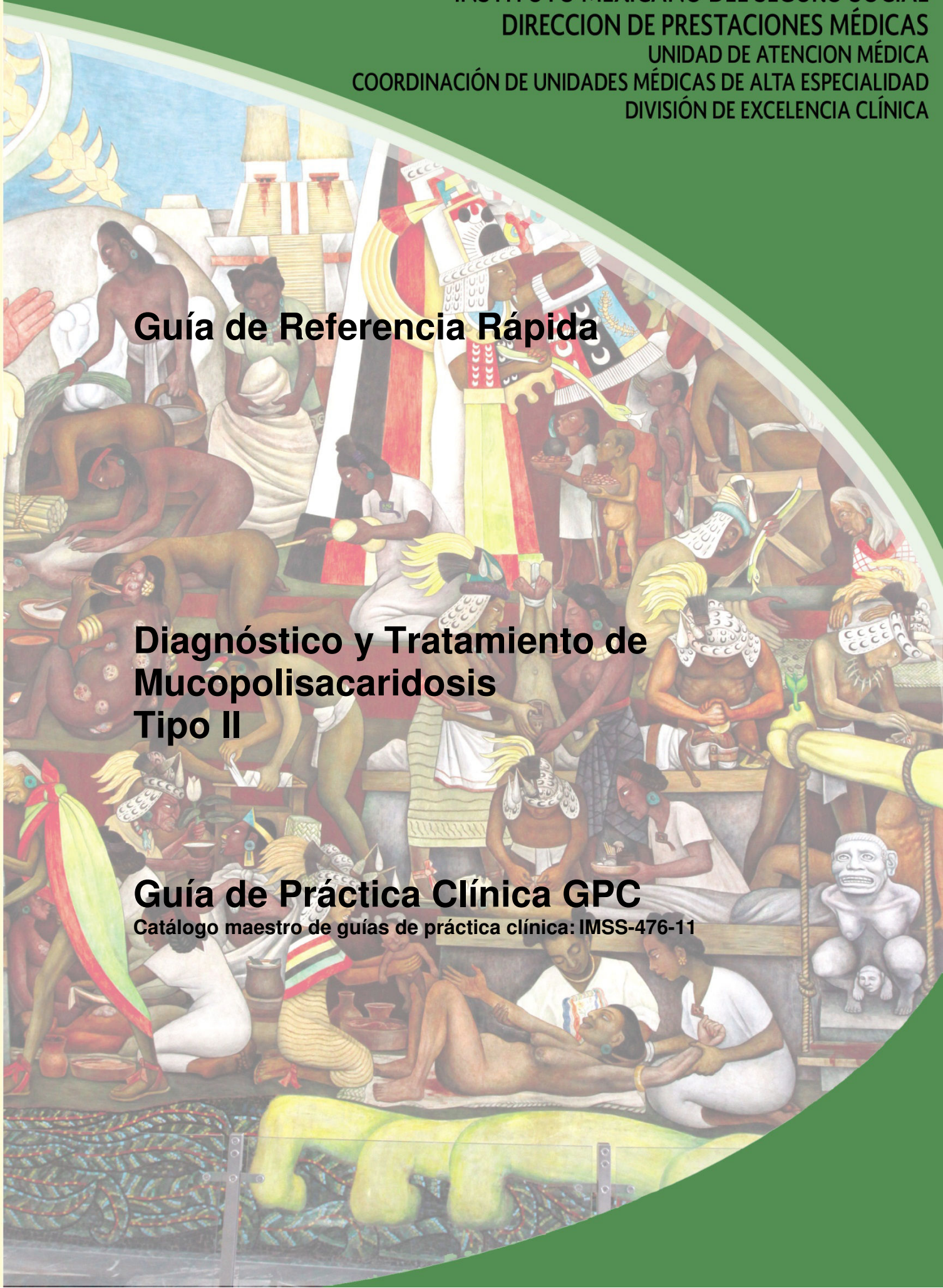


## **Guía de Referencia Rápida**

## **Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**

## **Guía de Práctica Clínica GPC**

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-476-11



## GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

### E76 Trastornos del Metabolismo de los Glucosaminoglucanos

#### E76.1 Mucopolisacaridosis Tipo II

GPC

#### Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

ISBN en trámite

### DEFINICIÓN

La mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ocasionada por la deficiencia de la enzima iduronato 2 sulfatasa.

