MESES

SEXO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. ⁽²⁵⁾

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso.

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICIÓN: NOMINAL

UNIDAD DE ANÁLISIS: DICOTÓMICA (MASCULINO, FEMENINO)

SÍNDROME DE HUNTER:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: La mucopolisacaridosis de tipo II (MPS II o síndrome de Hunter; OMIM +309900 [disponible en OMIM -Online Mendelian Inheritance in Man- Bethesda, MD, National center for Bio- technology Information, National Library of Medicine]) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (IDS).⁽¹⁹⁾

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, confirmado y consignado en el expediente clínico.

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICIÓN: NOMINAL

UNIDAD DE ANÁLISIS: DICOTÓMICA (PRESENTE, AUSENTE)

GENOTIPO:

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Suma de genes que aporta un cromosoma. ²⁵

Patología genética con herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen *IDS* que codifica para esta enzima se encuentra localizado en el cromosoma X (locus Xq28) y consta de 9 exones describiéndose más de 300 mutaciones y cuya mutación se refleja en la deficiencia de la actividad enzimática de iduronato-2-sulfatasa ^{19,26}

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Mutación genética estudiada mediante estudio molecular referidos en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICIÓN: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANÁLISIS: PRESENTE O AUSENTE

FENOTIPO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Conjunto de propiedades observables en un ser vivo. Expresión del genotipo en función de un determinado ambiente. Los rasgos fenotípicos incluyen rasgos tanto físicos como conductuales.²⁵

Facies tosca: arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, surco nasolabial largo, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte y posición dental, hipertrofia amigdalina, orejas gruesas.

Hirsutismo, pelo grueso y tosco.

Cuello y tórax corto.

Aparato respiratorio: cornaje nasal, estridor laríngeo, rales pulmonares.

Aparato cardiovascular: soplos cardíacos y trastornos de conducción.

Abdomen: hepatoesplenomegalia, hernia inguinal o umbilical.

Alteración de la columna (giba lumbar).

Rigidez articular y trastornos en la marcha.

Lesiones dermatológicas: lesiones papulares en empedrado en área escapular, mancha mongólica aberrante.

Fenotipo conductual típico (hipercinesia, retardo mental)¹⁹

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

DISMORFIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Del griego “dis” que significa “alteración” y “morfia” que significa “forma”

Pequeñas rasgos o anomalías menores, y que no definen a ninguna enfermedad determinada, pero pueden formar parte de algún síndrome genético.²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

DISOSTOSIS MULTIPLE:

DEFINICION CONCEPTUAL: Del griego dys, indicación de la dificultad y osteon, hueso. Trastorno del desarrollo óseo.²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

RIGIDEZ ARTICULAR:

DEFINICION CONCEPTUAL: Disminución de la funcionalidad de una articulación. ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

HEPATOMEGALIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Es el aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad. ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

ESPLENOMEGALIA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Es el aumento del tamaño del bazo, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad. ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

SORDERA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Dificultad o la imposibilidad de usar el sentido del oído debido a una pérdida de la capacidad auditiva parcial (hipoacusia) o total (cofosis) ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

OPACIDAD CORNEAL:

DEFINICION CONCEPTUAL: Pérdida de la transparencia de la córnea ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Manifestaciones clínicas referidas en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: PRESENTE O AUSENTE

ACTIVIDAD ENZIMATICA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Cantidad de enzima que cataliza la conversión de 1 μmol de sustrato en un minuto. ⁽²⁵⁾

DEFINICION OPERACIONAL: Valores referidos en el expediente clínico

TIPO DE VARIABLE: CUANTITATIVA

ESCALA DE MEDICION: DE INTERVALO CONTINUA

UNIDAD DE ANALISIS: NUMERICA expresada en $\mu\text{mol}/1/\text{hr}$

ESPECTRO CLINICO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Conjunto o serie de elementos que forman un todo ²⁵

DEFINICION OPERACIONAL: Clasificación tradicional de los pacientes en formas leves o atenuadas y graves con base a la sobrevida y presencia o ausencia de afección neurológica.

TIPO DE VARIABLE: CUALITATIVA

ESCALA DE MEDICION: NOMINAL DICOTOMICA

UNIDAD DE ANALISIS: ATENUADO-GRAVE

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes de pacientes de 0 a 16 años con Síndrome de Hunter valorados en la CRNEDL de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, una vez aplicados los criterios de selección de los pacientes se procedió a la recolección de datos en las hojas correspondientes, posteriormente se codificaron y se vaciaron en una hoja de cálculo para finalmente proceder al análisis estadístico.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, IMSS con número de registro R-2014-3502-127.

Se apega a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

No existió riesgo en la realización de este estudio observacional, ya que no se identificó la identidad de los pacientes incluidos, por tanto no fue necesario consentimiento informado por escrito del paciente o tutor.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Humanos

Se contó con los recursos humanos (Medico de Base y Médico Residente de Pediatría).

Materiales

El edificio de consulta externa del Centro Médico Nacional La Raza cuenta con el área física donde se concentraron los expedientes clínicos requeridos para el estudio.

Financieros

Se contó con el equipo necesario para el mismo sin necesidad de ameritar recursos adicionales.

Bioseguridad

Debido a que este estudio se analizó en forma retrospectiva con la información almacenada en los archivos de nuestro hospital no hubo riesgo alguno para los pacientes ni para los investigadores.

RESULTADOS

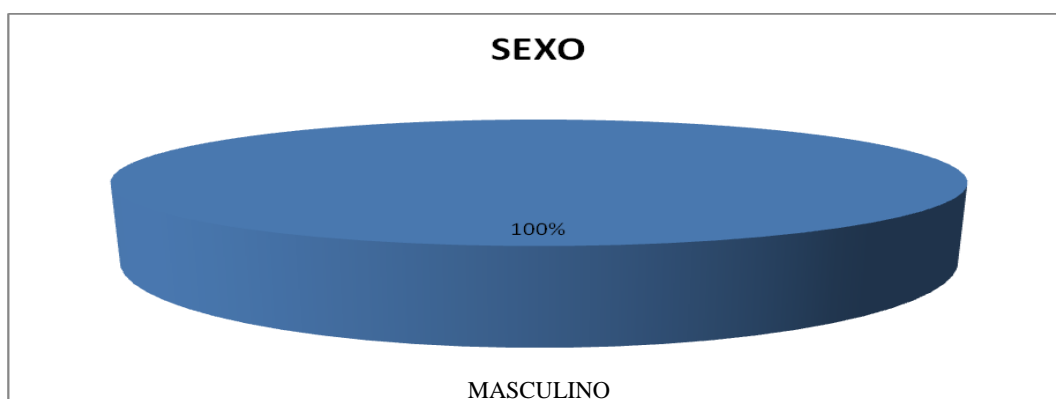
Se revisaron 18 expedientes de pacientes con Diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II o síndrome de Hunter valorados en la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de los cuales 12 cumplieron con criterios de inclusión y 6 se excluyeron por no contar con expediente completo.



SEXO

De los 12 pacientes seleccionados el 100% correspondió al sexo masculino

SEXO	MASCULINO	Total general
PACIENTES	12	12

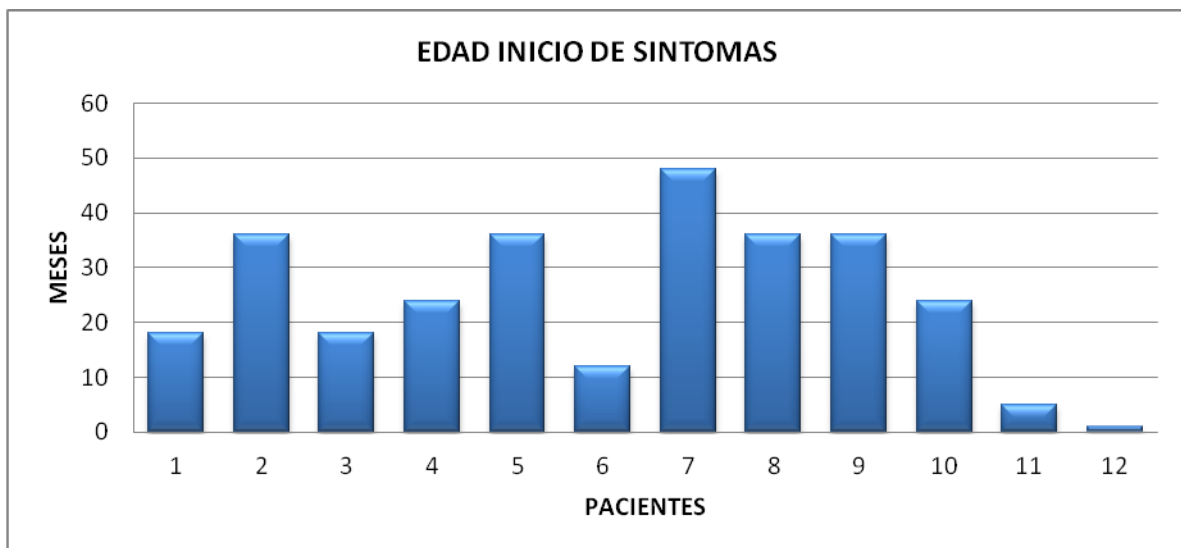


EDAD

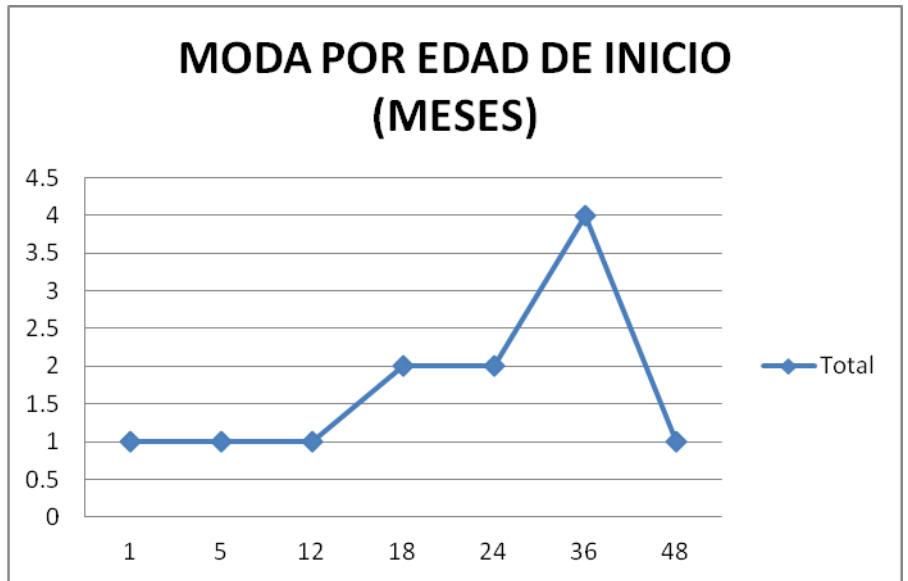
Edad de inicio de síntomas

La edad de inicio de síntomas fue desde una edad mínima de 1 mes hasta una edad máxima de 48 meses con una media de 24.5 meses, como se muestra en la siguiente tabla y gráficos.

