

ENFERMEDAD DE HUNTER (MPS II) EN EL ADULTO



Miguel Ángel Torralba Cabeza

Servicio de Medicina Interna
HCU “Lozano Blesa” de
Zaragoza
-Unidad de Enfermedades Minoritarias-

13/JUNIO/2014

OBJETIVOS



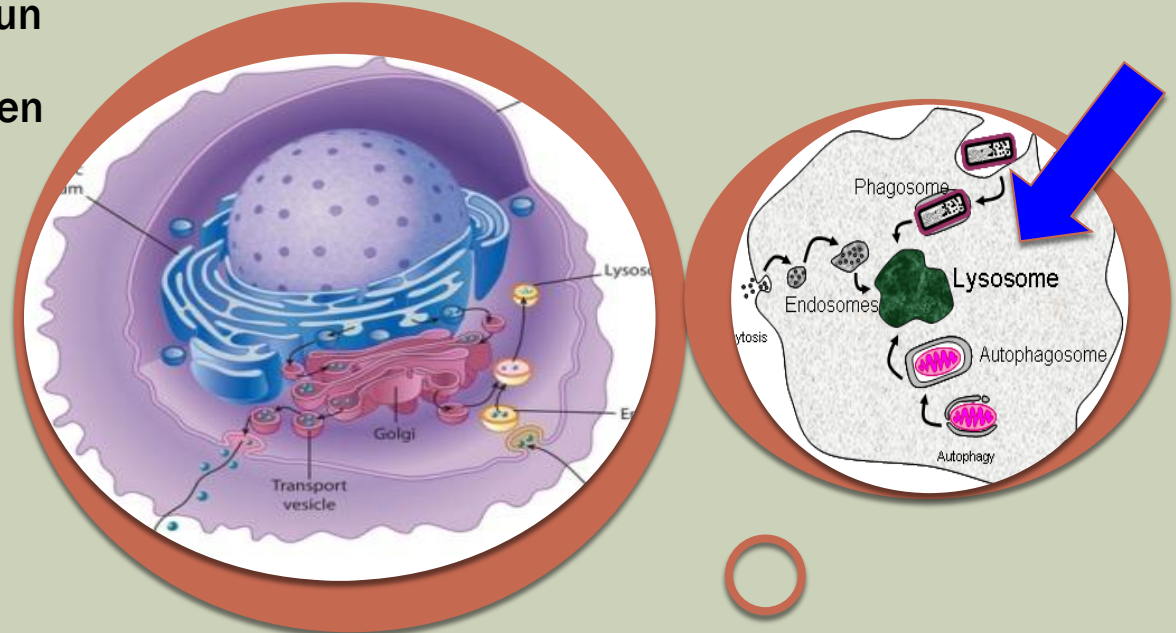
Fomentar el estudio en Enfermedades Raras