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. Se recomienda sospechar el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II ante los siguientes datos clínicos:
  - Síntomas respiratorios repetitivos en los primeros meses de vida : obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea habitualmente purulenta, respiración bucal y apneas de sueño
  - Manchas mongólicas extensas
  - Hernia inguinal, umbilical o ambas
  - Lesiones papulares simétricas «en empedrado» en la región escapular y cara lateral externa de los brazos
  
2. En la evaluación de un paciente en el que se sospecha mucopolisacaridosis tipo II se recomienda investigar :
  - a) Antecedentes familiares y personales no patológicos:
    - Árbol genealógico de tres generaciones
    - Datos prenatales-perinatales
  - b) Antecedentes de la enfermedad actual:
    - Patología repetitiva de vías aéreas superiores e inferiores: rinorrea, otitis, respiración bucal, apneas
    - Trastornos digestivos: diarrea crónica, constipación, incontinencia
    - Retardo en adquisición de pautas madurativas y del lenguaje o pérdida de las ya adquiridas
  - c) Examen físico:
    - Signos vitales
    - Antropometría
    - Facies tosca: arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte y posición dental, hipertrofia amigdalina, pabellones auriculares gruesos
    - Hirsutismo, pelo grueso y tosco

- Cuello y tórax corto
- Aparato respiratorio: respiración nasal, estridor laríngeo
- Aparato cardiovascular: soplos cardíacos y trastornos de conducción
- Abdomen: hepatoesplenomegalia, hernia inguinal o umbilical
- Alteraciones osteoarticulares ( disostosis múltiples) : rigidez articular, trastornos en la marcha, alteración de la columna (giba lumbar)
- Lesiones dermatológicas: lesiones papulares en empedrado en área escapular, mancha mongólica extensa
- Afección de sistema nervioso central: hiperactividad, retraso mental, crisis convulsivas
- Sordera

(ver escalas, cuadro I)

### DIAGNÓSTICO DE CERTEZA Y ASESORIA GENÉTICA

1. Para realizar el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II se debe documentar disminución de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa en suero, leucocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.
2. Se recomienda realizar análisis mutacional del gen iduronato 2 sulfatasa en los siguientes casos:
  - Paciente con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II
  - Madre del paciente con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II (para determinar el estado de portadora)
  - Hermanas de paciente con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II (solo si se detectó que la madre es portadora del gen afectado)
3. Como parte del estudio familiar se recomienda realizar determinación de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa a los hermanos asintomáticos del paciente con mucopolisacaridosis tipo II cuando cumplan los siguientes criterios:
  - Madre portadora del gen afectado
  - Sexo masculino
  - Menos de 4 años de edad
4. Una vez realizado el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II se debe proporcionar asesoramiento genético a la familia para informar sobre el riesgo de recurrencia (ver escalas, figura 1), aunque no se cuente con el diagnóstico molecular.

### EVALUACION INICIAL Y SEGUIMIENTO

Una vez establecido el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II, se debe realizar una evaluación basal de los órganos y sistemas involucrados en la enfermedad y ofrecer manejo específico de las alteraciones detectadas. Es necesario también que, tanto los pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático como aquellos que no la requieren, tengan seguimiento clínico, valoración paraclínica periódica y manejo integral por parte de un equipo de salud multidisciplinario con experiencia en mucopolisacaridosis tipo II. Se recomienda lo siguiente:

