



Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS II

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

Orientaciones para el manejo clínico de la mucopolisacaridosis II.

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

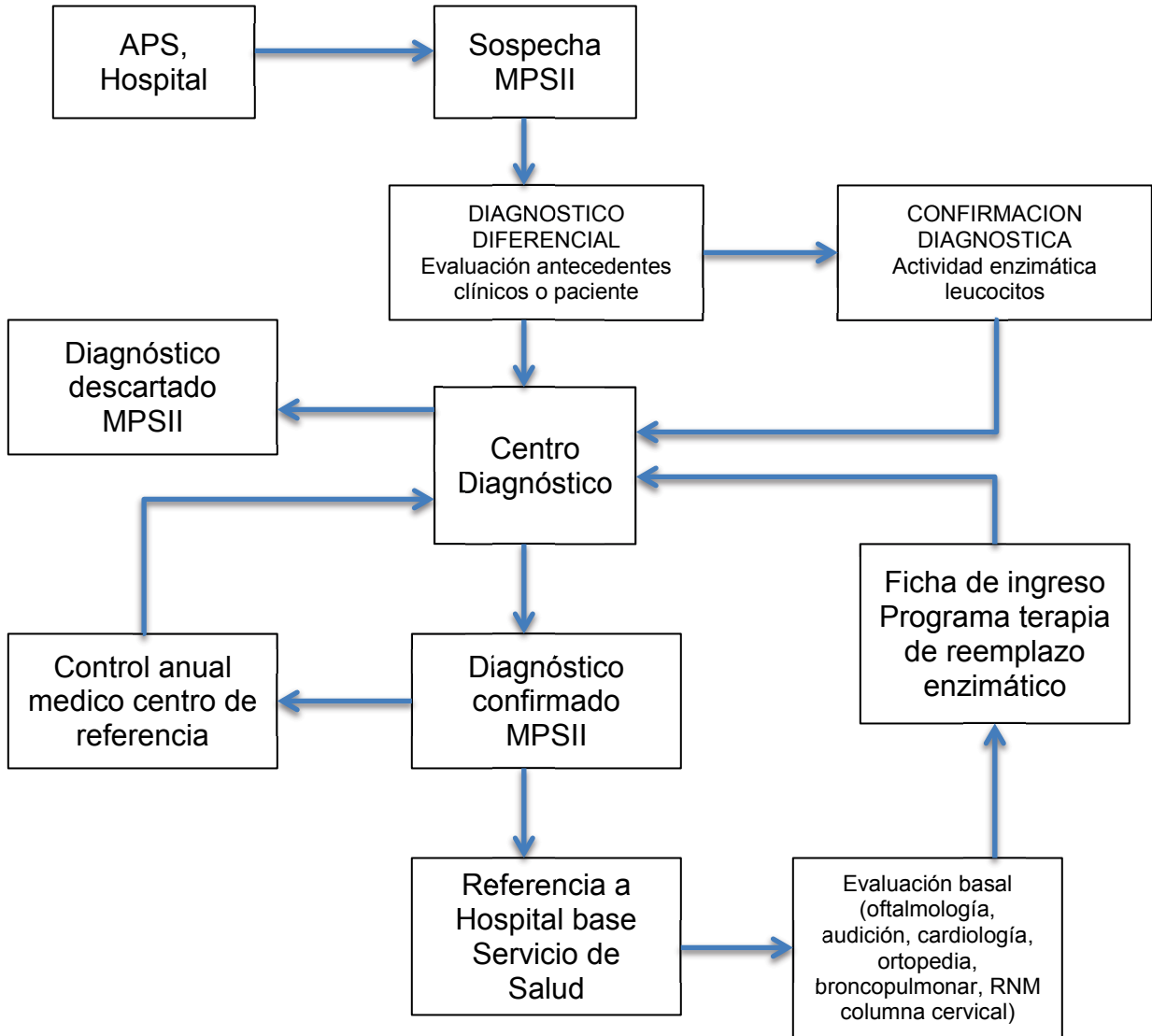
ABREVIATURAS

EMA	Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales
FDA	Food and Drug Administration
GAG	Glucosaminoglucanos
MPS	Mucopolisacaridosis
TMO	Trasplante de medula ósea
TRE	Terapia de reemplazo enzimático
LCR	Líquido céfalorraquídeo
TM6M	Caminata de 6 minutos
CVF	capacidad vital forzada

