

Diagnóstico clínico y bioquímico de un caso de mucopolisacari- dosis tipo I

Derbis Campos-Hernández, Madelyn Monaga-Castillo, Darlenis Herrera-Vallejera, Yanadelys Pampín-Delgado, Elsa Alonso-Jiménez, Estela Morales-Peralta

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción. La mucopolisacaridosis tipo I es una de las enfermedades lisosomales más frecuentes. Se produce por deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, provocando serias afectaciones de carácter sistémico. Debido a la similitud clínica con otras afecciones, se hace necesaria la realización de diferentes pruebas bioquímicas para su diagnóstico certero. En este trabajo se describe el diagnóstico clínico y bioquímico de un paciente con esta enfermedad.

Caso clínico. Paciente masculino de cinco años de edad que acude a consulta por presencia de hernias umbilical e ínguino-escrotal, así como rasgos faciales grotescos. Se realizó el estudio clínico, radiografías de cráneo y tórax-abdomen. Como pruebas bioquímicas se realizó la determinación cualitativa de mucopolisacáridos totales en la orina y una cromatografía en capa fina, así como la determinación de la actividad alfa-L-iduronidasa en homogenados de leucocitos.

Discusión. El paciente presentó signos clínicos y radiológicos característicos de una mucopolisacaridosis. La determinación cualitativa de mucopolisacáridos totales en orina resultó positiva y la cromatografía en capa fina mostró un perfil compatible de una mucopolisacaridosis tipo I. El valor de actividad enzimática del paciente fue inferior al 10 por ciento del control sano. Esta deficiencia enzimática confirma bioquímicamente

la sospecha clínica de una mucopolisacaridosis tipo I y posibilitará un tratamiento adecuado del paciente, así como el asesoramiento genético de esta familia.

Palabras clave: mucopolisacaridosis tipo I, síndrome de Hurler, alfa-L-iduronidasa, facies tosca, disostosis múltiple

ABSTRACT

Clinical and biochemical diagnosis of a MPS I patient.

Introduction. Mucopolysaccharidosis type I is one of the most frequent lysosomal diseases. It is caused by a deficiency of the enzyme alpha-L-iduronidase, resulting in systemic disorders. Due to similar clinical picture to other MPS types, it is necessary to perform various biochemical tests as to get an accurate diagnosis. In this report we describe the clinical and biochemical diagnosis of a MPS I patient.

Clinical case. A five year old child was taken into hospital seeking medical assistance for umbilical and inguino-scrotal hernias as well as coarse face. Physical examination was practiced, cranial and thorax-abdomen radiographies and preliminary biochemical tests such as qualitative determination of total urine mucopolysaccharides and thin-layer chromatography were also performed. The final diagnosis was based on a low alpha-L-iduronidase

Solicitud de sobretiros: Lic. Madelyn Monaga-Castillo. (Campus del ICBP Victoria de Girón) Calle 146 # 3102, Playa. La Habana 16, C.P. 1600, Cuba. E-mail: madelyn.monaga@infomed.sld.cu

Recibido: el 16 de agosto de 2007. **Aceptado para publicación:** el 4 de abril de 2008

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb081926.pdf>

enzymatic activity of leukocytes samples.

Discussion. This patient had typical clinical and radiological signs of a mucopolysaccharidosis. The qualitative analysis allowed us to demonstrate an excessive excretion of urinary mucopolysaccharides, a characteristic pattern of a MPS I. The patient enzymatic activity was less than 10 % of that of the negative control, which demonstrated an alpha-L-iduronidase deficiency. This final result confirmed the clinical suspicion of a MPS I, that helped medical staff to find the right treatment, as well as counseling this family on genetic matters.

Key words: Mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, alpha-L-iduronidase, coarse face, dysostosis multiplex

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis constituyen un grupo de enfermedades genéticas con patrón de herencia generalmente autosómico recesivo. Tienen como causa la deficiencia de una de las enzimas lisosomales implicadas en la degradación de los mucopolisacáridos. La acumulación progresiva de estas macromoléculas en el interior celular, de forma individual o combinada, conlleva a la manifestación de cambios morfológicos y funcionales sistémicos en los individuos afectados.

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) se produce por deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa (EC 3.2.1.76) que conlleva a la acumulación de sulfatos de heparán y dermatán. Las diferentes mutaciones alélicas en el gen codificador de esta enzima provocan afectaciones que se manifiestan en tres fenotipos clínicos o síndromes: Hurler, Hurler-Scheie y Scheie (1).

El síndrome de Hurler es el más severo. Se caracteriza por la presencia de facies tosca, hepatoesplenomegalia, hernia umbilical e inguinal, opacidad corneal, deformidades óseas severas y retraso mental. Estos pacientes generalmente sufren complicaciones cardíacas y respiratorias

que provocan la muerte durante la primera década de vida. El síndrome de Hurler-Scheie es un fenotipo de gravedad moderada. En él se incluyen pacientes con manifestaciones somáticas similares a las del síndrome de Hurler, aunque de menor gravedad y progresión más lenta. La forma menos grave es el síndrome de Scheie (2).