1. Todos deben contar con una evaluación neurológica específica y dirigida que determine la magnitud del daño neurológico y de la afección cognitiva.
2. Realizar evaluación basal clínica por neurología pediátrica y neurocirugía. La periodicidad de las valoraciones médicas y de los estudios abajo señalados deberá establecerse en forma individual con base a la evolución, presencia de complicaciones y respuesta al tratamiento en cada caso:
  - Evaluación neuropsicológica (pruebas de coeficiente intelectual y psicométrico)
  - Electroencefalograma
  - Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio)
  - Resonancia magnética nuclear de médula espinal (estudio del conducto medular)
  - Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía)
3. Evaluación ortopédica basal y posteriormente en forma anual, para detectar disostosis múltiple realizar los siguientes estudios radiológicos de mapeo óseo:
  - Radiografía de cráneo antero posterior y lateral, con foco en la silla turca
  - Radiografía de columna toraco lumbar antero posterior y lateral
  - Radiografía de cadera antero posterior
  - Radiografía antero posterior de ambas manos
  - Radiografía de tórax antero posterior y lateral
4. La rehabilitación debe realizarse en forma conjunta con la vigilancia ortopédica. La evaluación quinésica y fisioterapéutica, con medición de la amplitud de la movilidad articular debe incluir:
  - Motilidad fina de las manos
  - Radio de apertura de articulaciones y motilidad de miembros
  - Documentación (fotos, videos)
  - Evaluación del rendimiento físico
  - Evaluación de la funcionalidad (actividades de la vida diaria)
5. Valoración inicial por otorrinolaringología y audiología. La periodicidad de las revisiones por ambos especialistas, así como los siguientes estudios diagnósticos complementarios, se individualizaran tomando en consideración el tipo de afección, la evolución y la respuesta al tratamiento:
  - Otoscopia
  - Nasofibrolaringoscopia
  - Audiometría
  - Timpanometría
  - Impedanciometría
  - Potenciales auditivos evocados o emisiones otacústicas especialmente cuando no sea posible valorar la afección auditiva por otros métodos (audiometría o timpanometría)
6. Con el objetivo de detectar oportunamente enfermedad pulmonar restrictiva u obstrucción de la vía aérea y desarrollo de apnea obstructiva del sueño, se recomienda valoración clínica

neumológica basal. La periodicidad de las revisiones así como los siguientes estudios paraclínicos, se realizarán de acuerdo a las condiciones individuales del paciente:

- Radiografía de tórax
  - Oximetría diurna-nocturna
  - Polisomnografía
  - Pruebas de función pulmonar
  - Prueba de caminata de 6 minutos
  - Prueba de subir escaleras de 3 minutos
7. Realizar evaluación cardiológica basal, cada 6 meses los primeros dos y años y posteriormente anualmente; la valoración podrá incluir de acuerdo a las condiciones del paciente:
- Radiografía de tórax
  - Electrocardiograma
  - Ecocardiograma Doppler
  - Estudio Holter
8. La evaluación por el oftalmólogo debe realizarse al momento del diagnóstico y posteriormente cada año, podrá incluir, de acuerdo a las condiciones del paciente alguno de los siguientes estudios:
- Medición de la presión intraocular
  - Electroretinografía
9. Realizar evaluación por gastroenterología al momento del diagnóstico y posteriormente en forma anual. Los estudios de imagen para medición de la organomegalia se realizaran con base a evolución de cada paciente.
10. Llevar a cabo evaluaciones acerca de las necesidades educativas para asegurar una adecuada integración al medio.
11. Los procedimientos anestésicos solo se deben realizar en centros con experiencia asistencial en pacientes con mucopolisacaridosis y por expertos en el manejo de la vía aérea difícil, se recomienda :
- Planear múltiples procedimientos durante un mismo procedimiento anestésico
  - En el consentimiento anestésico deberá figurar la posibilidad de tener que realizar traqueotomía de urgencia en caso de complicaciones en el manejo de la vía aérea
  - Efectuar reconocimiento anatómico mediante video-fibroscopia de la vía aérea superior (fibra óptica flexible) antes de la intubación
  - Utilizar máscara anestésica en pacientes con dificultades de intubación
  - Realizar extubación precoz para disminuir el riesgo de traqueotomía
12. Realizar determinación cuantitativa de glucosaminoglucanos urinarios al paciente que recibe terapia de reemplazo enzimático, solicitarlos 6 meses después de iniciado el tratamiento y posteriormente cada año (ver escalas, cuadro II). En caso de que no sea posible medirlos, la vigilancia y el seguimiento deberá realizarse a través de la evaluación multidisciplinaria ya descrita.

## TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

1. Antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático, se debe mencionar a los familiares o tutores legalmente responsables del paciente, que existe la posibilidad de discontinuarla en cualquier momento, lo cual se decidirá con base a la respuesta al tratamiento y a la presencia de complicaciones.
2. Se recomienda administrar terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa cuando se cumplan los criterios 1 y 2 :
  - 1) Diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II
  - 2) Pacientes de cualquier edad, que no tengan daño neurológico o cognoscitivo severo y que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas:
    - Enfermedad respiratoria: obstrucción de la vía aérea y enfermedad restrictiva
    - Desordenes osteoarticulares que dañen o dificulten la locomoción ocasionando que el paciente dependa de otras personas para llevar a cabo las actividades de la vida diaria
    - Apnea del sueño con frecuencia de más de un evento por hora en pacientes menores de 18 años o más de 5 eventos por hora en adultos
    - Saturación de oxígeno nocturna < 92% en niños y < 85% en adultos
3. La dosis recomendada de idursulfasa es de 0.5 mg/kg/ cada semana. Se puede ajustar sin que exista una variación mayor al 10% de la dosis total mensual calculada.
4. La terapia de reemplazo enzimático se debe administrar con bomba de infusión. Se requiere diluir la dosis de idursulfasa en 100 ml de solución salina al 0.9% y administrarla en una infusión que dure de 3-4 horas. Se debe iniciar la administración a una velocidad de 8 ml por hora, con incrementos de 8 ml cada 15 minutos hasta alcanzar 80 ml a 100 ml por hora como máximo. Durante la administración se deben monitorizar los signos vitales. Si el paciente requiere dieta durante la administración del medicamento se le puede ofrecer.
5. Se recomienda suspender la terapia de reemplazo enzimático en cualquiera de los siguientes casos:
  - Mujeres embarazadas o en lactancia
  - Pacientes con daño neurológico o cognitivo severo
  - Pacientes que han progresado a enfermedad terminal o que han experimentado deterioro significativo de los parámetros clínicos evaluados después de 12 meses de terapia de reemplazo enzimático
  - Presencia de otra enfermedad cuyo pronóstico influya en la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático
  - Pacientes con reacciones graves relacionadas con la infusión y que no se pueden prevenir con la pre medicación adecuada

## REFERENCIA A TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Referir a tercer nivel de atención en los siguientes casos:

1. Pacientes con sospecha clínica de mucopolisacaridosis tipo II. En tercer nivel se realizarán

los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no terapia de reemplazo enzimático y se especificará la dosis de la enzima en caso de que la amerite.