ÍNDICE

ALGORITMO DE MANEJO MPS II	5
1. ANTECEDENTES.....	6
2. OBJETIVOS	6
2.1. Objetivo General.....	6
2.2. Objetivos Específicos.....	6
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	7
4. DIAGNOSTICO	7
4.1. Sospecha Clínica.....	7
4.2. Confirmación Diagnóstica.....	10
5. TRATAMIENTO	11
5.1. Evaluación inicial.....	11
5.2. Tratamiento farmacológico.....	16
5.3. Consejería Genética.....	20
6. SEGUIMIENTO	21
7. METODOLOGÍA.....	23
8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	24
8.1. Grupo Elaborador.....	24
8.2. Grupo Revisor.....	24
8.1. Declaración de Conflictos de Interés.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

ALGORITMO DE MANEJO MPS II



1. ANTECEDENTES

Las mucopolisacaridososis son un grupo de errores innatos del metabolismo, que se caracterizan por la acumulación progresiva de glucosaminoglucanos a nivel celular. Corresponden al grupo de las enfermedades lisosomales y se caracterizan por ser condiciones infrecuentes, multisistémica y de carácter progresivo (1). La mucopolisacaridososis tipo II fue descrita inicialmente por en el año 1917 (2) por el Dr. Charles Hunter.

En la mucopolisacaridososis tipo II se acumulan cantidades perjudiciales de glucosaminoglucanos (GAGs) dermatán y heparán sulfato en la matriz extracelular del tejido conectivo. Esta acumulación es progresiva, por lo que con el tiempo los síntomas se evidencian con mayor severidad. El fenotipo es heterogéneo, en el inicio y en la progresión, por lo que el abanico de cuadros clínicos es amplio, oscilando entre los 2 extremos más reconocidos, la forma leve o atenuada y la severa (3).

La incidencia de la enfermedad se calcula actualmente en 1 por 132.000 nacidos vivos varones aproximadamente según el reporte de algunos estudios europeos o de 1 por 68.000-320.000 recién nacidos vivos varones, según distintas series (4).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Mucopolisacaridososis tipo II.

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico de la estandarizar Mucopolisacaridososis II
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la Mucopolisacaridososis II
3. Entregar orientaciones para el seguimiento de la Mucopolisacaridososis II

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

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

4. DIAGNOSTICO

4.1. Sospecha Clínica

Los primeros síntomas en manifestarse son los respiratorios, presentados durante los primeros meses de vida. Estos síntomas son obstrucción de la vía aérea superior, rinorrea (generalmente purulenta), respiración bucal y apnea del sueño. Otros hallazgos que pueden aparecer durante estos meses son hernia inguinal, umbilical o ambas (5).

En un estudio observacional multicéntrico de 3 años de duración realizado en 118 varones con diagnóstico confirmado de MPS tipo II se observó que la edad media de comienzo de los síntomas fue a los 2,7 años para las formas severas y de 3,5 años para las leves (1).

En un estudio descriptivo de 7 niños en Japón con mucopolisacaridosis tipo II se reporta que el 100% de los pacientes tenían manchas mongólicas extensas, presentes desde el nacimiento y que no desaparecieron con el paso del tiempo. Los autores concluyeron que el reconocimiento de manchas mongólicas extensas presentes desde el nacimiento es importante para realizar la sospecha clínica temprana de mucopolisacaridosis tipo II (6).

La aparición de lesiones papulares simétricas de 2 a 10 mm de diámetro de color piel o

marfileño “en empedrado” en la región escapular y cara lateral externa de brazos y muslos se han considerado muy características de la MPS tipo II. Estas lesiones están presentes tanto en las formas severas como leves, por lo tanto no sería un indicador pronóstico de la enfermedad (7).