PACIENTES	EDAD INICIO SINTOMAS (MESES)
1	18
2	36
3	18
4	24
5	36
6	12
7	48
8	36
9	36
10	24
11	5
12	1
MEDIA	24.5

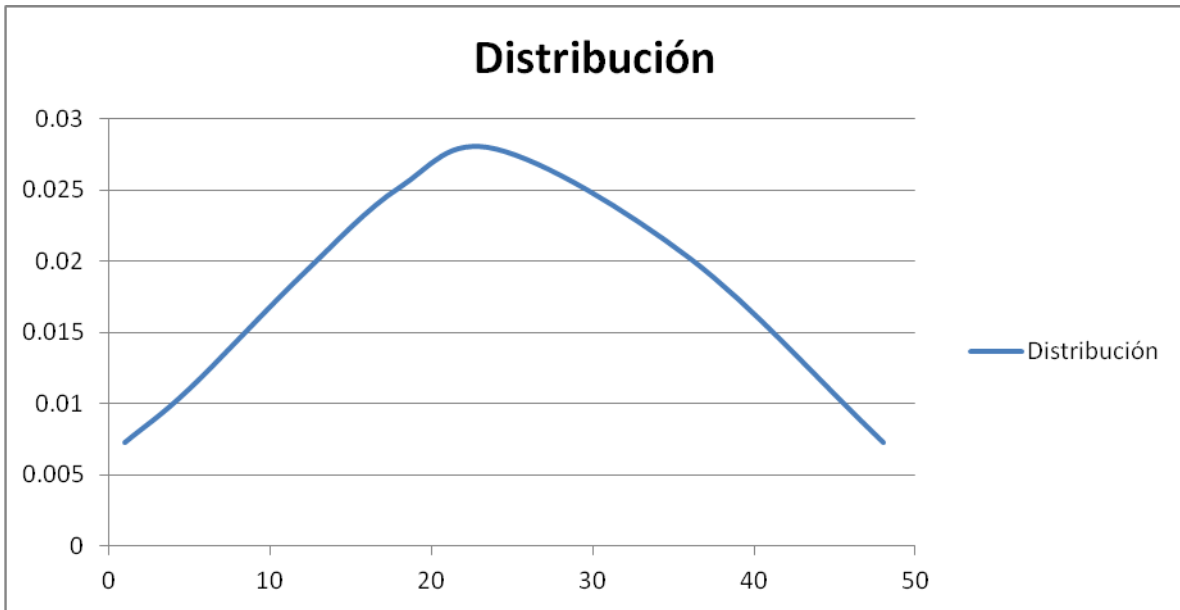


EDAD INICIO (MESES)	NO PACIENTES
1	1
5	1
12	1
18	2
24	2
36	4
48	1
Total general	12



VAR	187.9166667
-----	-------------

SD	13.70827001
----	-------------

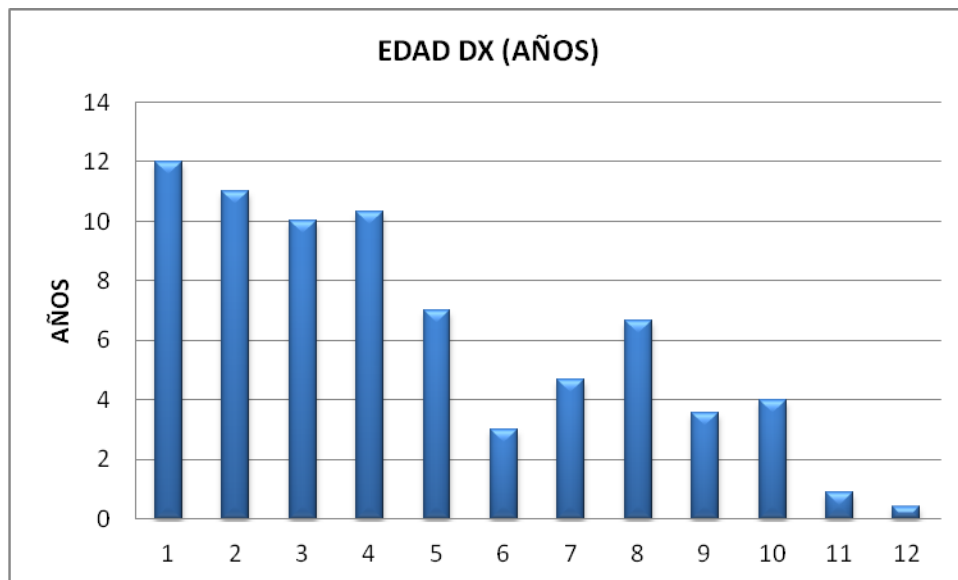


En esta grafica podemos observar la dispersión de datos respecto a la media

Edad de diagnostico.

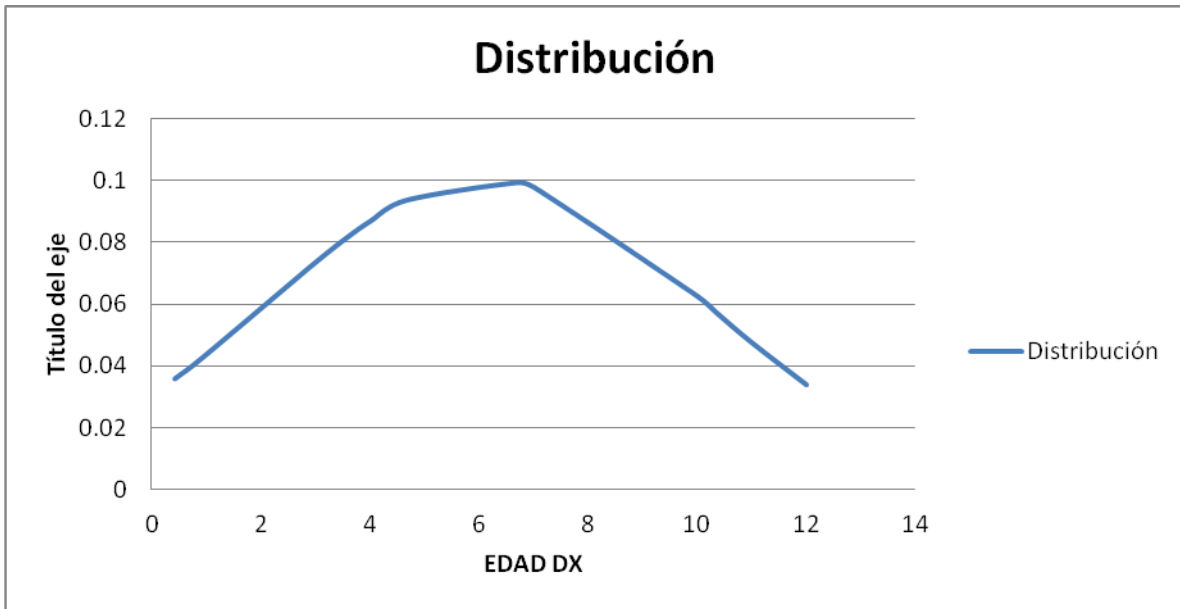
La edad al momento del diagnostico fue desde una edad mínima de 0.4 años (5 meses) hasta la edad mayor de 12 años.

PACIENTES	EDAD DIAGNOSTICO (AÑOS)
1	12
2	11
3	10
4	10.34
5	7
6	3
7	4.66
8	6.66
9	3.58
10	4
11	0.91
12	0.41
PROMEDIO	6.13



VAR	14.55377122
-----	-------------

SD	3.814940526
----	-------------

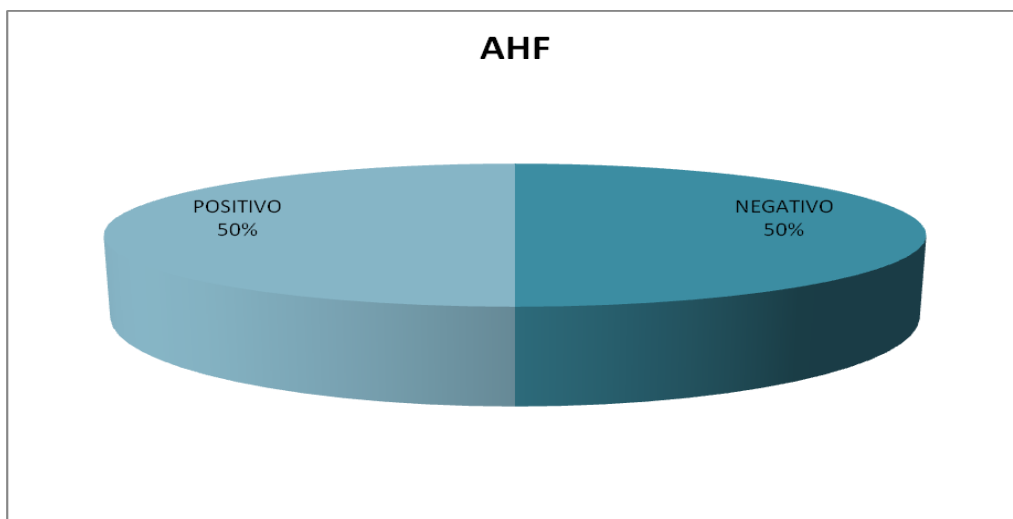


En este gráfico observamos una mayor dispersión respecto a la media

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES.

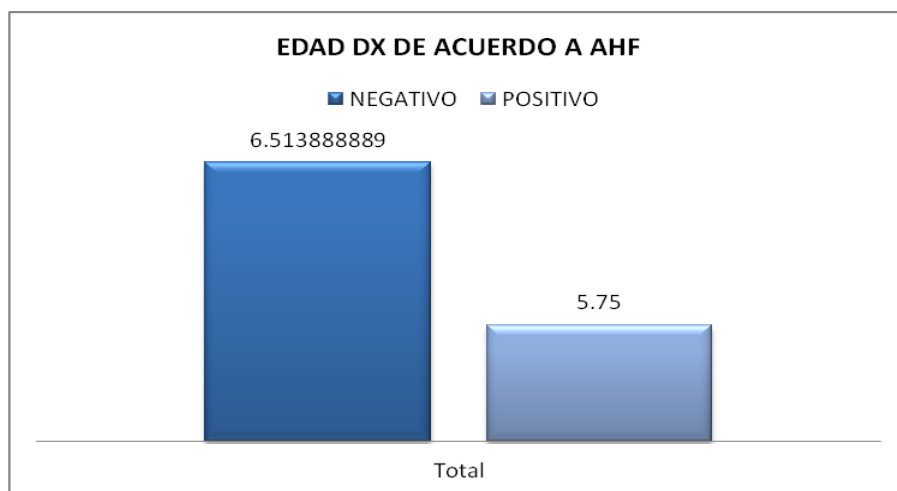
El 50% de los pacientes contaba con antecedente de algún familiar con las características del paciente.

