

Hallazgos tempranos y tardíos en la resonancia cerebral de dos hermanos con síndrome de Hunter

John J. Silvestre-Avenidaño, Daniel E. Morales-Vásquez, José R. Muñoz-Zuñiga

Introducción. La mucopolisacaridosis de tipo II (MPS II) es una enfermedad lisosómica causada por deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa, ligada al cromosoma X, y produce un gran espectro de manifestaciones clínicas.

Caso clínico. Se presenta el caso clínico de dos hermanos con MPS II de diferente origen paterno con la misma mutación genética; la edad en el momento del diagnóstico fue de 5 años (caso 1) y de 8 meses (caso 2). Dichos hermanos presentan hallazgos diferentes en la resonancia magnética cerebral entre sí: el caso 1 presentó hallazgos clásicos para la edad, y el caso 2 presentó múltiples hallazgos tempranos, como espacios perivasculares dilatados de hasta 9,5 mm y megacisterma magna, entre otros, sin presentar manifestaciones neurológicas.

Conclusiones. La afectación cerebral del paciente del caso 2 se presentó antes del año de edad y previa a la hepatoesplenomegalia. La resonancia magnética se convierte en una herramienta de diagnóstico temprano para la MPS II.

Palabras clave. Colombia. Enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X. Iduronato sulfatasa. Imagen por resonancia magnética. Mucopolisacaridosis II. Relaciones entre hermanos.

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades lisosómicas que resultan de una deficiencia grave de las hidrolasas lisosómicas, responsables de degradar los glucosaminoglucanos. Son enfermedades autosómicas recesivas, excepto la de tipo II o síndrome de Hunter, que está ligada al cromosoma X en el locus Xq28. El gen *IDS* presenta nueve exones y su proteína es de 550 aminoácidos, con una alta tasa de mutación genética. Se han registrado 558 mutaciones, sin altas recurrencias y con alta heterogeneidad clínica, lo que hace difícil la asociación genotipo/fenotipo [1]. La MPS II está causada por la deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (IDS) en todas las células menos en los glóbulos rojos maduros [1], que se encarga de degradar moléculas del grupo sulfato de heparano y sulfato de dermatano, aunque su estructura y función no se han dilucidado completamente [2]. Un déficit de esta enzima lleva a la acumulación de glucosaminoglucanos en los lisosomas de varios órganos y tejidos, incluyendo el sistema nervioso central, el corazón, el hígado y el tejido conectivo, entre otros. Altera la arquitectura y la función de los tejidos y produce un gran espectro de manifestaciones clínicas [3].

Se han identificado dos fenotipos clínicos de acuerdo con la gravedad: Hunter A (fenotipo neuropático o grave) y Hunter B (fenotipo no neuropático o atenuado) [1]. Ambos tienen manifestaciones

sistémicas, pero el tipo A siempre presenta manifestaciones en el sistema nervioso central, mientras que, en el tipo B, las manifestaciones neurológicas son mínimas o están ausentes [2].

A nivel mundial, se ha comunicado que la prevalencia oscila entre 3,4 y 4,5 por cada 100.000 nacidos vivos. En Colombia no existe estadística nacional [2]; sin embargo, en un estudio regional de 35 pacientes con MPS entre los años 1998 y 2007, ocho presentaron MPS II, y se describió que la incidencia fue de 0,45 por cada 100.000 nacidos vivos [4]. Tradicionalmente, se ha descrito el inicio de los síntomas entre los 2 y los 4 años, aunque en las formas más graves puede ocurrir más temprano [1]. En el estudio de Galvis et al [2] de 2014, de los pacientes con MPS II, el 89% eran Hunter de tipo A y el 11% eran Hunter de tipo B. Los tipos A presentaron principalmente retraso en el lenguaje (81,2%) y rigidez articular (18,8%), y los tipos B, síntomas como neumonía recurrente, visceromegalia y rigidez articular [2]. Otros síntomas presentes en la MPS II son: valvulopatías cardíacas, hernia inguinal y umbilical, sordera y síndrome de túnel del carpo; en el sistema nervioso central presenta deterioro cognitivo, problemas graves del comportamiento y convulsiones, y las afectaciones neurológicas se presentan aproximadamente en el 66% de los casos de pacientes con MPS II [1,3].