Los individuos afectados por la MPS tipo II pueden tener un aspecto normal al momento de nacer y solo manifestar síntomas clínicos con el paso del tiempo. Muchas veces la sospecha inicial se basa por el aspecto facial infiltrado pesquisado en el control de niño sano; las manifestaciones faciales se presentan generalmente entre los 2 y 4 años de edad (8).

En un estudio observacional de 77 niños con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II se observó que la edad media en la cual aparecieron los primeros síntomas fue a los 18 meses (6-31 meses). Entre las manifestaciones clínicas tempranas más frecuentes, los autores reportaron fascie de aspecto infiltrado, macrocefalia, hepatoesplenomegalia y contracturas articulares (9).

Como se explicó anteriormente, la MPS II es una enfermedad multisistémica y multiorgánica, por lo que la edad de inicio de síntomas y manifestaciones clínicas varía de caso en caso. En las formas más graves, los hallazgos clínicos comienzan entre los 2 y 4 años de edad en promedio. En estos casos el compromiso neurológico es lo más prominente y progresa a discapacidad intelectual severa. En estos casos, la expectativa de vida es entre la primera y segunda década de vida, siendo la enfermedad obstructiva de la vía aérea y la insuficiencia cardíaca asociada con pérdida de función neurológica las causas más frecuentes de muerte. En las formas leves o atenuadas, los signos y síntomas tienen un inicio ligeramente posterior y la disfunción neurológica es mínima. Estos pacientes tienen inteligencia normal y sobreviven hasta la edad adulta (8).

Hay que entender que la clasificación de estos pacientes entre leve y graves, basándose únicamente en la sobrevida y en la presencia o no de afección neurológica es una

simplificación no siempre práctica para el clínico. Actualmente este trastorno se considera como un continuo entre los dos extremos. Es importante destacar que pacientes que fueron diagnosticados con formas atenuadas de la MPS tipo II pueden seguir presentando síntomas y complicaciones que ocasionan morbilidad significativa, discapacidad y dificultades de aprendizaje leves o moderadas (10).

En la evaluación de un paciente en el que se sospecha mucopolisacaridosis se recomienda investigar (5):

Antecedentes Familiares y personales no patológicos:

- Árbol genealógico al menos de 3 generaciones anteriores
- Datos prenatales y perinatales

Antecedentes mórbidos:

- Patologías recurrente vía aérea superior e inferior, especialmente rinorrea, otitis, respiración bucal, apneas
- Trastornos digestivos: Diarrea crónica, constipación, pérdida de función de esfínter
- Retraso en el desarrollo psicomotor o pérdida de habilidades previamente adquiridas (regresión neurológica).

Examen físico

- Signos vitales
- Antropometría
- Facie infiltrada: Arcos supra orbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, fulcrum 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
- Sistema respiratorio: respiración nasal, estridor laríngeo
- Sistema 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, discapacidad intelectual, crisis convulsivas
- Hipoacusia

4.2. Confirmación Diagnóstica

Un estudio que evaluó los hallazgos clínicos de 77 pacientes con diagnóstico de MPS II reportó que el 100% de los pacientes presentaba una disminución de la actividad enzimática iduronato sulfatasa en plasma, leucocitos y fibroblastos (9).

Como aproximación inicial, se recomienda el estudio en orina recolectada en 24 h para determinar reacciones cualitativas y cuantitativas que permitan orientar el estudio enzimático. En Mucopolisacaridosis II, el hallazgo en la cromatografía en capa fina es de

Dermatán y Heparán Sulfato.

En la actualidad, el diagnóstico bioquímico confirmatorio se establece al cuantificar la deficiencia de la actividad enzimática en leucocitos aislados de sangre periférica, cultivo de fibroblastos y en gotas de sangre en papel filtro, lo cual tiene la ventaja de permitir enviar las muestras a distancia. Sin embargo, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, este se debe confirmar en leucocitos o fibroblastos (8).