En este trabajo se ejemplifica, mediante un caso de MPS I, la metodología seguida en nuestro Centro para su diagnóstico, que combina la clínica con diferentes pruebas de laboratorio.

Presentación del caso. Paciente masculino de cinco años de edad, producto de una sexta gestación que transcurrió sin amenaza de aborto, sin enfermedades maternas, ni exposición a radiaciones o drogas. Parto eutócico a las 39 semanas de gestación, con peso al nacer de 2950 g. Desarrollo psicomotor normal hasta los 6 meses, a partir de los cuales se refiere un retraso en las siguientes actividades: sentarse, bipedestación y actividad locomotora, así como enfermedades respiratorias de forma reiterada.

Diagnóstico clínico. El paciente presentó al examen físico una talla de 93.7 cm, por debajo del tercer percentil para su edad (3) y un peso de 14.35 kg, con una relación peso/talla del 50 percentil (3). Cráneo con aumento de la dimensión anteroposterior, sutura sagital con cresta palpable. Pelo abundante y sinofris.

Ojos con párpados abotagados, pérdida de brillo con impresión de opacidad corneal bilateral y esclera con ligero tinte icterico. Puente nasal deprimido, nariz de punta ancha, en anteversión, labios gruesos, el inferior evertido y respiración bucal.

Cuello corto, cilíndrico, con ligera actitud en hiperextensión. Tórax corto con separación intermamilar estrecha. Abdomen globuloso, distendido, con hernia umbilical y hepatoesplenomegalia. Borde hepático romo que rebasa en 3 cm el reborde costal, doloroso a la palpación. Bazo palpable a 2 cm del reborde costal izquierdo.

Extremidades finas, largas, con manos grandes y limitación de la extensión en las

Diagnóstico de un caso de MPS I

articulaciones del primer dedo de ambas manos, así como en los codos y las rodillas, con semiflexión de los miembros inferiores. Cifosis dorsal baja con mancha hiperpigmentada en la región dorso-lumbar. Pene pequeño, hernia ínguino-escrotal de alrededor de 10 cm. Afectación en el desarrollo neurológico, con retraso mental severo y retardo severo del lenguaje.

Como exámenes complementarios se realizaron radiografías de cráneo y de tórax-abdomen (**Figura 1**).

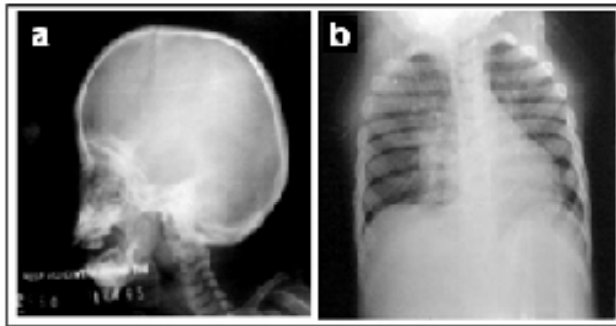


Figura 1. Radiografías de cráneo (a) y tórax-abdomen (b). Se observan signos radiológicos característicos de la disostosis múltiple como engrosamiento del cráneo y deformidad de la silla turca, con tendencia a tener forma de J, así como costillas planas y anchas.

Diagnóstico bioquímico. Como primera prueba se realizó la determinación cualitativa de mucopolisacáridos totales empleando orina de primera micción y de 24 horas mediante el método de la mancha de Berry (4). A continuación se efectuó una cromatografía en capa fina para identificar el perfil de mucopolisacáridos excretados en la orina (5).

Finalmente, se practicó el ensayo enzimático específico determinando la actividad alfa-L-iduronidasa en homogenados de leucocitos (6). Se procesaron en las mismas condiciones una muestra del paciente y de un individuo no relacionado, supuestamente sano para la enfermedad en cuestión, como control negativo del ensayo.

DISCUSIÓN

En la MPS I se evidencia una amplia heterogeneidad en cuanto a su severidad y sintomatología, con superposición importante de síntomas en todo el espectro de la enfermedad, desde las formas más graves hasta las atenuadas. Sin embargo, estos signos clínicos son comunes en otros tipos de mucopolisacaridosis y en enfermedades lisosomales como las oligosacaridosis y las mucolipidosis I y II. Por lo tanto, el diagnóstico clínico permite sospechar la presencia de la MPS I, pero no es por sí mismo concluyente (7). Al diagnóstico definitivo sólo se llega mediante una metodología que integre a los hallazgos clínicos los resultados de diferentes pruebas bioquímicas.