Entre los principales hallazgos en la resonancia magnética cerebral, utilizando secuencias de ponderación en T₁ y en T₂, se encuentran una aparien-

Fundación Universitaria Visión de las Américas (J.J. Silvestre-Avenidaño). Universidad Tecnológica de Pereira; Pereira, Risaralda (J.J. Silvestre-Avenidaño, D.E. Morales-Vásquez, J.R. Muñoz-Zuñiga). Universidad Nacional de Colombia; Bogotá, Cundinamarca (J.J. Silvestre-Avenidaño). Universidad ICESI; Cali, Colombia (J.R. Muñoz-Zuñiga).

Correspondencia:

Dr. Daniel Eduardo Morales Vásquez. Carrera 26 #80-45. Pereira, Risaralda, Colombia 660001.

E-mail:

danedmov@hotmial.com

Aceptado tras revisión externa:

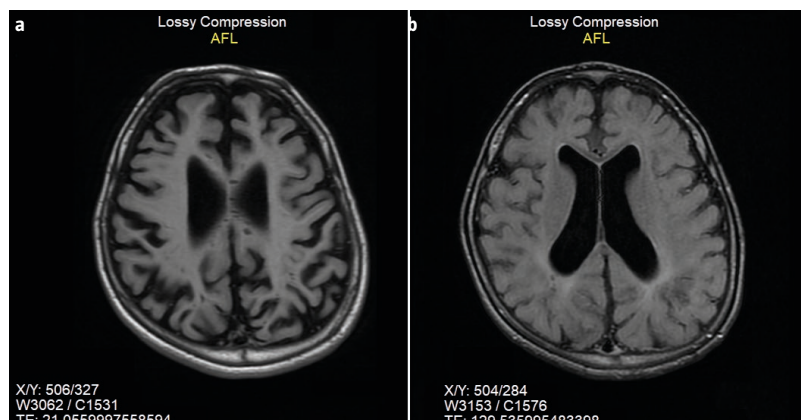
17.05.21.

Cómo citar este artículo:

Silvestre-Avenidaño JJ, Morales-Vásquez DE, Muñoz-Zuñiga JR. Hallazgos tempranos y tardíos en la resonancia cerebral de dos hermanos con síndrome de Hunter. Rev Neurol 2021; 73: 35-8. doi: 10.33588/rn.7301.2021203.

© 2021 Revista de Neurología

Figura 1. a) Espacios perivascuales dilatados con un tamaño promedio de menos de 5 mm de diámetro; b) Ventriculomegalia lateral leve (caso 1).



cia de ‘tamiz’ en la sustancia blanca periventricular y subcortical, y una importante atrofia cerebral de predominio cortical y difusa; ésta puede ser simétrica o asimétrica, más frecuentemente en menores de 5 años. Dichos hallazgos en ‘tamiz’ también se han descrito en forma de múltiples lesiones quísticas o cambios cribiformes en localizaciones como la sustancia blanca supraventricular y parietal, el cuerpo calloso y los ganglios de la base, que están inversamente relacionados con el grado de atrofia y el agrandamiento ventricular [5,6].

Otros hallazgos neurológicos encontrados fueron aspecto de ‘panal de abeja’ en el tálamo y los ganglios basales (los que se cree que está causado por la acumulación de glucolípidos y glucosaminoglucanos, y el aumento de líquido en los espacios periventriculares) [5]. También se encuentran husos con aumento y disminución de la señal en la sustancia blanca y el cuerpo calloso, cambios en la sustancia gris y blanca del tronco encefálico, ventriculomegalia de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, que puede ser secundaria a hidrocefalia o atrofia cerebral, áreas irregulares de hiperintensidad en los lóbulos parietales y espacios subaracnoideos agrandados [5,6], alteraciones infratentoriales, como megacerebelo y megacisterna magna [7], y agrandamiento de los espacios perivascuales [6], lo que se cree que se debe a la acumulación de glucosaminoglucanos. Dichos espacios pueden medir de 2 a 8 mm de diámetro en individuos sanos de todas las edades; cuando exceden los 8 mm, se catalogan como gigantes, y, al involucrar al cuerpo calloso, se consideran sugestivos de MPS [6].