La confirmación diagnóstica de la Mucopolisacaridosis tipo II en un hombre es cuantificar la deficiencia de la actividad enzimática iduronato sulfatasa en leucocitos, fibroblastos o plasma en la presencia de actividad normal de al menos alguna otra sulfatasa (11).

Se debe tomar una segunda determinación en otra sulfatasa, generalmente arilsulfatasa A o B, para descartar la deficiencia múltiple de sulfatasas (12).

5. TRATAMIENTO

5.1. Evaluación inicial

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II son multisistémica, por lo que los especialistas implicados en la atención de estos pacientes incluyen, entre otros, pediatras, cardiólogos, neurólogos, ortopedistas, otorrinolaringólogos, neurocirujanos, broncopulmonar y genetistas (12).

Es un estudio multicéntrico con 118 pacientes sin terapia de remplazo enzimático, se observó que en la evolución natural de la enfermedad, los pacientes con MPS tipo II presentan daño articular hasta en el 95%, hepatoesplenomegalia 88%, hipoacusia 80% y valvulopatías 86%. Por lo tanto, se concluye que con el transcurso del tiempo, la mucopolisacaridosis tipo II evidencia una progresión sintomatológica multisistémica y es necesario una vigilancia estrecha y actuación multidisciplinaria para poder mejorar la

calidad de vida de estos pacientes (1).

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II deben tener evaluación inicial y controles periódicos con Neurología, especialmente para determinar la magnitud del daño neurológico y de la afección cognitivo (8)(12)(5)(1).

El impacto de la MPS tipo II a nivel neurológico varía considerablemente de paciente en paciente, dependiendo principalmente del fenotipo (atenuado o severo), variando desde afección profunda del sistema nervioso central, incluso presentando regresión neurológica, hasta leve afección neurológica en el fenotipo atenuado. No hay que olvidar que el fenotipo atenuado pueden presentar daño progresivo neurológico (12).

Entre las manifestaciones neurológicas más frecuentes en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II se incluyen problemas de comportamiento, tales como hiperactividad y agresividad, hidrocefalia, hipoacusia mixta y síntomas de compresión de nervios periféricos que se manifiesta principalmente por parestesia, dolor y diversos grados de disestesias (12).

Actualmente se recomienda realizar evaluación clínica basal por neurología pediátrica y neurocirugía. La frecuencia de los controles se deberá determinar caso a caso según la evolución. Se sugiere realizar los siguientes estudios para determinar el compromiso neurológico (12)(8)(1)(5):

- Evaluación neuropsicológica
- Electroencefalograma
- Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio) para estudio de hidrocefalia y atrofia cerebral.
- Resonancia magnética nuclear de médula espinal (descartar compresión medular).
- Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía) para descartar

síndrome de túnel del carpo.

El compromiso musculoesquelético está presente prácticamente en el 100% de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II. Se caracteriza principalmente por rigidez articular y disminución del rango de movimiento. Estos problemas traen como consecuencia la limitación de la movilidad y afectan la calidad de vida (12).

Se recomienda realizar una evaluación ortopedia basal y posteriormente en forma anual, principalmente para detectar disostosis múltiple. Los siguientes estudios radiológicos se sugieren para realizar el mapeo inicial (8)(10)(1)(5):

- Radiografía de cráneo antero posterior y lateral, con foco en la silla turca
- Radiografía de columna tóraco lumbar antero posterior y lateral
- Radiografía de cadera antero posterior
- Radiografía antero posterior de ambas manos
- Radiografía de tórax antero posterior y lateral

La principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes es la obstrucción de la vía aérea. Esta se debe a los cambios de los tejidos blandos por el depósito patológico de GAG, lo que también genera anomalías en oído, nariz y garganta, con hipertrofia de amígdalas y adenoides. Por esta razón, los paciente con MPS tipo II presentan frecuentemente infecciones óticas, rinorrea crónica con descarga nasal abundante sin infección evidente y patologías obstructivas de la vía aérea (8)(10)(12).