AHF	Cuenta de PACIENTE
NEGATIVO	6
POSITIVO	6
Total general	12



No hubo una variabilidad significativa (0.8 años) respecto a promedio de edad al momento de diagnóstico tomando en cuenta a los pacientes que contaban con antecedentes familiares.

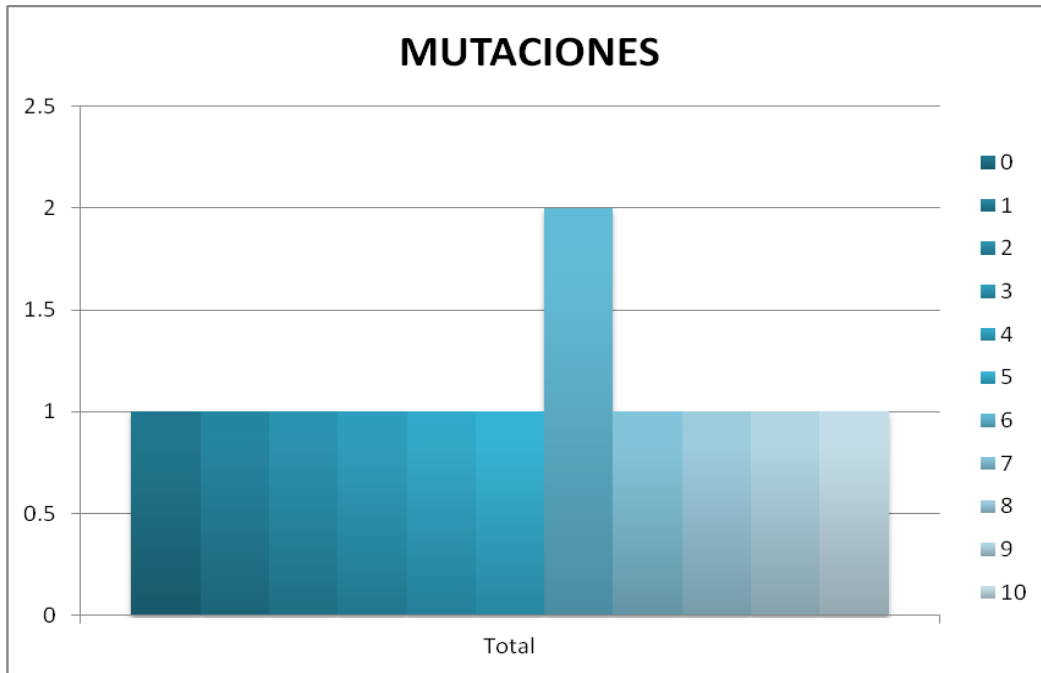
	AHF NEGATIVO	AHF POSITIVO	GENERAL
EDAD DIAGNOSTICO (AÑOS)	6.51	5.75	6.13



GENOTIPO

Se revisó estudio molecular encontrando la mutación en el 91% de los pacientes (11), las cuales se especifican en la siguiente tabla:

MUTACION	CLAVE
GEN POR IDS MUTACION HEMICIGOTA C.1508T>AP.V503D	1
IDS SECUENCIACIÓN MUTACIÓN HEMICIGOTA EN EXON 7 (C.928C>T P.Q310X)	2
GEN IDS, EXON 9 (C.1403G> C.P. R4568P)	3
SECUENCIACION DEL GEN. HEMICIGOTO PARA C.362A> G.P. Q121R	4
MUTACION HEMICIGOTA DEL GEN IDS INTRON 7 C.1006+1G>T	5
DELECIÓN AMPLIA HEMICIGOTA EN EXÓN 8 Y 9 DEL GEN IDS	6
GEN IDS HEMICIGOTA C.1403>A.O. R468Q	7
REARREGLO COMPLEJO DEL GEN IDS Y EL PSEUDOGEN IDS-2	8
SECUENCIACION DEL GEN IDS HEMICIGOTO EN EXON 9 (C.1425G>A.P. W475*)	9
GEN LOCALIZADO EN EX08, NUC CHANGE C 1011 > A (HEML). AA CHANGE P.W337X.	10
NO SE ENCONTRO, NO SE REALIZO ANALISIS PARA REARREGLOS COMPLEJOS	0

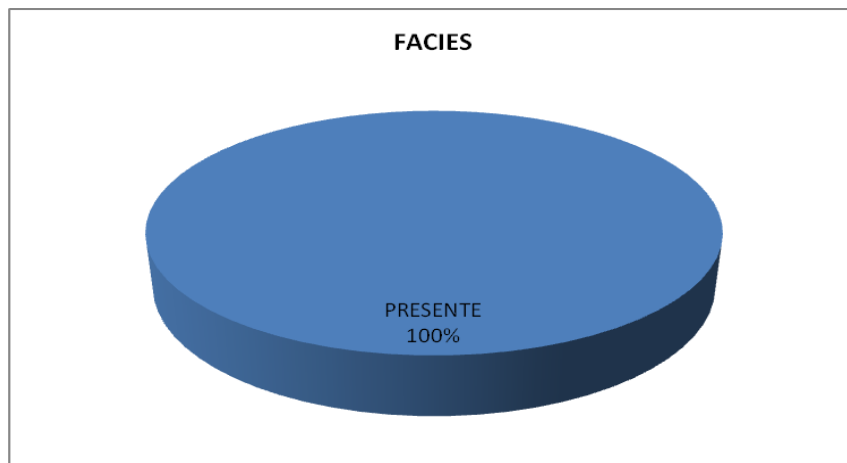


En 2 pacientes se presentó la misma mutación (delección hemicigota en exón 8 y 9 del gen IDS), no se encontraron mutaciones de novo.

FENOTIPO

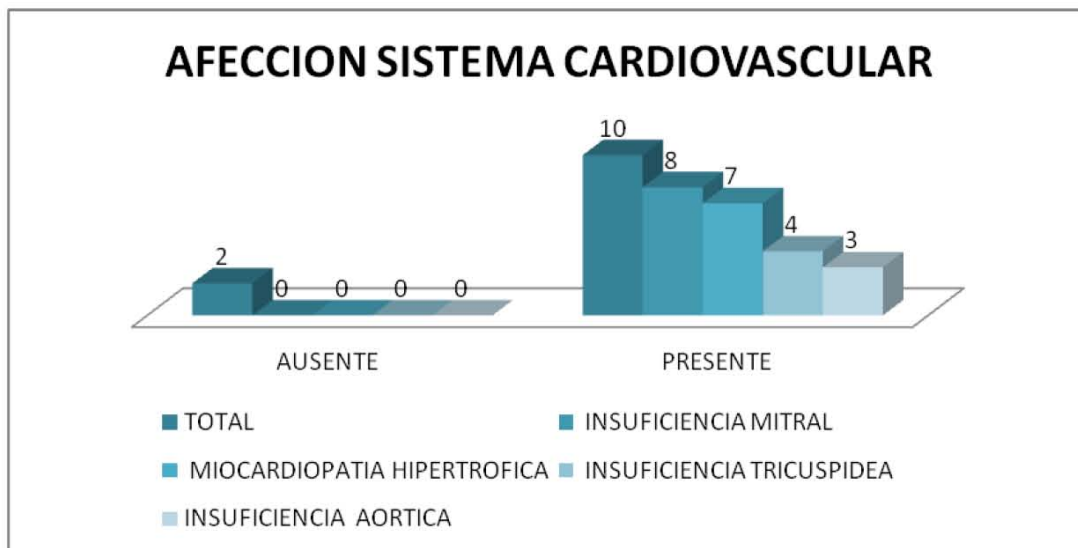
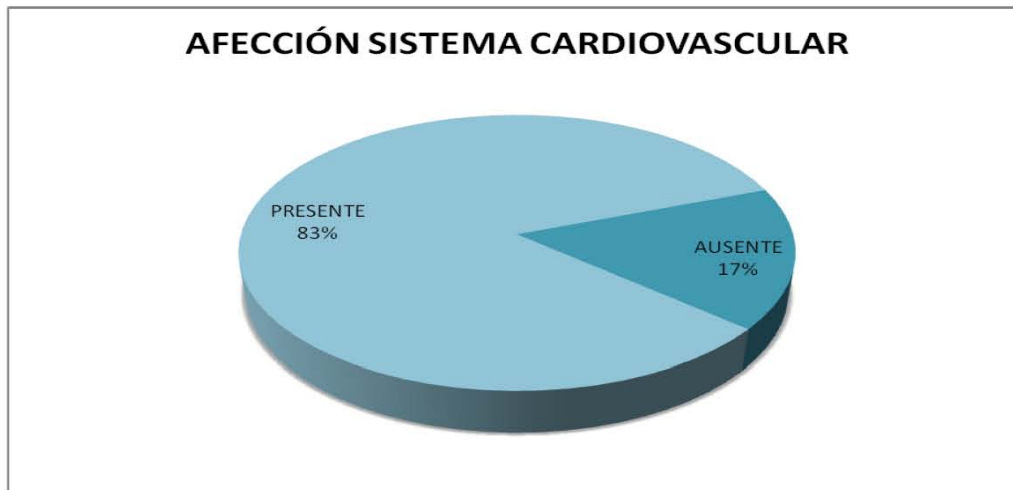
FACIES

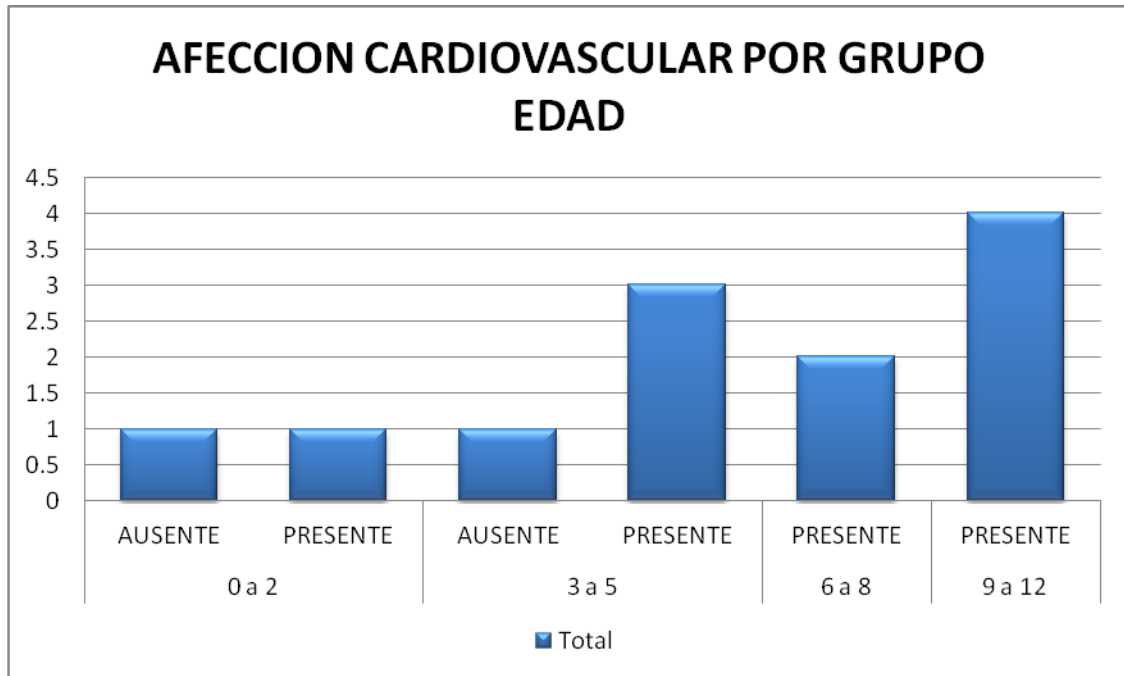
El 100% de los pacientes presentaron facies característica descrita: Facies tosca: arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, surco nasolabial largo, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte y posición dental, hipertrofia amigdalina, orejas gruesas.