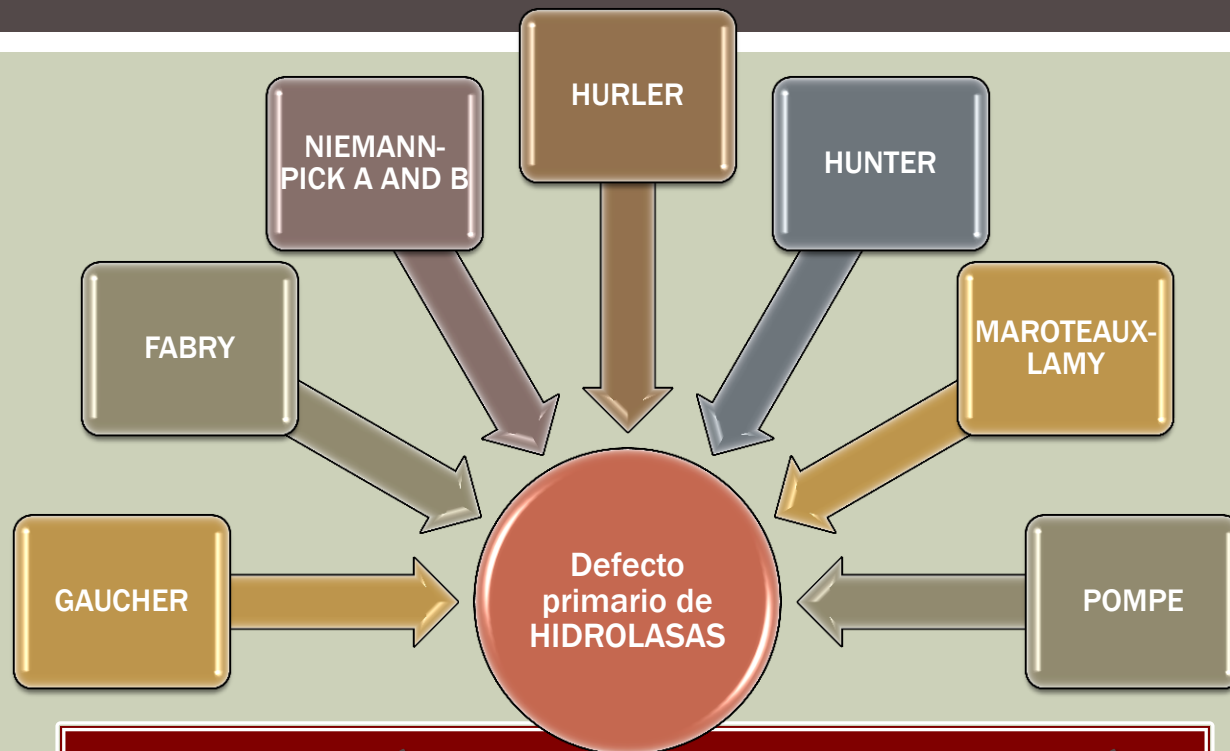
Comunicar un caso clínico de MPS II con T.E.S, que representa nuestra segunda observación en el HCU de Zaragoza

- *Nature is nowhere accustomed more openly to display her secret mysteries than in cases where she shows tracings of her workings apart from the beaten paths; nor is there any better way to advance the proper practice of medicine than to give our minds to the discovery of the usual law of nature, by careful investigation of cases of rarer forms of disease.*

William Harvey, 1657

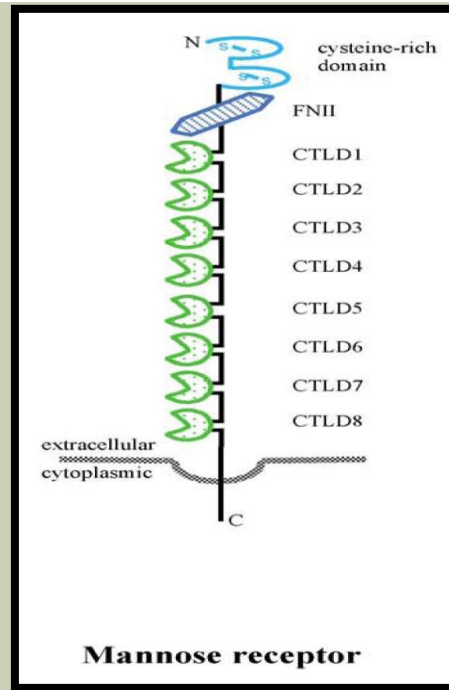
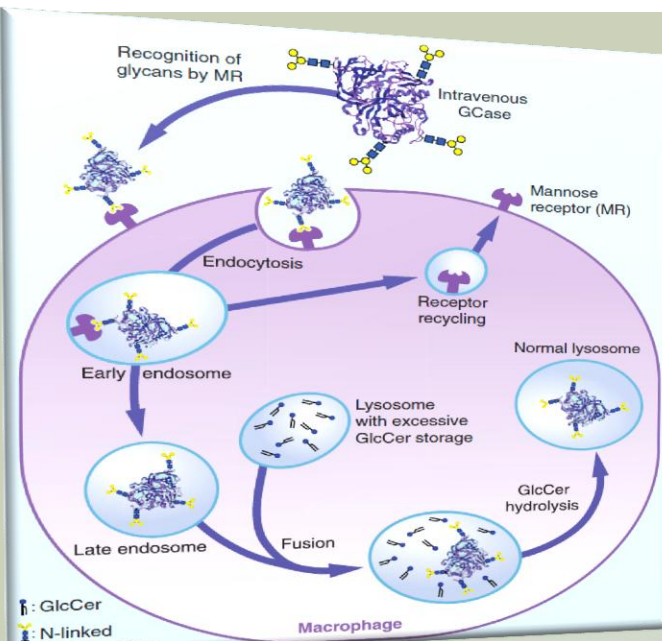
A día de hoy, a pesar de los grandes esfuerzos llevados a cabo, sólo un pequeño porcentaje de enfermedades minoritarias tienen un tratamiento efectivo.