Se recomienda una evaluación basal con otorrinolaringología para determinar el diagnóstico clínico inicial. La frecuencia de los controles con el especialista depende fundamentalmente de la evolución, respuesta al tratamiento y complicaciones que pudieran presentarse. Se sugieren los siguientes exámenes como parte del estudio inicial en estos pacientes (8)(10)(12):

- Otoscopía
- Nasofibrolaringoscopía
- Audiometría
- Timpanometría
- Impedanciometría
- Potenciales auditivos evocados o emisiones otacústicas, especialmente cuando no sea posible valorar déficit auditivo por otro método.

Los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II pueden desarrollar faringomalacia y traqueomalacia, lo que contribuye a incrementar la obstrucción y el riesgo de apnea obstructiva del sueño, lo que puede hacer necesario una traqueotomía para mantener la vía aérea permeable. El depósito de glucosaminoglucanos en la mucosa traqueobronquial ocasiona edema de la vía aérea, lo que se extiende a los bronquios segmentarios, incrementando la resistencia pulmonar.

Los factores que contribuyen a que los pacientes con MPS tipo II presenten enfermedad pulmonar restrictiva son (12)(8):

- Cavidad torácica pequeña
- Malformaciones costales y vertebrales
- Endurecimiento costal
- Hepatoesplenomegalia

Para poder detectar precozmente la enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva de la vía aérea y desarrollo de apnea del sueño, se recomienda la evaluación inicial por broncopulmonar. La periodicidad de la evaluación con especialista dependerá de cada paciente. Se sugieren los siguientes exámenes para la evaluación inicial (8)(10)(12)(5):

- Radiografía de Tórax
- Oximetría diurna/nocturna
- Polisomnografía
- Espirometría

El sistema cardiovascular está afectado en prácticamente todos los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, y es una causa importante de muerte en estos pacientes. Los síntomas y signos cardiovasculares se presentan por primera vez desde los 5 años por lo general. Los hallazgos más frecuentes son valvulopatías, lo que ocasiona hipertrofia ventricular derecha e izquierda, lo que a su vez provoca insuficiencia cardiaca (8).

Los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II deben tener una evaluación por cardiología basal, luego se recomienda cada 6 meses los primeros 2 años y posteriormente de forma anual. Esta evaluación podrá incluir, de acuerdo a las condiciones del paciente, lo siguiente (5):

- Radiografía de Tórax
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma
- Estudio Holter

Las manifestaciones oculares de la mucopolisacaridosis tipo II son principalmente la disfunción retinal y el edema de papila crónico. La opacidad corneal frecuente en otras enfermedades por depósito lisosomal no es tan común en la MPS tipo II. En un estudio de 33 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II se observó papiledema en el 20% de los casos y atrofia óptica en el 11% (12).

Otras alteraciones oftalmológicas menos frecuentes son: engrosamiento del disco óptico, edema de la esclerótica, derrame conjuntival, fuga de líquido en tejido uveal y compresión del nervio óptico (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 (1)(12)(8):

- Medición de la presión intraocular
- Electroretinografía

La hepatoesplenomegalia en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II es consecuencia del almacenamiento de glucosaminoglucanos. En un estudio de 96 pacientes con MPS tipo II con fenotipo atenuado, la viceromegalia estaba presente en un 76% de los pacientes. Otros estudios han reportado una prevalencia entre el 57% al 90% de hepatoesplenomegalia (8).

Es recomendable realizar una evaluación por gastroenterología al momento del diagnóstico y posteriormente de forma anual. El estudio imagenológicos para confirmar o descartar el aumento de tamaño visceral dependerá de la evolución y condición de cada paciente (8).

5.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento específico de la mucopolisacaridosis tipo II se realiza con terapia de remplazo enzimático (TRE), específicamente con Idursulfasa.