Casos clínicos

Se presentan los casos clínicos de dos hermanos de diferente origen paterno, con diagnóstico genético y clínico de MPS II. La edad en el momento del diagnóstico del primero fue de 5 años (caso 1) y, al realizarse un estudio familiar, se encontró un segundo miembro afectado que se diagnosticó a los 8 meses de edad (caso 2). Dichos hermanos, a pesar de tener la misma mutación genética, presentan hallazgos de imagen diferentes a nivel cerebral.

Caso 1

Se trata de un paciente masculino de 5 años con antecedente de amigdalitis de repetición durante la infancia y hernia umbilical gigante, y antecedente familiar de primo materno con retraso en el neurodesarrollo de etiología incierta con fallecimiento a temprana edad. En el examen físico se evidenció macrocefalia, rasgos faciales dismórficos, abdomen con hernia umbilical gigante y rigidez articular axial con evidencia de mano en garra; en la región dorsal, la piel presentaba lesiones nodulares ‘en piel de guijarro’. A nivel neurológico presentó retraso en los hitos del neurodesarrollo, fallos en el lenguaje expresivo y comprensivo, déficit cognitivo e incoordinación motora. Se solicitaron niveles de IDS y se notificaron $< 0,8 \mu\text{mol/L/h}$, lo que es muy bajo para la edad. El estudio genético del gen *IDS* se describió como una variante hemicigota *c.359 C>G; p.Pro120Arg*. Se inició terapia de reemplazo enzimática con idursulfasa, de acuerdo con el protocolo de la guía latinoamericana de MPS II [3]. Se solicitó resonancia magnética simple cerebral con hallazgos de espacios perivascuales dilatados en promedio de menos de 5 mm de diámetro, que afectaban a la sustancia blanca en ambas regiones peritrigonales; cuerpo calloso adelgazado en sus diferentes componentes, con intensidad de señal normal; megacisterna magna; atrofia cerebral central y periférica; ventriculomegalia, predominantemente en los ventrículos laterales, y estrechez del canal cervical. Esto se muestra en las figuras 1 y 3. Se realizó una resonancia magnética simple de columna que mostró un discreto abombamiento multidireccional, sin datos adicionales.

Caso 2

Se trata de un paciente masculino de 8 meses, asintomático, que consultó debido al diagnóstico previo del hermano de MPS II. En el examen físico presentó macrocefalia (DE: +3 → 50 cm), sin otras alteraciones. Los hitos del neurodesarrollo están acor-

des para la edad. Se solicitó resonancia magnética cerebral simple con hallazgos de múltiples imágenes ovoides hiperintensas en T₂ FSE y FLAIR, que se distribuían en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, con predominio de las regiones peritrigonales, las de mayor tamaño en el lado derecho, con 8 mm de diámetro, y en el lado izquierdo, con 9,5 mm de diámetro; otras con promedio de 5 mm distribuidas en los demás lóbulos, ninguna con localización infratentorial; adelgazamiento del cuerpo calloso con predominio en la rodilla; megacisterna magna; ampliación del espacio aracnoideo en las regiones frontotemporales; ventriculomegalia leve predominantemente en los ventrículos laterales, y unión craneocervical con estrechez en el foramen magno con diámetro de 15 mm aproximadamente. El *opistium* no se logró definir con claridad. Esto se muestra en las figuras 2 y 3. Se tomaron niveles de IDS < 2,8 μmol/L/h, lo que es bajo para la edad. El estudio genético del gen *IDS* encontró la variante hemicigota c.359 C>G; p. Pro120Arg, lo que confirmó el diagnóstico. No se encontraron alteraciones oftalmológicas. La ecografía abdominal no evidenció hepatoesplenomegalia y no se evidenciaron otras alteraciones clínicas y paraclínicas.