AFECCIÓN DE SISTEMA CARDIOVASCULAR.

El 83% de los pacientes presentaron alteración a nivel de sistema cardiovascular: encontrando 70% miocardiopatía hipertrófica, 90% insuficiencia valvular (44% insuficiencia mitral, 11% insuficiencia mitral, 55% insuficiencia mitral, tricuspídea y aortica), 10% presente estenosis aortica.

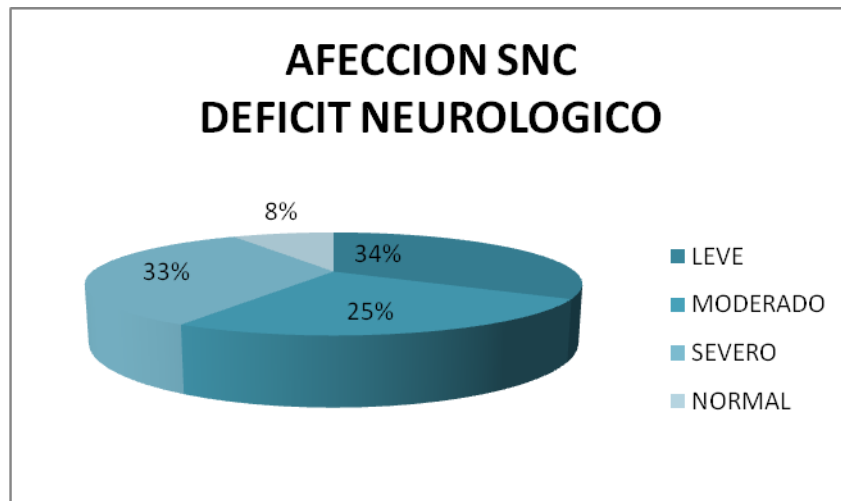


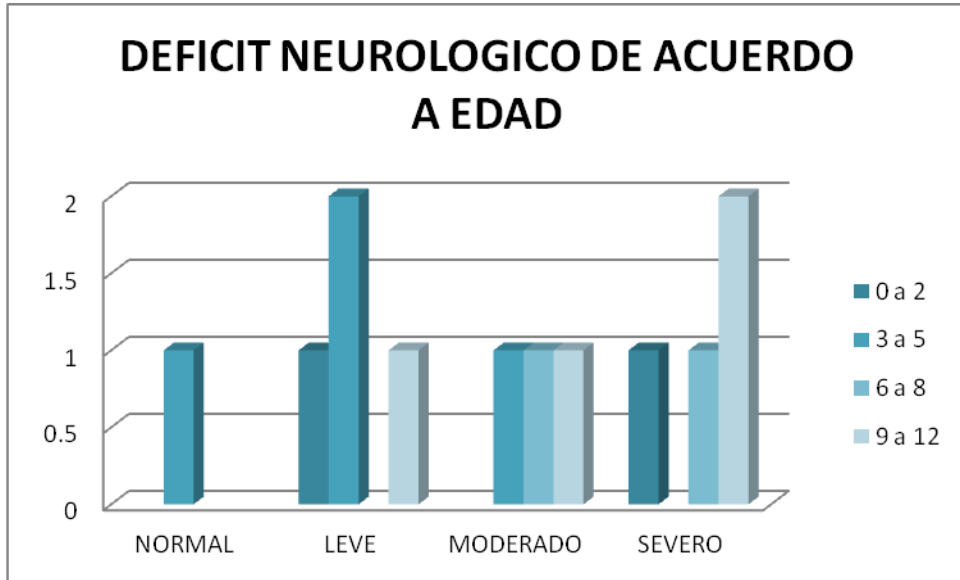


De acuerdo a lo siguiente observamos que a mayor edad se encuentra una mayor afección a nivel cardiovascular.

AFECCION DEL SISTEMA NERVIOSOS CENTRAL.

De acuerdo a la valoración especializada se encontró que el 34% de los pacientes presentaron retardo leve del neurodesarrollo, 25% moderado, 33% severo, 8.3% normal y en 16% se encontró síndrome piramidal.

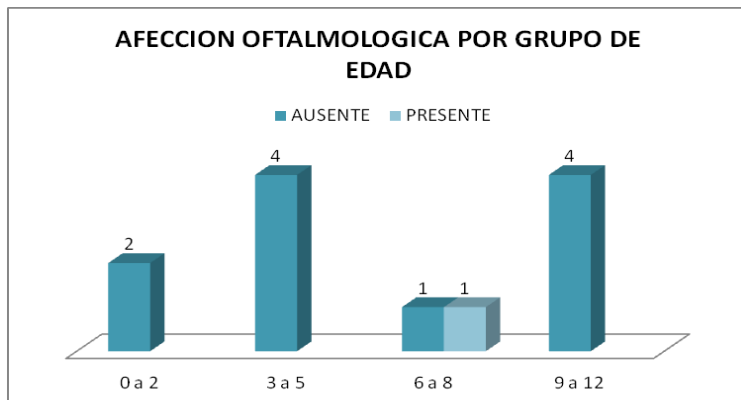
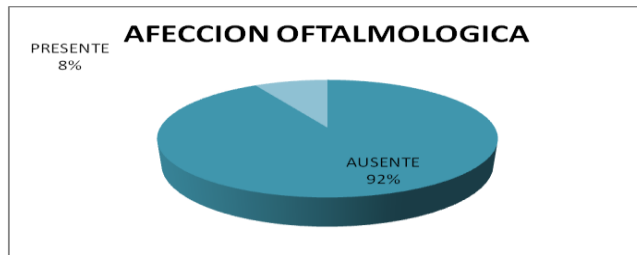




De acuerdo al grafico previo observamos que el déficit neurológico severo predomina en pacientes de mayor edad.

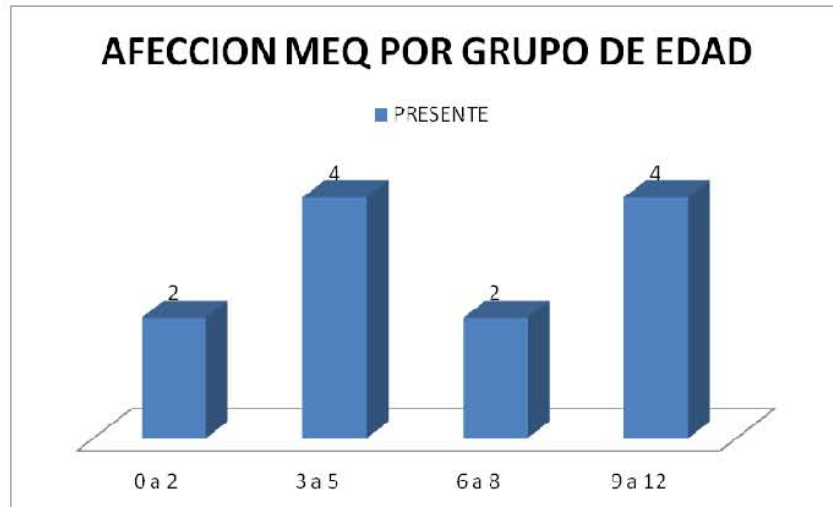
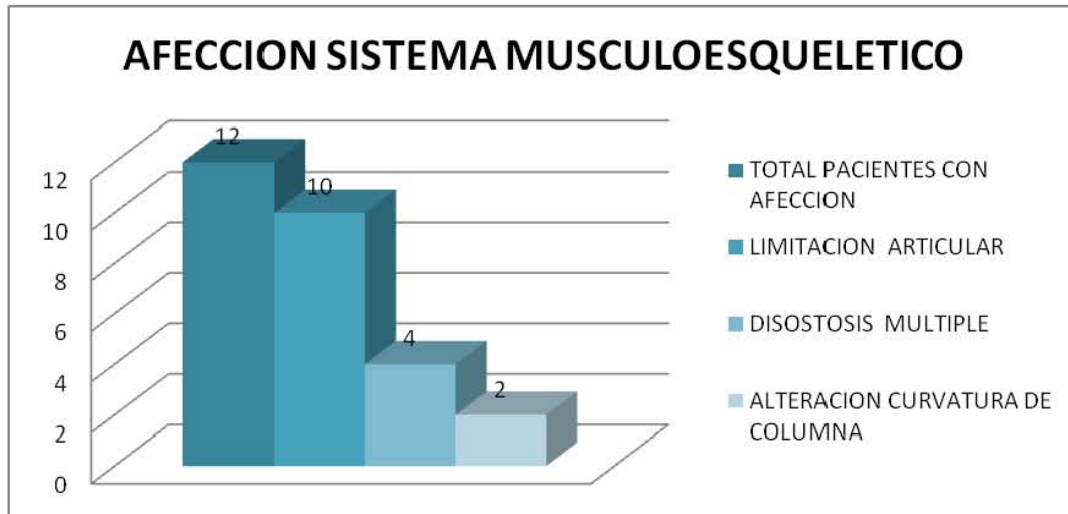
AFECCIÓN OFTALMOLOGICA.

De acuerdo a la valoración oftalmológica el 92% de los pacientes se encontró sin patología, 100% se descartó opacidad corneal, 8% (1) se presentó secuela secundaria a oclusión de arteria central de retina.