En un ensayo clínico randomizado realizado en 16 pacientes, se evaluó la seguridad y eficacia de la Idursulfasa en el tratamiento de niños con mucopolisacaridosis tipo II. El estudio consta de 3 grupos de pacientes, con dosis semanales de 0,15; 0,5; 1,5 mg/kg

durante 24 semanas. Se reportó disminución de la excreción de glucosaminoglucanos urinarios, reducción del volumen hepático y esplénico, mejoría en la prueba de marcha de 6 minutos, aumento de la capacidad vital forzada y de la movilidad articular en los grupos en tratamiento comparado con placebo (13).

Otro ensayo clínico randomizado multicéntrico con 96 participantes con mucopolisacaridosis tipo II (edades entre 5 y 31 años) proporciono Idursulfasa 0,5 mg/kg semanal o bisemanal durante 1 año. Los resultados se midieron en función de la puntuación basal de la enfermedad, que se calculó sumando las puntuaciones de prueba de caminata de 6 minutos (TM6M) y el porcentaje de la capacidad vital forzada (CVF) esperada. Tanto el tratamiento semanal como el bisemanal fueron superior al placebo ($p= 0,0049$ tratamiento semanal y $p= 0,0416$ bisemanal) desde un año de tratamiento. En el grupo de tratamiento semanal se observe mejoría en la prueba de caminata a los 6 minutos ($p= 0,013$), incremento del porcentaje de la capacidad vital forzada ($p= 0,065$) y aumento en la capacidad vital forzada absoluta ($p= 0,001$), comparado con el grupo placebo a las 53 semanas. Los pacientes que recibieron Idursulfasa mostraron una reducción de los GAGs urinarios, disminución de la viceromegalia, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y mejoría de la movilidad articular. Los síntomas del Sistema Nervioso Central no mostraron mejoría (14).

Un estudio realizo el seguimiento de pacientes con MPS tipo II mayores de 5 años de edad luego de 2 años de tratamiento con Idursulfasa 0,5 mg/kg. Las conclusiones de los autores fueron las siguientes (15):

- En las formas severas de MPS tipo II, el tratamiento no logra evitar la progresión de la enfermedad, tampoco existe beneficio con la Idursulfasa sobre el déficit cognitivo o el daño neurológico
- Existe mejoría en la prueba de caminata a los 6 minutos y en la capacidad pulmonar, disminución de las viceromegalia y de la excreción de glucosaminoglucanos urinarios

La respuesta a la TRE depende de la severidad de la enfermedad. Actualmente, existe evidencia disponible para sugerir el inicio de Idursulfasa en niños mayores de 5 años, ya que principalmente existe mejoría tanto en la capacidad pulmonar como en la movilidad articular, lo que se ve reflejado en un aumento en la independencia en las actividades de la vida diaria de estos pacientes. La experiencia en la TRE en niños menores de 5 años es limitada, ya que existe una dificultad para la prueba de función pulmonar y para la prueba de marcha de 6 minutos (10).

Aunque la terapia de reemplazo enzimático no ha sido evaluada en niños menores de 5 años, se ha utilizado en casos aislados sin que se haya observado que el perfil de seguridad y eficacia sea diferente al observado en otras edades. Un estudio de revisión señala que el tratamiento con la TRE no debería ser menos efectivo o seguro para las manifestaciones multisistémica en estos pacientes (16).

A todo paciente mayor de 5 años con fenotipo atenuado de mucopolisacaridosis tipo II se le debe ofrecer el tratamiento con TRE. En lo que respecta a las formas graves, quedara a criterio del médico tratante, idealmente en consenso con el comité de ética de la institución y de la familia, decidir si es adecuado iniciar la terapia de reemplazo enzimático cuando el paciente ya presenta deterioro cognitivo importante o ha perdido marcha independiente (5).

Se ha demostrado que la Idursulfasa no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto no se puede esperar que el tratamiento tenga algún beneficio en paciente con daño neurológico severo, es decir con MPS tipo II severa. Sin embargo, en estos pacientes existe un beneficio inicial, ya que existe una mejoría en la función respiratoria secundaria a cambios en la vía aérea y reducción de hepatoesplenomegalia (10).