Discusión

La mucopolisacaridosis de tipo II es una enfermedad de afectación multisistémica con hallazgos clínicos característicos y afectación temprana del sistema nervioso central. Para el caso 1, la edad de manifestación de los síntomas se encontró dentro del rango de diagnóstico promedio [1-3]; sin embargo, para el caso 2, la macrocefalia sin rasgos faciales dismórficos, deterioro comportamental ni hepatoesplenomegalia se asoció a MPS II de diagnóstico temprano.

Se realizó una resonancia magnética cerebral simple en ambos casos, donde se evidencia afectación del sistema nervioso central. Estos hallazgos de imagen se han descrito en la bibliografía para la MPS II [5-7]. Para el caso 1, dichos hallazgos se encuentran dentro del promedio para la edad; sin embargo, el caso 2 presenta afectación imagenológica cerebral, lo que se ve en múltiples espacios perivasculares dilatados de hasta 9,5 mm de predominio central y posterior, dilatación ventricular supratentorial predominantemente en los ventrículos laterales, adelgazamiento del cuerpo calloso con predominio en la rodilla y megacisterna magna, hallazgos tempranos para la edad del paciente; a pesar de la

Figura 2. a) Ventriculomegalia lateral leve y espacios perivasculares dilatados, los mayores ubicados en el lado derecho con 8 mm de diámetro y en el lado izquierdo con 9,5 mm de diámetro; b) Espacios perivasculares dilatados en promedio de 5 mm de diámetro que se distribuyen en los otros lóbulos, pero ninguno en la región infratentorial (caso 2).

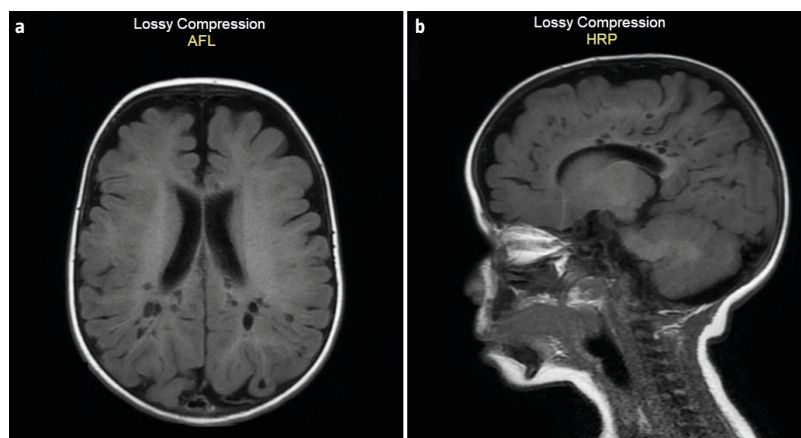


Figura 3. Adelgazamiento del cuerpo calloso y megacisterna magna. a) Caso 1; b) Caso 2.



mayor afectación en la neuroimagen, no presentaba manifestaciones neurológicas, excepto la macrocefalia, al contrario que en el caso 1.

En nuestro caso, dos hermanos con la misma mutación genética no presentaron los mismos hallazgos de imagen ni la misma evolución clínica. El caso 2, con diagnóstico a los 8 meses y resonancia magnética cerebral simple al año de edad, ya evidenciaba gran afectación a nivel cerebral sin manifestaciones clínicas evidentes, lo cual nos indica que ésta, en los pacientes con MPS II, se inicia en edades más tempranas. Nuestro estudio permite establecer que un paciente a la edad de 12 meses ya

puede tener todos los hallazgos típicos de MPS II en las neuroimágenes, no solamente afectación del espacio perivascular dilatado [8]; también se asocian megacisterna magna, adelgazamiento del cuerpo caloso, lesión de la sustancia blanca periventricular y ampliación marcada de los espacios aracnoideos, entre otros descritos anteriormente. A pesar de que los espacios perivascuales son un hallazgo común en niños, si el tamaño oscila entre 5 y 9,5 mm, asociado a afectación en el cuerpo caloso, se debe descartar el diagnóstico de MPS II. En los informes de nuestros casos no se observó dilatación marcada del cuarto ventrículo, lo cual coincide con lo descrito en la bibliografía; además, no se encontraron vasculopatía ni hematomas en las imágenes, que son hallazgos poco frecuentes en la MPS II [9]. La terapia de reemplazo enzimático no atraviesa la barrera hematoencefálica, lo que no evita la progresión de la afectación neurológica [1].