Clasificación basada en la Fisiopatología

El Tratamiento Enzimático Sustitutivo



- East L, et al. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 364–86
- Phenix C, et al. *PNAS* 2010; 107: 10842



Rev Clin Esp. 2011;211(7):e42-e45

Revista Clínica
Española

www.elsevier.es/rce



COMUNICACIÓN CLÍNICA

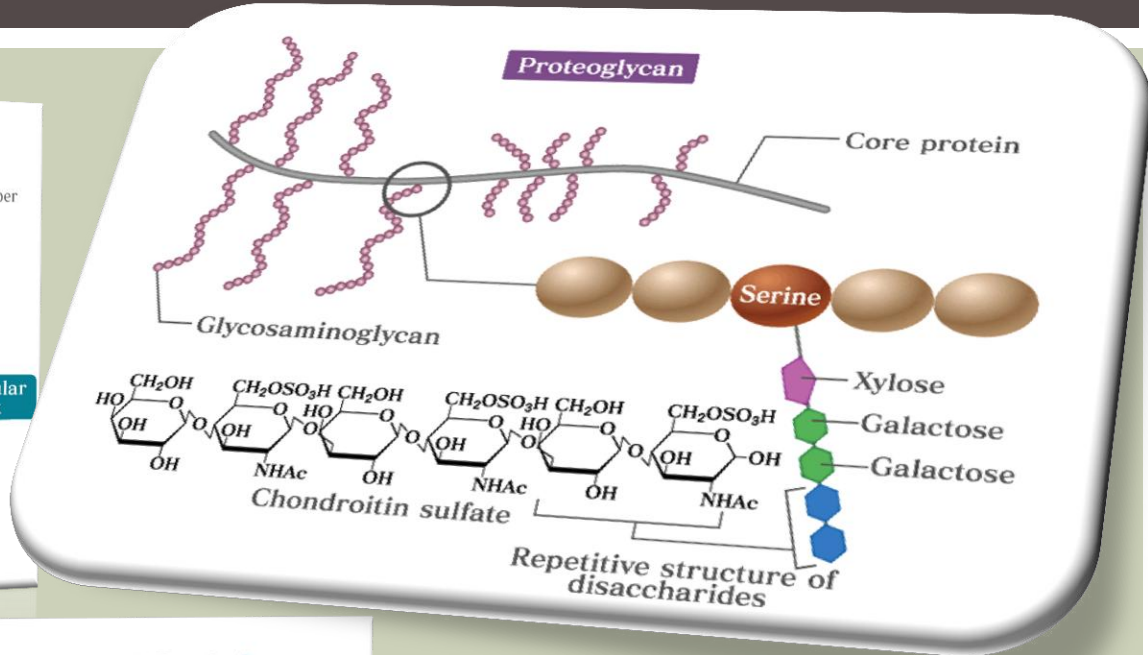
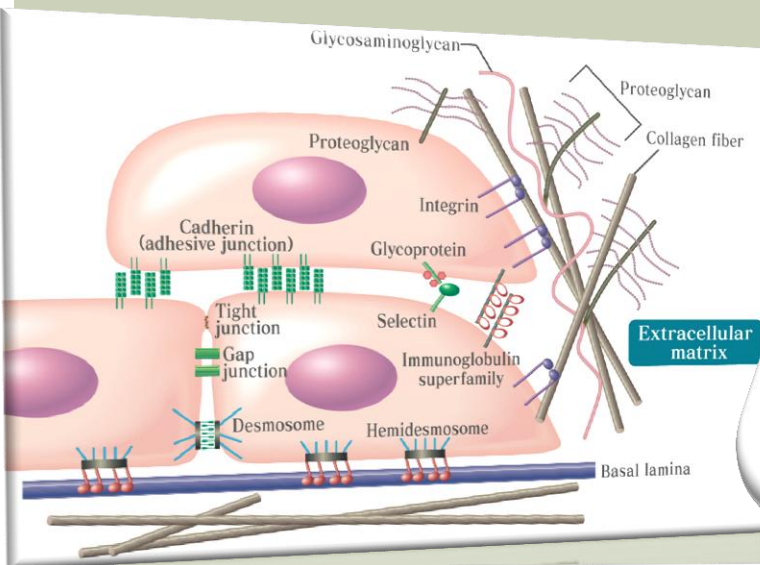
Respuesta precoz a idursulfasa en un paciente de 31 años de edad con síndrome de HunterJ. Pérez-Calvo^{a,*}, J. Bergua Sanclemente^b, M.J. López Moreno^c, M.Á. Torralba Cabeza^a
y B. Amores Arriaga^a