El tratamiento pre sintomático (pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II pero asintomáticos) no se ha evaluado a través de ensayos

clínicos controlados. En los casos en que el médico considere iniciar tratamiento en estos pacientes debe ser presentado a los familiares como un procedimiento sin evidencia científica de buen nivel que avale su uso (16).

Resumiendo, actualmente se recomienda iniciar terapia de remplazo enzimático en los pacientes que cumplan los criterios 1 y 2 (13)(14)(15)(17):

1) Diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II

2) Pacientes de cualquier edad, que no tengan daño neurológico o cognitivo severo y que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas (10)(16)(18)(5)(19):

- Enfermedad respiratoria: obstrucción de la vía aérea y enfermedad restrictiva
- Desordenes osteoarticulares que dañen o dificulten la movilidad, ocasionando que el paciente dependa de otras personas para llevar a cabo las actividades de la vida diaria
- Apnea del sueño: 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

La dosis recomendada de Idursulfasa para la terapia de reemplazo enzimático es de 0,5 mg/kg en un esquema semanal. Se puede ajustar la dosis, teniendo en consideración que no puede existir una variación mayor al 10% de la dosis total mensual calculada inicial (16).

Antes de iniciar el tratamiento de remplazo enzimático, el equipo médico y los familiares o tutores legales deben saber que existe la posibilidad de discontinuar el tratamiento en cualquier momento, lo cual se decidirá con base a la respuesta al tratamiento y la presencia de complicaciones (16).

La manera de administrar la terapia de remplazo enzimático es en bomba de infusión continua. Se debe diluir la dosis de Idursulfasa en 100 ml de solución salina al 0,9% y administrarla en una infusión que dure aproximadamente 3-4 horas. La velocidad de administración es de 8 ml/h, con incrementos de 8 ml cada 15 minutos hasta alcanzar entre 80 a 100 ml por hora como máximo. Es importante realizar un monitoreo de signos vitales mientras dure la administración (5)(10)(16).

5.3. Consejería Genética

Actualmente, se recomienda realizar un análisis mutacional del gen iduronato 2 sulfatasa en los siguientes casos (2)(18)(12)(5):

- Paciente con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II.
- Madre de paciente con mucopolisacaridosis tipo II (para determinar el estado de portadora)

En los hermanos asintomáticos de un paciente con diagnóstico confirmado de MPS tipo II se recomienda la determinación de la enzima iduronato-2-sulfatasa cuando cumplan los siguientes criterios: (2)(18)(12)(5)

- Madre portadora de la mutación confirmada
- Sexo masculino
- Menor de 4 años de edad

Es importante confirmar o descartar el estado de portadora de la mutación en la madre de un paciente con MPS tipo II confirmada, ya que tiene una gran importancia para la asesoría

genética. En caso de confirmarse el estado de portadora, el riesgo de recurrencia de la enfermedad en cada futuro embarazo es de un 50% de probabilidades de tener un varón afectado y de un 50% de tener hijas portadoras (5).

Si no se confirma el estado de portadora en la madre mediante el estudio molecular, se considera caso "de novo" con bajo riesgo de recurrencia, pero hay que tener en consideración la posibilidad de mosaico gonadal en la madre (5).

Una vez realizado el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II, se recomienda proporcionar asesoramiento genético a la familia, especialmente para informar sobre la patología y su evolución, y para explicar las implicancias en relación a la recurrencia en futuros embarazo (1).

6. SEGUIMIENTO

Se ha visto que las reacciones adversas al medicamento se pueden presentar entre la administración del medicamento y 12 horas después. Las manifestaciones clásicas durante la administración son fiebre, urticaria y escalofríos (10).

En caso de presentar reacciones adversas se debe suspender la infusión y tratar el tipo específico de reacción adversa de la siguiente forma:

- Si la reacción no es grave y desaparece al suspender la infusión se puede reiniciar el medicamento 30 minutos después de haberlo suspendido.
- Si la reacción es grave se proporciona tratamiento para ella, se suspende la administración de ese día y en infusiones posteriores se puede administrar pre medicación con paracetamol y antihistamínicos 1 hora antes de la infusión.