Conclusiones

Se deja planteada la necesidad de crear terapias intratecales que tengan como órgano blanco el cerebro, debido a que la afectación que ocurre en el sistema nervioso central es temprana.

La MPS II se asocia a gran discapacidad y morbimortalidad en los niños que la padecen. En el mundo existen pocos casos documentados de hallazgos de imagen en hermanos con MPS II. La base de datos Hunter Outcome Survey no está disponible para comparar los datos con los casos clínicos presentados. Se confirma la variabilidad y la evolución clíni-

ca en pacientes con MPS II que presentan la misma mutación genética. En pacientes menores de 1 año con o sin retraso en el neurodesarrollo y macrocefalia temprana, debe realizarse un estudio por medio de resonancia magnética cerebral simple, la cual se convierte en una herramienta diagnóstica para la búsqueda de hallazgos típicos de MPS II.

Bibliografía

1. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis type II: one hundred years of research, diagnosis, and treatment. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1258.
2. Galvis J, González J, Uribe A, Velasco H. Deep genotyping of the IDS gene in Colombian patients with Hunter syndrome. *JIMD Rep* 2014; 19: 101-9.
3. Giugliani R, Villarreal M, Valdez C, Hawilou A, Guelbert N, Garzón L. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol* 2014; 37: 315-29.
4. Gómez A, García-Robles R, Suárez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridoses y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica* 2012; 32: 602-9.
5. Finn C, Vedolin L, Schwartz I, Giugliani R, Haws C, Prescott A. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome. *Acta Paediatr* 2008; 97: 61-8.
6. Reichert R, Campos L, Vairo F, de Souza C, Pérez J, Duarte J. Neuroimaging findings in patients with mucopolysaccharidosis: what you really need to know. *Radiographics* 2016; 36: 1448-62.
7. Alqahtani E, Huisman T, Boltshauser E, Scheer I, Güngör T, Tekes A. Mucopolysaccharidoses type I and II: New neuroimaging findings in the cerebellum. *European J Paediatr Neurol* 2014; 18: 211-7.
8. Tajima G, Sakura N, Kosuga M, Okuyama T, Kobayashi M. Effects of idursulfase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type II when started in early infancy: comparison in two siblings. *Mol Genet Metab* 2013; 108: 172-7.
9. Provenzale J, Osborn A, Salzman K. Cerebro diagnóstico por imagen. 2 ed. Madrid: Marbán Libros; 2011.

Early and late brain resonance findings of two siblings with Hunter syndrome

Introduction. Mucopolysaccharidosis type II (MPS II) is a lysosomal disease caused by deficiency of the enzyme iduronate-2-sulfatase (IDS), linked to the X chromosome, producing a wide spectrum of clinical manifestations.

Case report. We present the case of two siblings with MPS II of different paternal origin with the same genetic mutation; the age at the time of diagnosis was 5 years of age (case 1) and 8 months of age (case 2). These brethren present different findings in brain magnetic resonance imaging (MRI) with each other, case 1 presented classic findings for age, case 2 presented multiple early findings, such as dilated perivascular spaces up to 9.5 mm, magna megacisterna, among others; without neurological manifestations.

Conclusion. This patient's brain compromise was presented before the year of age and prior to hepatosplenomegaly, thus, MRI becomes an early diagnostic tool for MPS II.

Key words. Colombia. Genetic diseases X-linked. Iduronate sulfatase. Magnetic resonance imaging. Mucopolysaccharidosis II. Sibling relations.