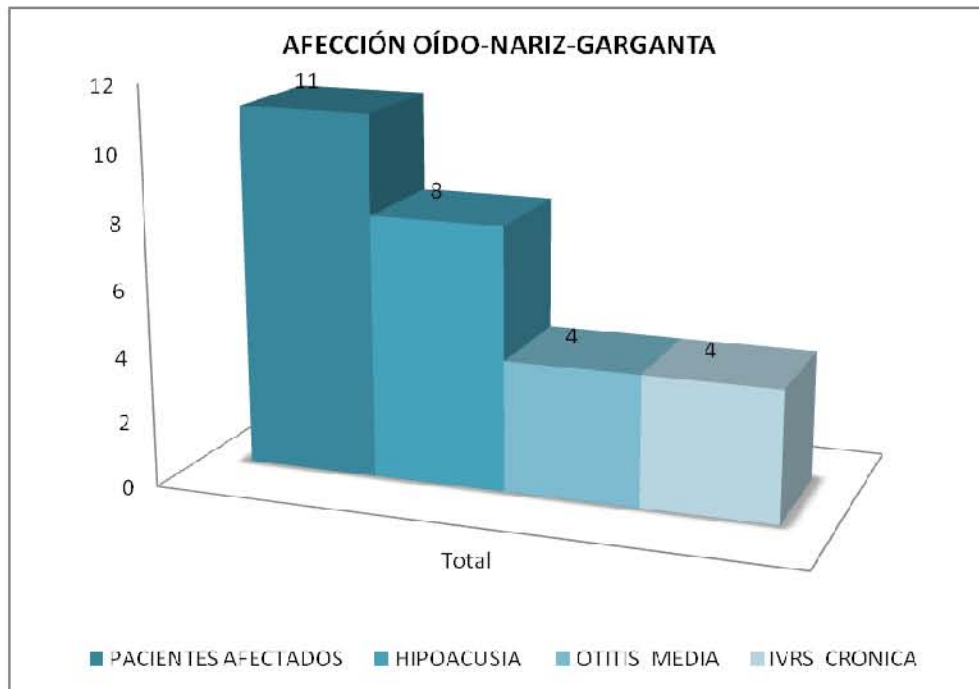
AFECCIÓN DEL SISTEMMA MUCOLOESQUELETICO.

A nivel musculoesquelético el 100% presentaron alguna alteración correspondiendo el 75% de los pacientes presentaron limitación de movilidad articular, 41% disostosis múltiple, 16% deformidad en curvatura de columna.

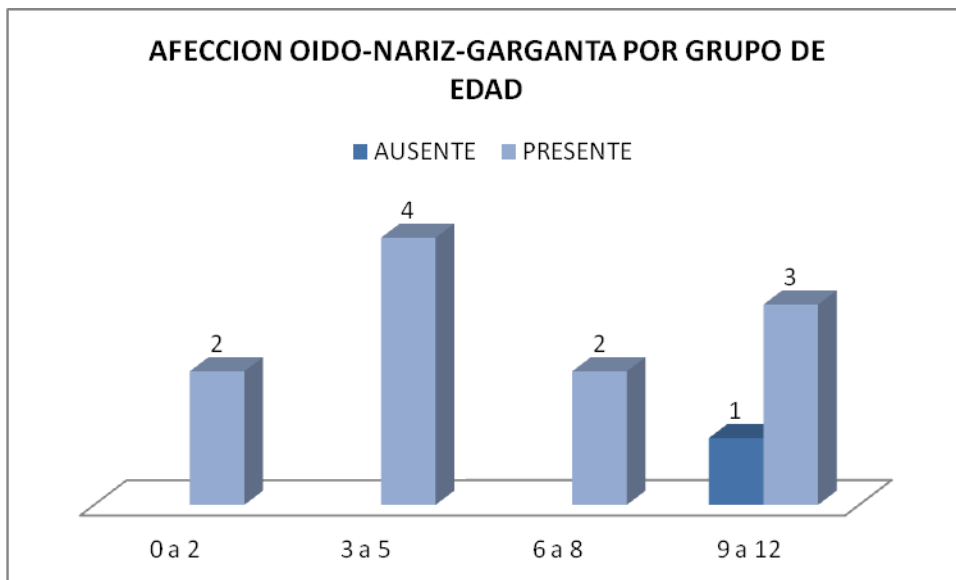


AFECCIÓN OÍDO-NARIZ-GARAGANTA.

El 92% de los pacientes presentaron alguna alteración a este nivel correspondiendo el 66.6% hipoacusia severa, 25% otitis media serosa, 33% adenoamigdalitis crónica

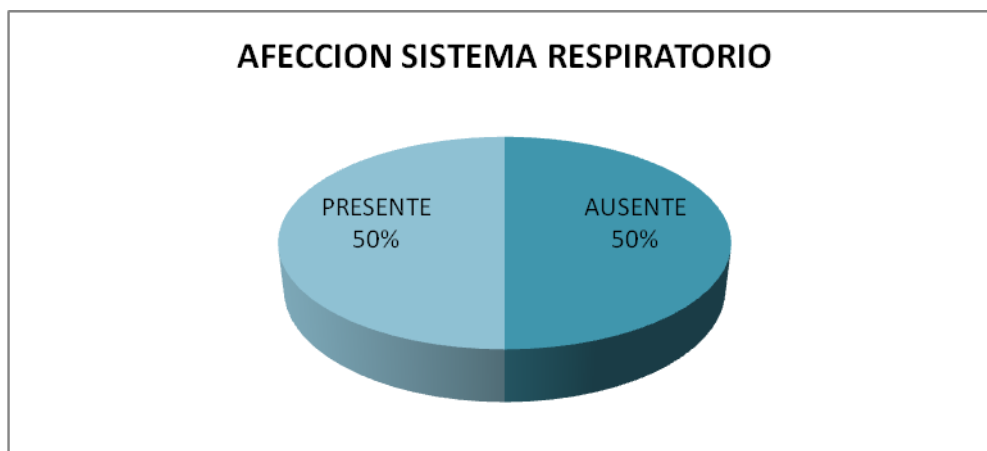


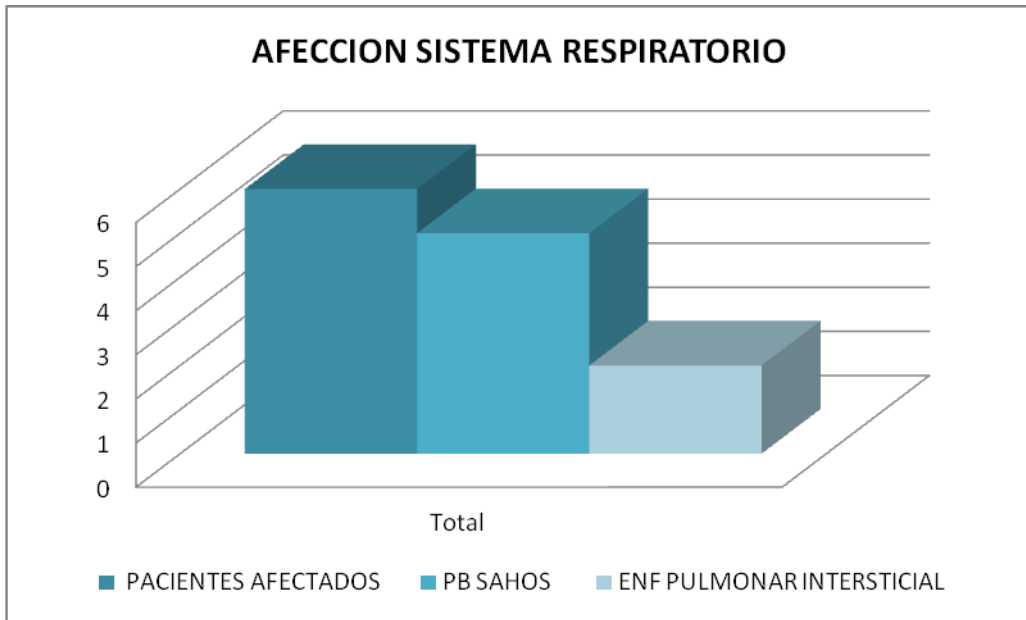
Como podemos observar en el siguiente grafico se encontró mayor afección a este nivel en edades tempranas



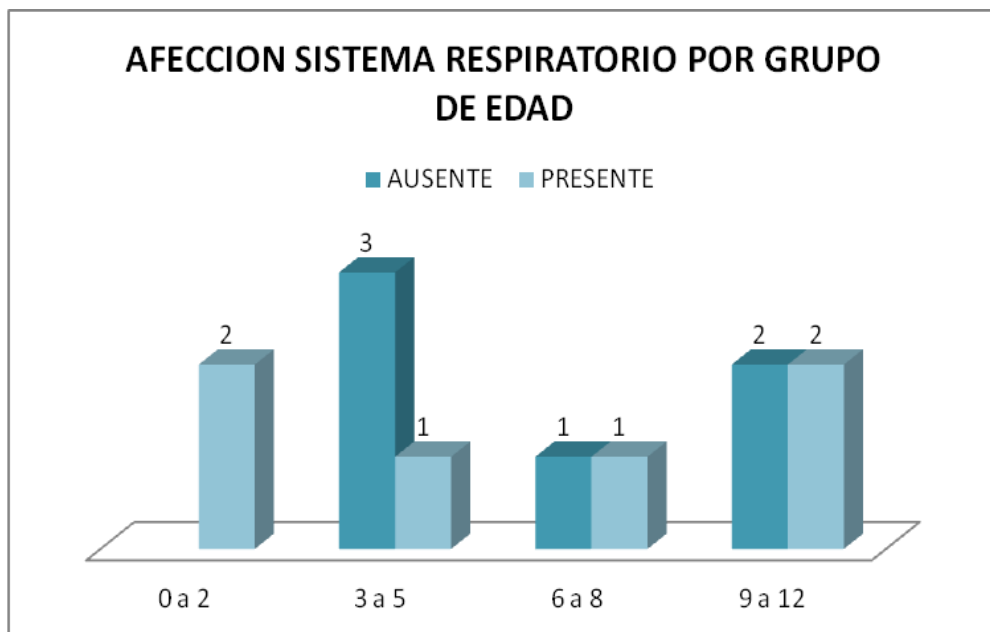
AFECCIÓN DE SISTEMA RESPIRATORIO.

El 50% de los pacientes presentaron afección a nivel de sistema respiratorio de los cuales el 41% de los pacientes se encontraron datos clínicos de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, 16.6% enfermedad pulmonar intersticial.