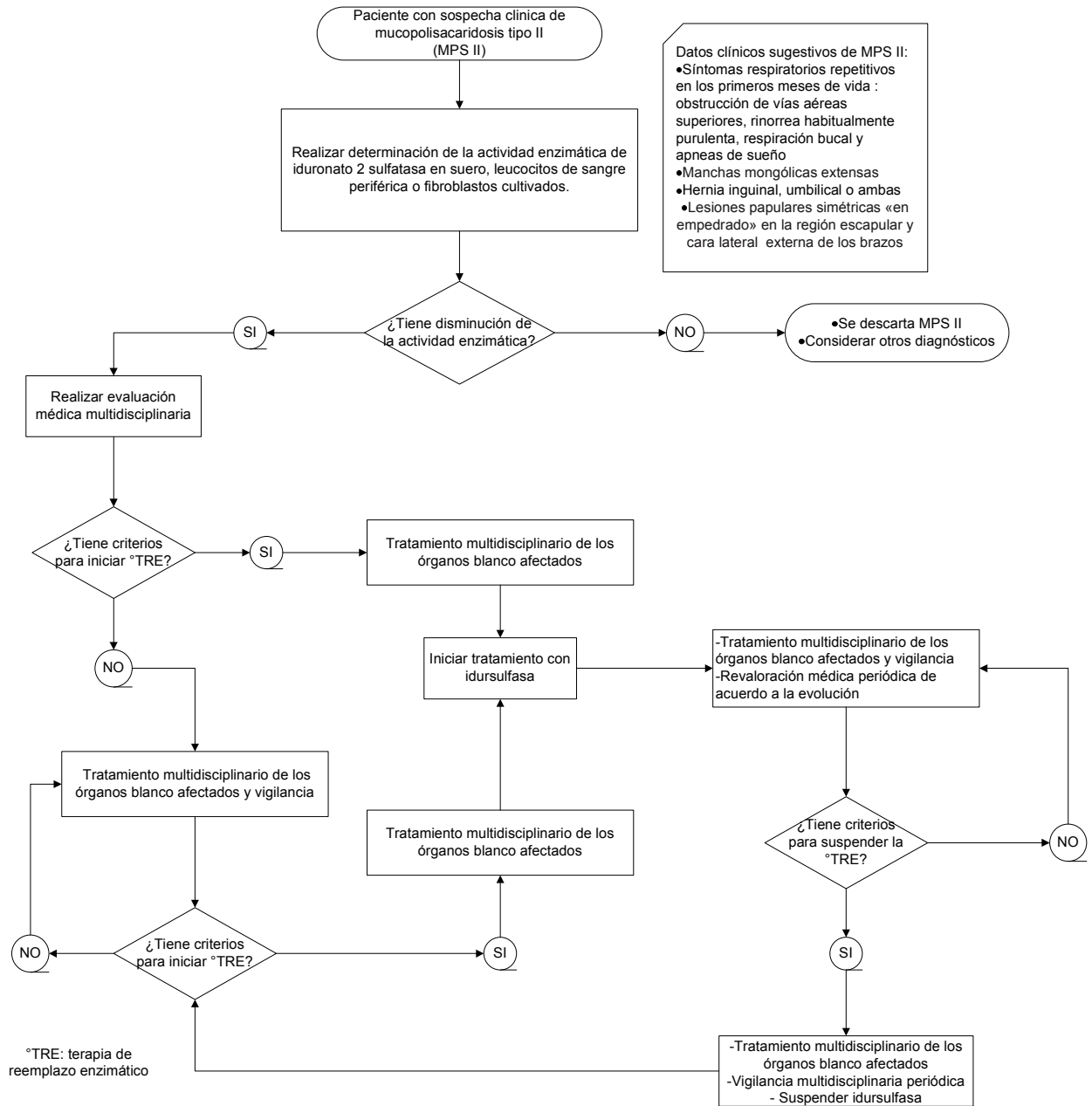
2. Pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel (con o sin terapia de reemplazo enzimático) y que ameriten revaloración de acuerdo a lo que establezca cada sub especialista involucrado en el seguimiento integral.
3. Pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel, que en su evaluación inicial no requirieron terapia de reemplazo enzimático pero que durante la vigilancia presenten criterios para recibirla. En tercer nivel se definirá la necesidad de iniciar o no la terapia de reemplazo enzimático así como la dosis de la enzima.
4. Pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático en segundo nivel y que presenten reacciones adversas durante la infusión de la enzima.

### CONTRARREFERENCIA A SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

1. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II con o sin terapia de reemplazo enzimático, se contrarreferirán al segundo nivel de atención para llevar a cabo la vigilancia.
2. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que ameritaron terapia de reemplazo enzimático se contrarreferirán al segundo nivel de atención para recibir la infusión de la enzima.

DIAGRAMAS DE FLUJO

1. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II





## ESCALAS

CUADRO I. ESPECTRO CLÍNICO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II

FENOTIPO	GRAVE	ATENUADO
Comienzo de síntomas	Entre los 2 y los 3 años	Entre los 3 y los 4 años
Supervivencia	10–20 años	30 años o más
Dismorfias	+++	++
Disostosis múltiple	+++	++
Rigidez articular	+++	++
Hepatoesplenomegalia	++	++
Retraso mental	+++	+o -
Sordera	++	++
Opacidad corneal*	Ausente	Ausente

\* Signo importante en el diagnóstico diferencial de mucopolisacaridosis I, donde siempre está presente.

+++ Máxima afección.

Datos obtenidos de: Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco Frecuentes. 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.

CUADRO II. TIPOS DE GLUCOSAMINOGLUCANOS EN MUCOPOLISACARIDOSIS

Tipo de mucopolisacaridosis	Excreción de glucosaminoglucanos urinarios
I	Heparán y Dermatán sulfato
II	Heparán y Dermatán sulfato
III	Heparán sulfato
IV	Queratán sulfato (condroitin-6- sulfato en MPS IV A)
VI	Dermatán sulfato
VII	Dermatán, Heparán sulfato, coindritin 4-,6-sulfato
IX	Ac. Hialurónico

Datos obtenidos de: Schwartz I, Ribeiro M, Mota J, Betania M, Toralles P, Correia P, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Pædiatrica 2007; 96: 63–70.

FIGURA 1. HERENCIA LIGADA AL X EN LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II