En la exploración clínica del paciente, que se presenta en este reporte, se evidenció la presencia de rasgos faciales grotescos, hepatoesplenomegalia, hernias, opacidad corneal, contracturas articulares y disostosis múltiple (**Figura 1**). Este conjunto de signos es característico de las mucopolisacaridosis y, de acuerdo con el registro internacional de MPS I, son los que con mayor frecuencia se describen para esta enfermedad (8).

Ante la sospecha de una mucopolisacaridosis, se determinó cualitativamente la excreción de mucopolisacáridos totales en la orina. El intenso halo azul-violáceo que se observó alrededor de la mancha de orina del paciente indicó una excesiva excreción de estas macromoléculas (**Figura 2**).

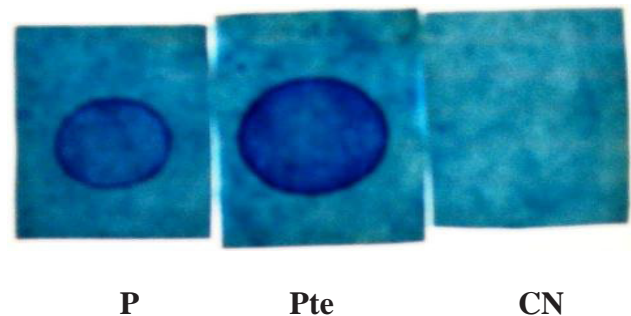


Figura 2. Prueba de la mancha de Berry. P: patrón, Pte: paciente, CN: control negativo

Esta prueba rápida y económica permite detectar una mucopolisacaridosis ante la presencia de signos clínicos comunes a otras enfermedades lisosomales, por lo que es muy útil como primera prueba exploratoria. Sin embargo, está descrito que puede ofrecer un apreciable por ciento de falsos negativos ante la presencia de MPS III o MPS IV (9); por lo que en nuestro laboratorio, cuando la evidencia clínica sugiere fuertemente alguna de ellas, se continúa el análisis cualitativo, aun cuando el resultado de esta primera prueba sea negativo.

A continuación se realizó una cromatografía en capa fina para determinar el patrón de mucopolisacáridos excretados en la orina y establecer un diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de mucopolisacaridosis. En la carril correspondiente a la muestra del paciente se observó la presencia de una banda a la altura del patrón de sulfato de heparán, así como otra banda de menor relación de migración que pudiera corresponder al sulfato de dermatán pero que nos fue imposible identificar al no disponer de este patrón (**Figura 3a**). El perfil obtenido, sin tener en cuenta la banda no identificada, indica la presencia de MPS I, MPS II o MPS III. Ante la presencia de signos clínicos como cifosis dorsal y opacidad corneal, nos inclinamos por una MPS I. En la **Figura 3b** se observa la gran similitud entre los perfiles cromatográficos de la muestra de este paciente con uno ya diagnosticado con MPS I, empleado en este caso como control positivo. Este análisis cualitativo reduce el número de posibles enfermedades, por lo que facilita la selección del ensayo de actividad enzimática a realizar reduciendo los costos y el tiempo de cada diagnóstico.

La demostración de una actividad alfa-L-iduronidasa deficiente, en una muestra del individuo, es el único modo de proporcionar un diagnóstico definitivo de MPS I. Esta enzima también puede estar deficiente en las mucopolisacaridosis II y III; pero en estos casos no se produce un aumento en la excreción de mucopolisacáridos

en la orina, por lo que pueden descartarse cuando se realizan las pruebas cualitativas mencionadas anteriormente.

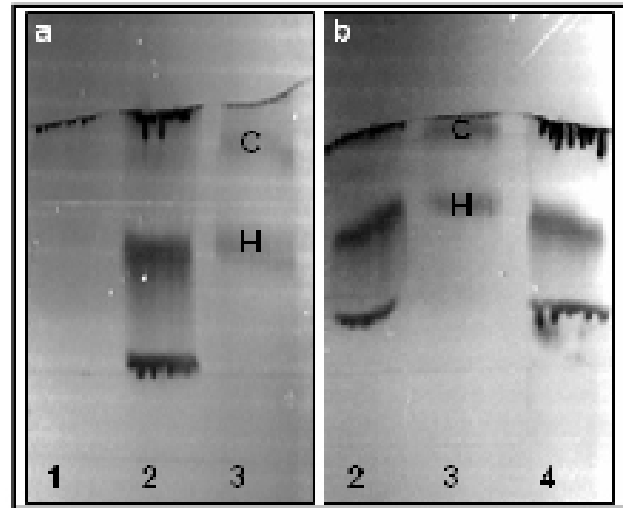


Figura 3. Cromatografías en capa fina de mucopolisacáridos excretados en orina. Carril 1: control negativo, carril 2: paciente, carril 3: patrones de mucopolisacáridos, carril 4: control positivo. C: sulfato de condroitina, H: sulfato de heparán.