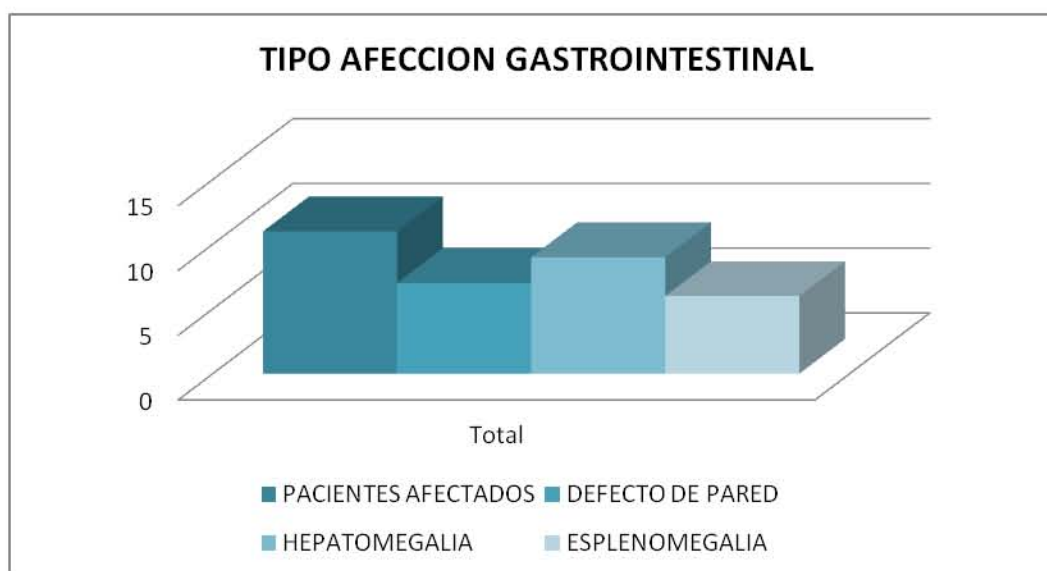


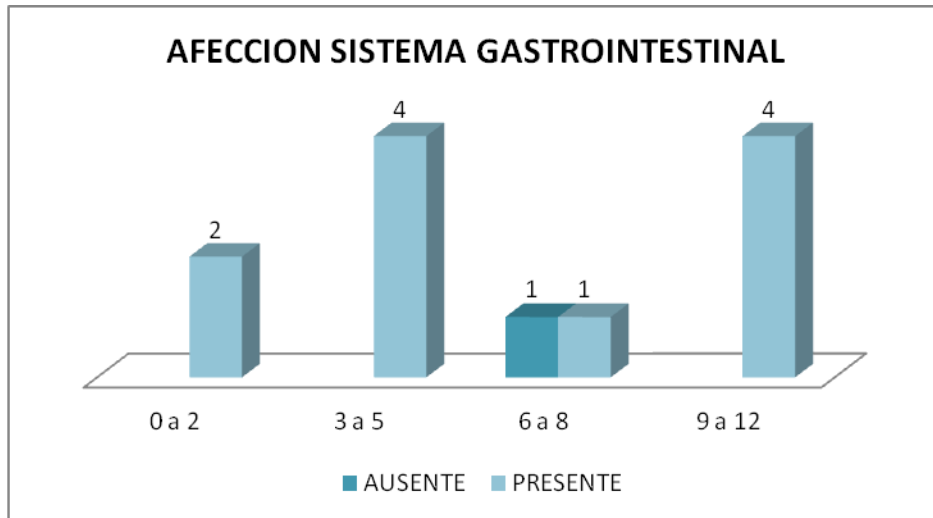
De igual forma que en afección de tracto superior de vías respiratorias se encuentra mayor afección en el grupo de edad preescolar como se muestra en el siguiente grafico:



AFECCIÓN GASTROINTESTINAL.

A nivel gastrointestinal se encontró alteración en el 92% de los pacientes de los cuales se presentó defecto de pared (hernia inguinal, umbilical) en el 66.6% de los pacientes, hepatomegalia 41%, esplenomegalia 8%, 50% hepatoesplenomegalia, 8% ERGE.

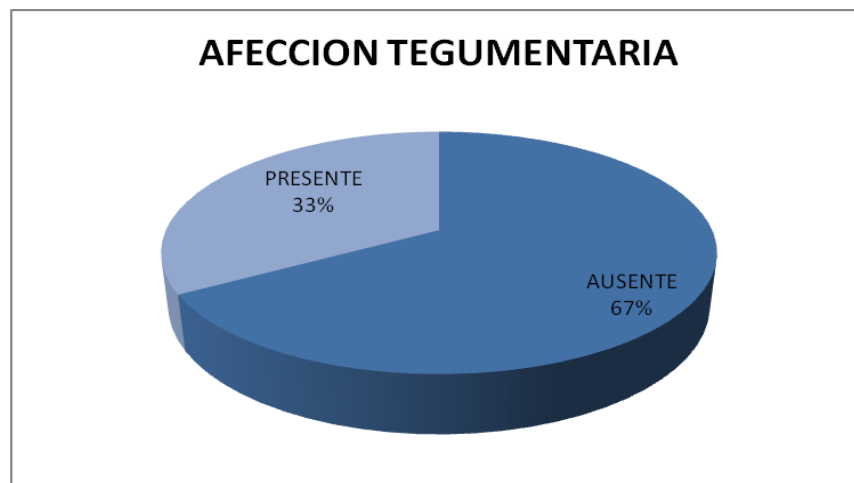


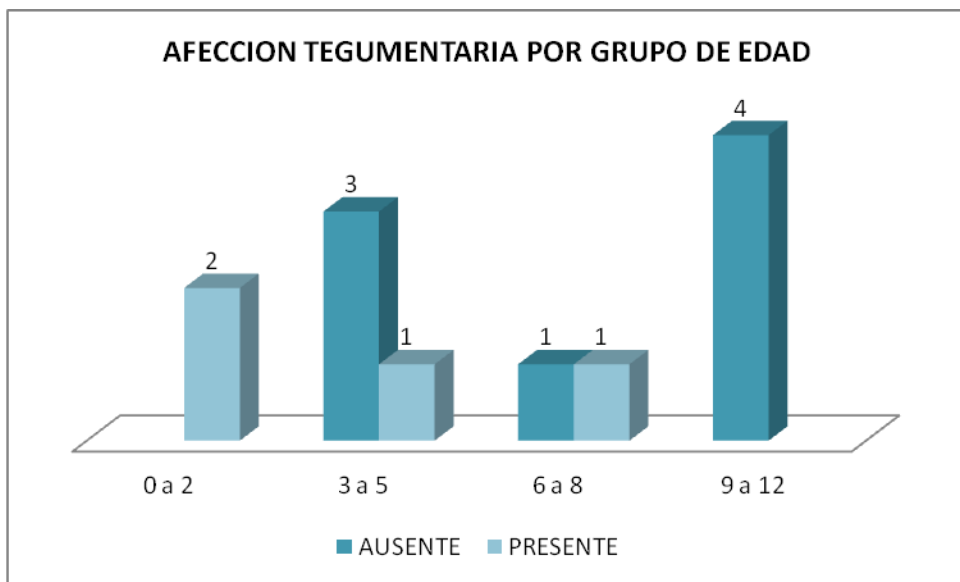
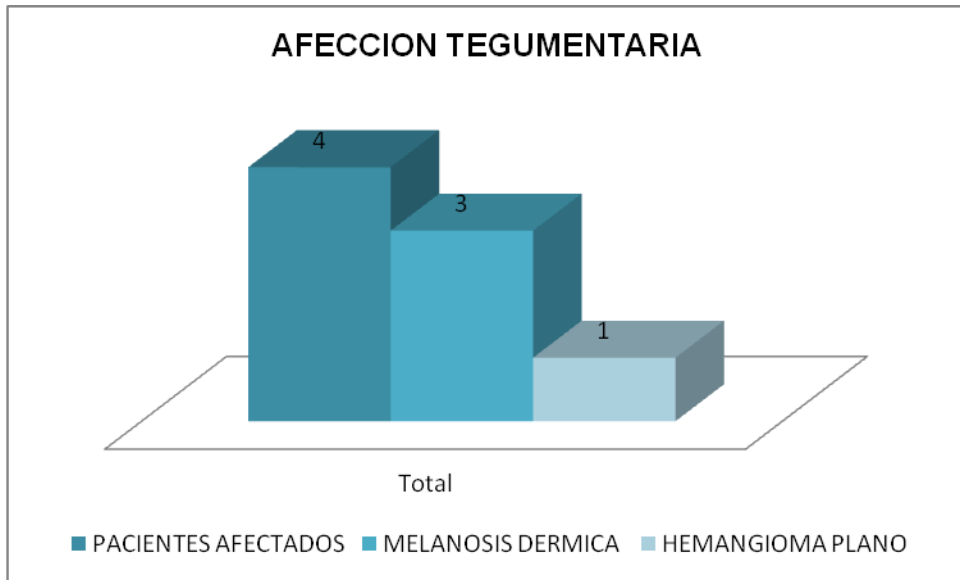


De acuerdo al siguiente grafico se observa que hay afección similar tanto a edad temprana como tardía.

AFECCIÓN TEGUMENTARIA.

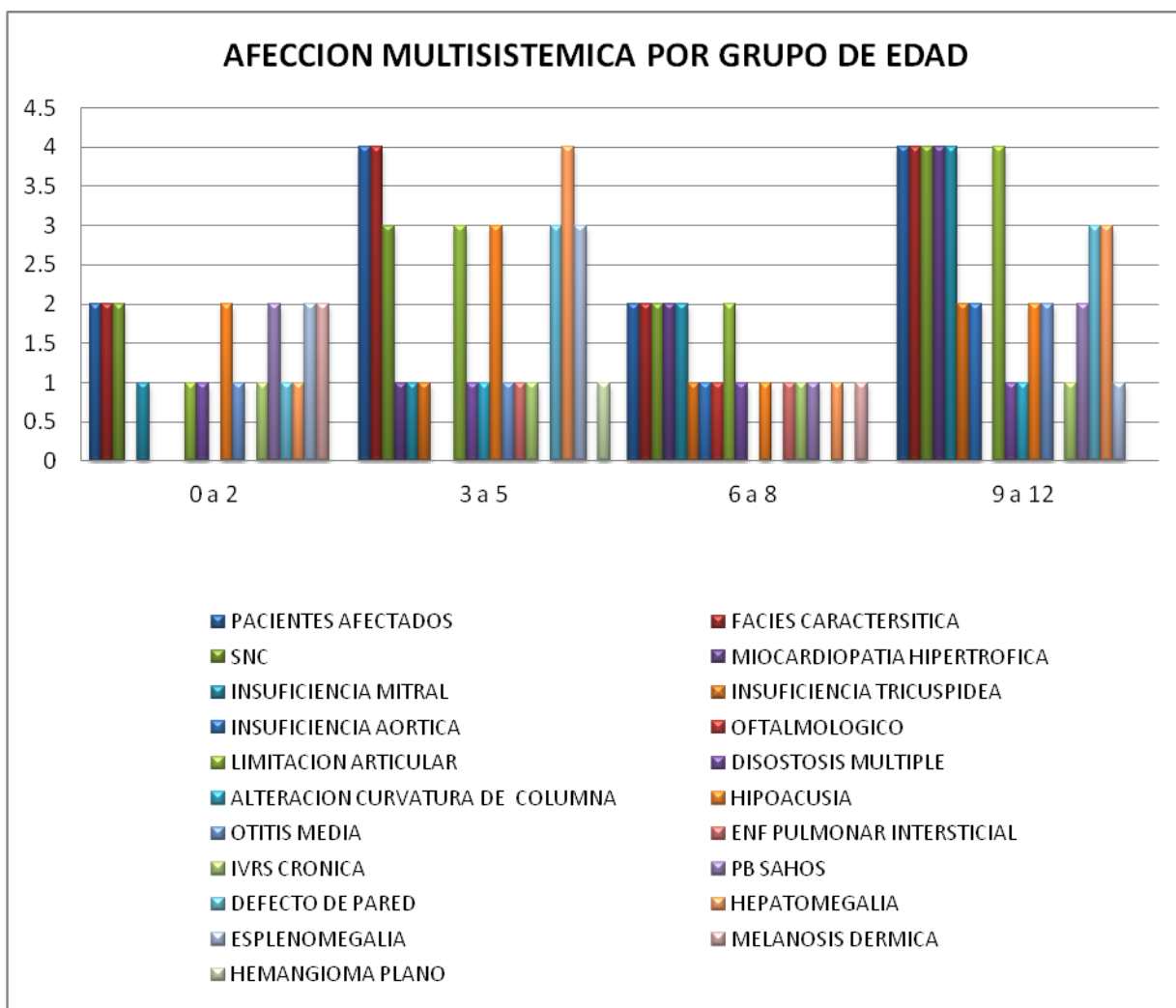
A nivel de piel y tegumentos el 33.3% de los pacientes presentaron alteración de los cuales 75% correspondía a melanosis dérmica, 25% hemangioma plano.