Tabla 1 Parámetros bioquímicos y funcionales basales y a los 6 meses de tratamiento

	Nivel basal	6 meses
GAGs en orina	47,57 mg/mmol de creatinina (0,43-1,74)	28,97 (0,48-3,56)
T-M-6M	0	55,20 m
Prueba de función respiratoria	CVF 1,01 (44%) FEV1 0,17 (29%) FEV1/ CVF 56%	NA
Ecocardiografía	Engrosamiento de las válvulas aórtica y mitral sin consecuencias hemodinámicas LVMI 67 g/m ² EDLVD 35 mm Diámetro AI 34 mm	NA

AI: aurícula izquierda; CVF: capacidad vital forzada; EDLVD: diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole; FEV1: volumen espirado en el primer segundo; GAG: glicosaminoglicano; LVMI: índice de masa del ventrículo izquierdo; NA: no aplicable; T-M-6M: test de marcha de 6 minutos.

Estas pruebas estaban programadas, pero el fallecimiento se produjo antes de poder llevarlas a cabo.



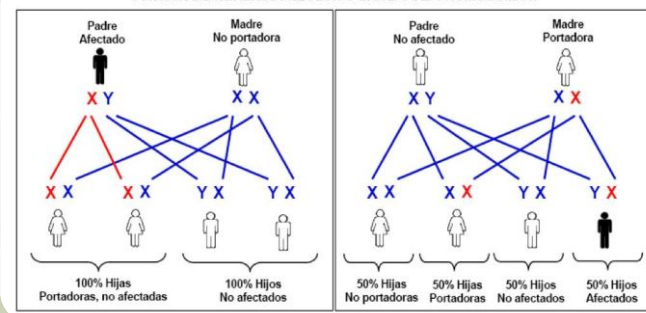
Extracellular Matrix

- 11.2.1 Fibrous Components
- 11.2.2 Glycosaminoglycans and Proteoglycans
- 11.2.3 Glycoproteins

La MPS II es un trastorno recesivo ligado a X caracterizado por una deficiencia en la actividad de la enzima lisosomal Iduronate-2-sulfatase (I2S).

La mutación del gen que codifica la enzima I2S ocasiona una degradación incompleta de Glucosaminglucanos (GAGs) con acúmulo de Dermatán y Heparan sulfato.

PATRÓN DE HERENCIA RECESIVO LIGADO AL CROMOSOMA X



Los fenotipos en MPS II representan un continuo que abarca desde una enfermedad leve a una forma muy grave.