El ensayo de actividad enzimática se realiza en muestras de suero, fibroblastos o leucocitos, siendo estos últimos los que con mayor frecuencia se utilizan, empleando el sustrato artificial fluorogénico 4-metilumbeliferil-alfa-L-idurónido.

El valor de actividad enzimática específica obtenido para la muestra del paciente y del control negativo fue de 0.318 y 25.57 nmol/mg/h, respectivamente. Ambos se corresponden con los reportados por otros autores (10-12), siendo la actividad enzimática del paciente relativa al control negativo del 1.24 por ciento. Estos resultados nos permitieron demostrar la deficiencia de actividad alfa-L-iduronidasa y realizar el diagnóstico definitivo de MPS I.

En relación con el fenotipo clínico presente en este individuo, el conjunto de sus signos clínicos, la severidad y progresión de los mismos así como la edad del paciente sugieren un fenotipo

Diagnóstico de un caso de MPS I

Hurler, lo cual posibilita a los especialistas tener una idea sobre el pronóstico y evolución de la enfermedad y aplicar una terapia adecuada.

Para el diagnóstico de la MPS I se requieren los esfuerzos conjuntos de especialistas clínicos y de laboratorio. La metodología que se sigue en nuestro Centro para este propósito, que se ejemplificó a través de este reporte, tiene en cuenta esta interrelación. La evidencia clínica posibilita guiar el desarrollo de diferentes pruebas cuyos resultados permiten descartar otras enfermedades con sintomatología similar.

Estos estudios deben realizarse de forma sucesiva partiendo de los básicos, entre los que son de especial utilidad los radiológicos. Estos permiten identificar la disostosis múltiple, elemento que apoya la sospecha clínica. A partir de ello se requiere de la confirmación bioquímica del diagnóstico, pues otras enfermedades lisosomales presentan cuadros similares. En tal sentido, los estudios cualitativos en orina constituyen la primera aproximación bioquímica hacia el diagnóstico que, finalmente, se establece de forma inequívoca demostrando la deficiencia enzimática. Además, la secuencia en la que estos ensayos se realizan garantiza la rapidez, eficiencia y calidad del diagnóstico final. Actualmente el curso de esta enfermedad puede ser modificado mediante trasplante de médula ósea y/o terapia de reemplazo enzimático (13,14); por lo que es muy importante realizar un diagnóstico certero y temprano de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. **Neufeld EF, Muenzer J.** The Mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995. vol 2:2465-94.
2. **Roubicek M, Gehler J, Spranger J.** The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am J Med Gene* 1985; 20:471-81.
3. **Gutiérrez-Muñiz JA, Berdasco-Gómez A, Esquivel-Lauzurique M, Jiménez-Hernández JM, Posada-Lima E, Romero del Sol JM.** Crecimiento y desarrollo. En: De la Torre-Montejo E, González-Posada EJ, editores. *Pediatría*. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. vol 2:27-58.
4. **Berry HK.** Screening for mucopolysaccharide disorders with the Berry spot test. *Clin Biochem* 1987; 20:365-71.
5. **Lippiello L, Mankin HF.** Thin-layer chromatographic separation of the isomeric chondroitin sulfates, dermatan sulfate, and keratan sulfate. *Anal Biochem* 1971; 39:54-8.
6. **Galjaard H.** Genetic metabolic diseases. Early diagnosis and prenatal analysis. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1980. p. 813.
7. **Wraith JE.** Lysosomal disorders. *Semin Neonatol* 2002; 7: 75-83.
8. **Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JT, Guffon N, Kaplan P, et al.** The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab* 2007; 91:37-47
9. **Chih-Kuang C, Shuan-Pei L, Shyue-Jye L, Tuen-Jen W.** MPS screening methods, the Berry spot and acid turbidity tests, cause a high incidence of false-negative results in sanfilippo and morquio syndromes. *J Clin Lab Anal* 2002; 16:253-8.
10. **Menéndez-Sainz C, Zaldívar-Muñoz C, González-Quevedo A.** Mucopolisacaridosis tipo I en la población cubana. *Rev Neurol* 2003; 37:525-8.
11. **Echeverri OY, Barrer LA, Bermúdez MC, Vega HH, Espinosa E.** Mucopolisacaridosis IH (síndrome de Hurler). Primeros casos en Colombia. *Colomb Med* 1995; 26:89-92.
12. **Wenger DA, Williams C.** Screening for lysosomal disorders. En: Homes FA, editor. *Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual*. New York: Wiley-Liss Inc; 1991; 587-617.
13. **Guffon N, Souillet G, Maire I, Straczek J, Guibaud P.** Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998; 133:119-25.
14. **Karkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al.** Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182-8.