La afección a nivel de tegumentos se observó con mayor presentación en el grupo de edad de 0-2 años.

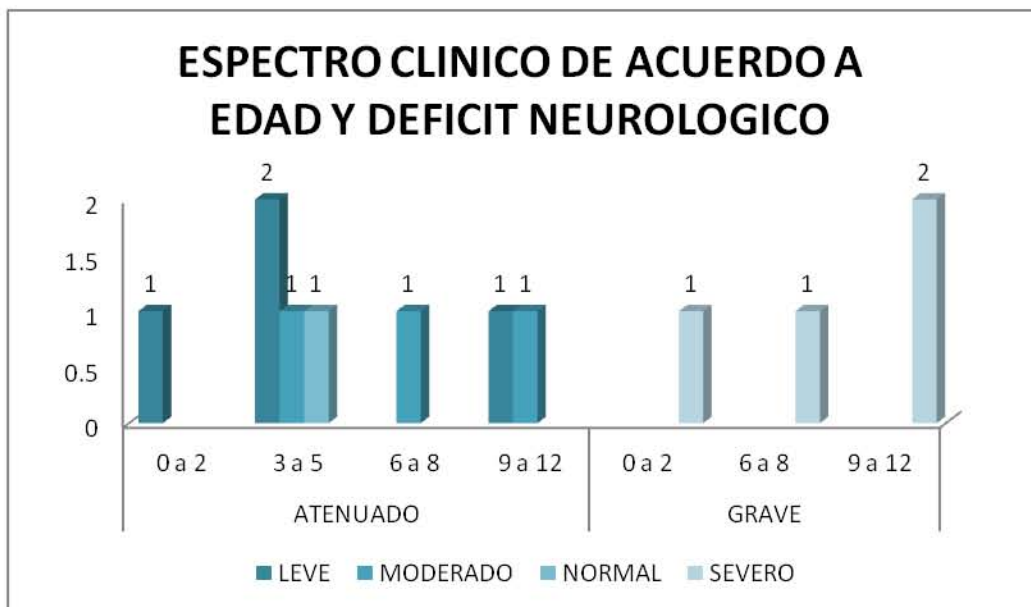
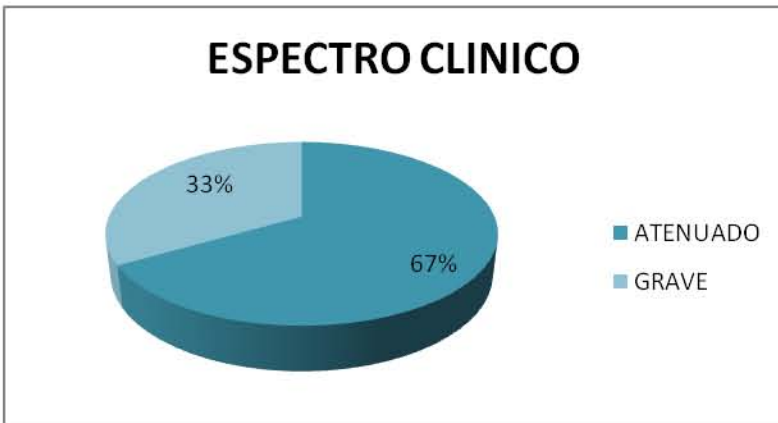
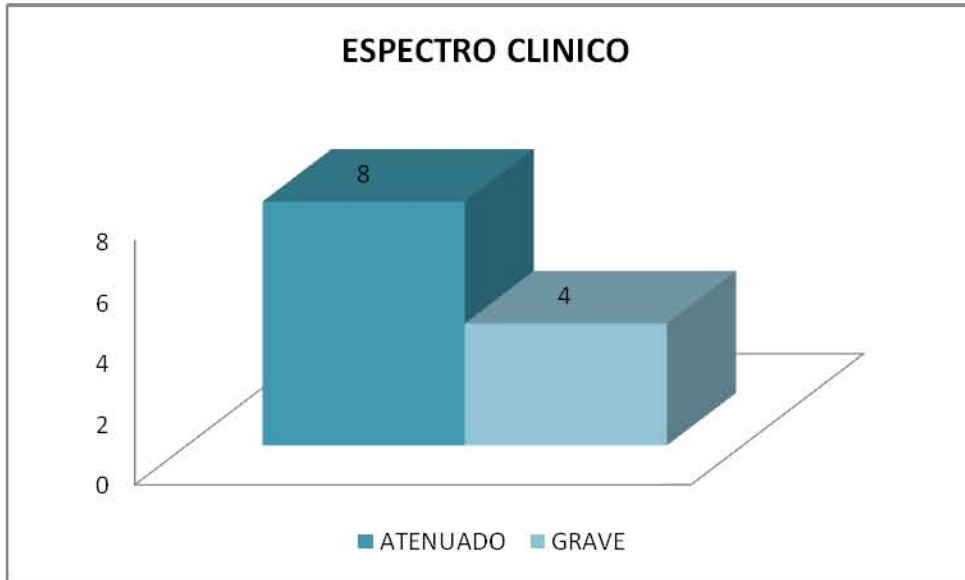
ANÁLISIS DE AFECCIÓN SISTÉMICA POR GRUPO DE EDAD.



Con los resultados obtenidos comparando por grupo de edad la afección en todos los sistemas se observó que a mayor edad se encuentra mayor afectación en sistema cardiovascular, SNC y musculoesquelético siendo menos evidente para otras afecciones.

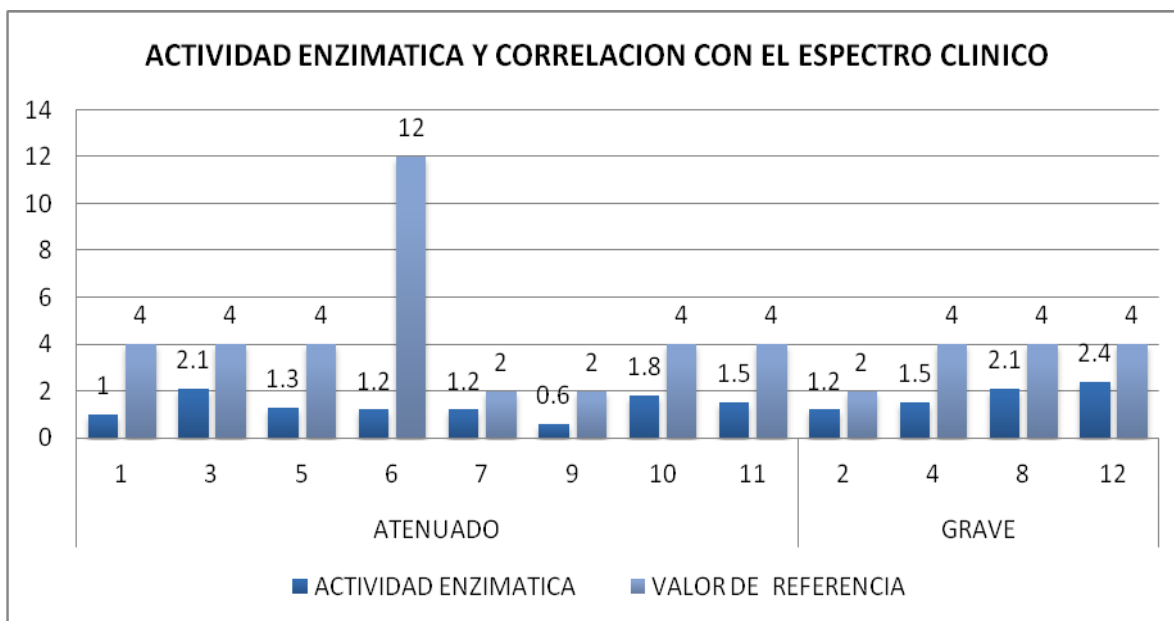
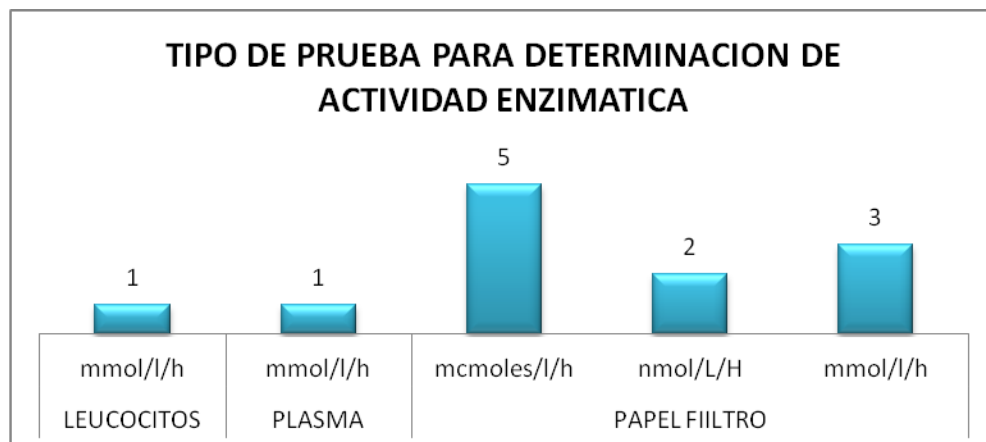
ESPECTRO CLINICO.