Si las reacciones persisten a pesar de la pre medicación referida se debe indicar paracetamol y prednisolona (1 mg por kg, 12 horas y 1 hora antes de la infusión) (10)(16)(13).

Se consideran criterios para discontinuar la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II los siguientes (16)(20)(5)(10):

- Embarazo o lactancia
- Pacientes que han progresado a enfermedad avanzada o experimentado deterioro significativo de los parámetros clínicos evaluados al menos 6 meses, pero idealmente un año después de la terapia de reemplazo enzimático.
- Pacientes que no exhiben ningún beneficio clínico medible basándose en parámetros evaluados cada 6 meses o idealmente cada año.
- En pacientes que tienen un importante deterioro neurológico y que han estado en tratamiento durante 18 meses, se considera discontinuar la terapia de reemplazo enzimático en forma conjunta con información a los familiares.
- 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 el pre medicación adecuada.

7. METODOLOGÍA

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

TRIPDATABASE

CENETEC

National Guidelines clearinghouse

INAHTA

ORPHANET

Términos de búsqueda: mucopolysaccharidosis type II, mucopolisacaridosis tipo 2, enzyme replacement therapy, Idursulfasa, Drug therapy

Periodo de búsqueda: Enero 2006 - marzo 2015

Idiomas: Inglés y español

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

1. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Scarpa et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72*
2. *Diagnóstico y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II , México, Secretaria de Salud 2011*

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

8. GRUPO ELABORADOR Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

8.1. Grupo Elaborador

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

8.2. Grupo Revisor

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

8.1. Declaración de Conflictos de Interés

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanjurjo-Crespo P. [Clinical aspects of mucopolysaccharidosis type II]. *Rev Neurol*. 2007 Feb 19;44 Suppl 1:S3-6.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e377-86.
3. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes. Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(2):175-81.
4. del Toro-Riera M. [Follow-up of patients with Hunter syndrome: the Hunter Outcome Survey (HOS) registry]. *Rev Neurol*. 2007 Feb 19;44 Suppl 1:S13-7.
5. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes. [Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease]. *Arch Argent Pediatr*. 2011 Apr;109(2):175-81.
6. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino H, Mugishima H. Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol*. 2003 Jun;148(6):1173-8.
7. Gemma Pérez-Pasto, Mónica Larre, Adrián Llore. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Hunter. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95(2):129-32.
8. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e377-86.
9. Schwartz IVD, Ribeiro MG, Mota JG, Toralles MBP, Correia P, Horovitz D, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 2007 Apr;96(455):63-70.

10. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 2008 Mar;167(3):267-77.
11. Pagon RA. Mucopoli Source Gene Reviews University of Washington, Seattle; 1993-2007 Nov 06 [updated 2011 Feb 22]. 2011.
12. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1228-39.
13. Muenzer J, Guzsavas-Calikoglu M, McCandless SE, Schuetz TJ, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab*. 2007 Mar;90(3):329-37.
14. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 Aug;8(8):465-73.
15. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al. Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics*. 2009 Dec;124(6):e1228-39.
16. Giugliani R, Federhen A, Rojas MVM, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010 Oct;33(4):589-604.
17. Glamuzina E, Fettes E, Bainbridge K, Crook V, Finnegan N, Abulhoul L, et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. *J Inher Metab Dis*. 2011 Jun;34(3):749-54.
18. Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biol Targets Ther*. 2008 Jun;2(2):311-20.

19. del Toro-Riera M. [Follow-up of patients with Hunter syndrome: the Hunter Outcome Survey (HOS) registry]. *Rev Neurol*. 2007 Feb 19;44 Suppl 1:S13-7.
20. Vellodi A, Wraith JE, Cleary C. Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type II [Internet]. Department of Health UK; 2007 [cited 2013 Oct 22]. Available from: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/artigos/MPSII4.pdf>