Se clasificó a los pacientes de acuerdo a espectro clínico atenuado y grave tomando en cuenta la afectación a nivel de SNC considerando retraso del neurodesarrollo leve y moderado como espectro clínico atenuado correspondiendo al 66.6% y espectro clínico grave a los que presentaban retraso del neurodesarrollo severo siendo el 33.3% como se muestra en los siguientes gráficos



ACTIVIDAD ENZIMÁTICA Y CORRELACIÓN CON ESPECTRO CLÍNICO.

De los expedientes revisados se encontró el resultado de actividad enzimática que de acuerdo al laboratorio en donde se realizó es diferente el tipo de prueba así como las unidades de medición y valor de referencia. El 83% de las pruebas se hicieron en papel filtro, 8% plasma y 8% en leucocitos.



Del 100% de los pacientes se corroboró una actividad enzimática menor al valor de rango de referencia. No se correlaciona nivel de actividad enzimática con el espectro clínico, y ya que se encuentran en diferentes unidades y tipo de prueba no se logra realizar una comparación real.

DISCUSIÓN

En el presente estudio el objetivo principal fue el describir las características genotípicas y fenotípicas de los pacientes afectados con MPS II que han sido valorados en el Centro de Referencia Nacional de Enfermedades de Depósito Lisosomal, lo cual se logró solo en 12 casos de los 18 analizados, debido a que 6 casos no presentaban expedientes completos.

De este análisis se desprende lo siguiente:

La detección de los primeros síntomas va desde el nacimiento hasta los 4 años, sin embargo de acuerdo a Shwartz la media de la edad de inicio se considera a los 18 meses y la edad media de diagnóstico hasta los 6 años mientras que la edad en que se detectan los primeros síntomas en la CNREDL, en esta UMAE HG CMNR se retrasa en los pacientes mexicanos no estableciendo una causa del porqué de dicho retraso, probablemente se deba a que antes del 2006 esta patología no tenía un tratamiento de reemplazo enzimático, y más aun no era asequible en nuestro medio.

Todos los pacientes correspondieron al sexo masculino resultado esperado por tratarse de una patología genética con herencia recesiva ligada a cromosoma X que afecta casi exclusivamente a varones, como se ha reportado en la literatura internacional.⁽¹⁹⁾

El genotipo de los pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter atendidos en la CNREDL, en esta UMAE HG CMNR coincide con la descrita en la literatura, que es muy variable y que pocas veces se encuentra el mismo análisis de mutación en varios pacientes, sin embargo aunque fue una población reducida la que se estudió en la unidad, se llegó a encontrar que dos pacientes presentaron el mismo análisis de mutación descrito en los resultados (deleción hemicigota en exón 8 y 9 del gen IDS).

El fenotipo de los pacientes pediátricos con Síndrome de Hunter atendidos en la CNREDL, en esta UMAE HG CMNR coincide con la descrita en la literatura.^(7,18,19)

Además se desprenden datos interesantes que no se han señalado con anterioridad en estudios mexicanos:

Afección cardiovascular; el 83% de los pacientes presentaron alteración a nivel de sistema cardiovascular: 70% presentaba miocardiopatía hipertrófica, 90% insuficiencia valvular (44% insuficiencia mitral, 11% insuficiencia mitral, 55% insuficiencia mitral, tricuspídea y aortica), 10% presento estenosis aortica.

Algo más a nivel del SNC esperado fue, el retardo severo en el neurodesarrollo hasta en un 33%, lo cual puede explicarse por la evolución natural de la enfermedad que atraviesa la barrera hematoencefálica, en los pacientes menores de 2 años, debido a la severidad de la enfermedad que no correlaciona con la cantidad residual de enzima circulante, y en los mayores de 6 años, se puede deber a un retraso en el diagnóstico y tratamiento.

También es importante resaltar en esta enfermedad no existen depósitos de substrato a nivel corneal lo que se traduce en opacidades, siendo esta un signo de diagnóstico diferencial respecto a MPS I⁽¹⁸⁾ en la población estudiada en el 100% se descartó opacidad corneal. Encontrando solo en un paciente afectación ya descrita a nivel de retina siendo estas las más frecuentes a nivel oftálmico.⁽⁷⁾

A nivel musculo esquelético lo que encontramos es muy similar a lo reportado en la literatura universal sobre todo que en todos los pacientes se encontró alteración, 75% de los pacientes presentaron limitación de movilidad articular, 41% disostosis múltiple, 16% deformidad en curvatura de columna y comprando con la edad se observo que a mayor edad mayor afección a este nivel.

Llama la atención también la alta prevalencia en nuestra población de una hipoacusia severa en el 66.6%, esperada según la literatura ⁽⁷⁾ Y que solo el 50% de los pacientes presentaran apneas obstructivas denominadas SAHOS.

Y por último lo que es sabido el grado de actividad enzimática residual no correlaciona con el grado de afectación de la enfermedad.

Sin embargo este estudio es muy importante en su tipo y demuestra la correlación clínica, paraclínica y fenotípica de nuestra población, por lo que sienta las bases para continuar analizando demás casos mexicanos y poder establecer a lo largo del tiempo una mayor correlación genotipo-fenotipo incluso que pudiera llegar a ser pronostica en nuestra población hispano – mexicana.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico clínico del Síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II concierne fundamentalmente al pediatra porque una gran mayoría de los casos se inicia clínicamente a edades tempranas.

Es necesario además difundir información respecto a las enfermedades por depósito lisosomal que aunque raras son importantes por su evolución clínica, esto con el fin de favorecer el diagnóstico oportuno y así iniciar un tratamiento oportuno con la finalidad de limitar que el daño a órganos sea irreversible.

La correlación genotipo: fenotipo es limitada como en los estudios descritos, será necesario seguir el análisis en los futuros pacientes de la CNREDL.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas M V et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology*, 2010, 33, 4, 589-604.
2. Valle, Beaudet, Vogelstein, et al. Scriver's *The online metabolic & molecular bases of inherited disease*. 2010. McGraw Hill. Chapter 136.
3. Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med* 1917. 10:104-106.
4. Rick M, Beck M, Eng C, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome) *Pediatrics* 2008;121:e377
5. Burton BK, Giugliani R, Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* (2012) 171:631-639
6. Burrow A, Leslie N. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II *Biologics: Targets & Therapy* 2008;2(2) 311-320
7. Guía de práctica clínica E76.1 Mucopolisacaridosis tipo II.
8. Schwartz I, Ribeiro M, Mota J et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II *Acta Paediatrica* 2007 96, pp. 63-70
9. Martínez E y Rodríguez F. Mucopolisacaridosis tipo II y la mutación G374sp. *Mol Syndromol* 2013 abril; 4 (4): 203-206.
10. Link B, Lapagess CP L, Gugliani R et al. Orthopedic manifestations in patients with mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) enrolled in the Hunter Outcome Survey. 2010. *Orthopedic Reviews* volume 2:e16.
11. Funga E, Johnson JA, Madden J et al. Bone density assessment in patients with mucopolysaccharidosis: A preliminary report from patients with MPS II and VI *J Pediatr Rehabil Med*. 2010 April 19; 3(1): 13-23.
12. Brusius-Facchina A C, Schwartz I V D, Zimmer C et al. Mucopolysaccharidosis type II: Identification of 30 novel mutations among Latin American patients. *Genética Molecular y Metabolismo* 2014 febrero, Volumen 111, Número 2, Pages 133-138
13. Brusius-Facchina A C, Abrahão L, Doederlein Schwartz I V et al. Extension of the molecular analysis to the promoter region of the iduronate 2-sulfatase gene reveals genomic alterations in mucopolysaccharidosis type II patients with normal coding sequence. *Gene* 2013 septiembre Vol 526, Número 2, Pages 150-154
14. Jurecka A, Krumina Z, Zuber Z et al. Mucopolysaccharidosis type II in females and response to enzyme replacement therapy. *Am J Med Genet A*. 2012 Feb; 158A(2):450-4.
15. Pinto de Camargo LL, Mluf SW, Leistner-Segal S. Are MPS II heterozygotes actually asymptomatic? A study based on clinical and biochemical data, X-inactivation analysis and imaging evaluations. *Am J Med Genet A*. 2011 Jan; 155A (1):50-7.
16. Nelson DL, Cox MM. *Leningher principles of biochemistry*. 5th edition. 2009. p. 253
17. Schlotawa L, Ennemann E C, Radhakrishnan K et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency *European Journal of Human Genetics*. 2011, 19, 253-261
18. Guelbert N, Amartino H, Alberas C et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):175-181

19. Scarpa M, Almassy Z, Beck M, et al Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72
20. Vellodi AW, Wright J, Cleary MA. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type II Department of Health UK.
21. Munzer J, Bodamer O, Burton B et al The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome—an expert panel consensus. Eur J Pediatr. 2012 171:181–188
22. Pérez-Calvo J, Bergua I, López MJ, et al. Respuesta precoz a idursulfasa en un paciente de 31 años de edad con síndrome de Hunter. Rev Clin Esp. 2011. 1-4.
23. Żuber Z, Rózdżyńska-Świątkowska A, Jurecka A, et al. The effect of recombinant human iduronato-2-sulfatase (idursulfase) on growth in young patients of Mucopolysaccharidosis. PLoS One. 2014; 9(1).
24. M. del Toro-Riera Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (Hunter Outcome Survey). REV NEUROL 2007; 44 (Supl 1): S13-7
25. Diccionario Mosby. Medicina Enfermería y ciencias de la salud. 5° edición.
26. Sociedad argentina de pediatría Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o enfermedad de Hunter Arch Argent Pediatr 2011;109 (2):175-181

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos.

**SINDROME DE HUNTER, CARACTERISTICAS GENOTIPICAS Y FENOTIPICAS
EN UNA CORTE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS**

NUMERO DE REGISTRO_____

NOMBRE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

GENERO: _____

EDAD DE INICIO DE SINTOMAS_____

EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO: _____

AHF: _____

ESTUDIO ENZIMATICO: FECHA_____

LEUCOCITOS_____

PAPEL FILTRO_____

REPORTE_____

ESTUDIO MOLECULAR: FECHA_____

REPORTE_____

FENOTIPO: ORGANOS/SISTEMAS AFECTADOS:

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/PERIFERICO	
ONG	
RESPIRATORIO	
CARDIOVASCULAR	
MUSCULO ESQUELETICO	
AUDITIVO	
VISUAL	
DIGESTIVO	
TEGUMENTARIO	
NEUROPSICOLOGICO	
OTROS	