140.000-
156.000
NACIDOS
VIVOS EN
EUROPA

PREVALENCIA

Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) (Review)

da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Sil

Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I (Protocol)

Wraith JE, Jameson E, Jones S

Authors' conclusions

The current evidence is limited. While the study was of good quality, it failed to describe important outcomes. It has been demonstrated that idursulfase is effective in relation to functional capacity (distance walked in six minutes and forced vital capacity), liver and spleen volumes and urine glycosaminoglycan excretion in patients with mucopolysaccharidosis type II. However, the included study and in the literature on outcomes such as improvement in quality of life and mortality. More studies are needed to obtain more information on the long-term effects of idursulfase therapy.

The limitation here would be the sample size evaluated by the included studies

The majority of endpoints represented subclinical parameters rather than clinical outcomes



En el año 2006 se aprobó la T.E.S. con la enzima recombinante I2S (Idursulfase; Elaprased® Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, USA) para la enfermedad de Hunter; disponible en Europa desde 2007.

Idursulfasa se produce a partir de una línea celular humana que es purificada a la forma lisosomal.

Idursulfasa se administra semanalmente por vía intravenosa a la dosis de 0,5mg/kg durante 3 horas, diluída en suero salino

Un paciente varón de 22 años sin historia familiar previa de MPS II, fue diagnosticado en el Departamento de Pediatría del H. Miguel Servet a la edad de 7 años, siendo solicitada evaluación por nuestra unidad de adultos en Marzo de 2011.

Transición en el cuidado de salud: tres pasos fundamentales



*Patience White. Pediatric Grand Rounds
Children's Hospital at Montefiore, Sept. 2010*

- **Preparación:** asegurarse de que el adolescente esté listo para manejar el cuidado de su salud de la manera más independiente posible.
- **Planificación:** anticiparse a los requisitos para la transición y aclarar las responsabilidades de quiénes harán qué y cuándo (tanto jóvenes, padres como médicos).
- **Implementación:** asegurar una transición lo más suave y ensamblada posible desde pediatría a los servicios de adulto.

Dos años antes, se había iniciado tratamiento con Idursulfasa, que fue abandonado después de 12 meses.

En Febrero de 2012 el T.E.S. con Elaprase® fue reiniciado en nuestro centro debido a empeoramiento del paciente a la dosis de 0,5mg/kg semana.

La respuesta a tratamiento fue evaluada basada en los siguientes parámetros:

- Estudio de la función articular (Assessing Severity Joint Problem Test)
- Estudio oftálmico
- Volúmenes viscerales
- Marcadores biológicos de MPS (GAGs en orina)
- Ecocardiograma
- Test de la marcha de 6 minutos
- Espirometría, curva de flujo volumen y test de DLCO
- Encuesta de calidad de vida SF-36

CADA 6 MESES DESDE EL INICIO DEL T.E.S.

ASSESSING SEVERITY JOINT PROBLEM TEST (FUNCION ARTICULAR)

	Left					Right				
	Basal	6 months	12 months	18 months	24 months	Basal	6 months	12 months	18 months	24 months
Wrist										
Flexion	60°	60°	60°	65°	52°	60°	58°	71°	68°	63°
Extension	10°	25°	35°	20°	20°	10°	22°	35°	20°	20°
Elbow										
Flexion	40°	40°	50°	70°	70°	40°	30°	60°	70°	68°
Extension	70°	72°	75°	100°	110°	70°	95°	70°	100°	123°
Shoulder										
Abduction			147°	160°	150°			132°	150°	140°
Lateral			182°	182°	175°			186°	183°	178°
Hip										
Abduction/adduction		42°	55°	60°	57°		50°	60°	50°	67°
Flexion	90°	95°	100°	95°	95°	90°	100°	100°	110°	90°
Extension			40°	38°	20°			40°	25°	20°
Knee										
Flexion	65°	65°	73°	80°	80°	65°	65°	80°	75°	72°
Extension	180°	180°	175°	178°	180°	180°	180°	175°	170°	180°

ESTUDIO OFTALMOLÓGICO

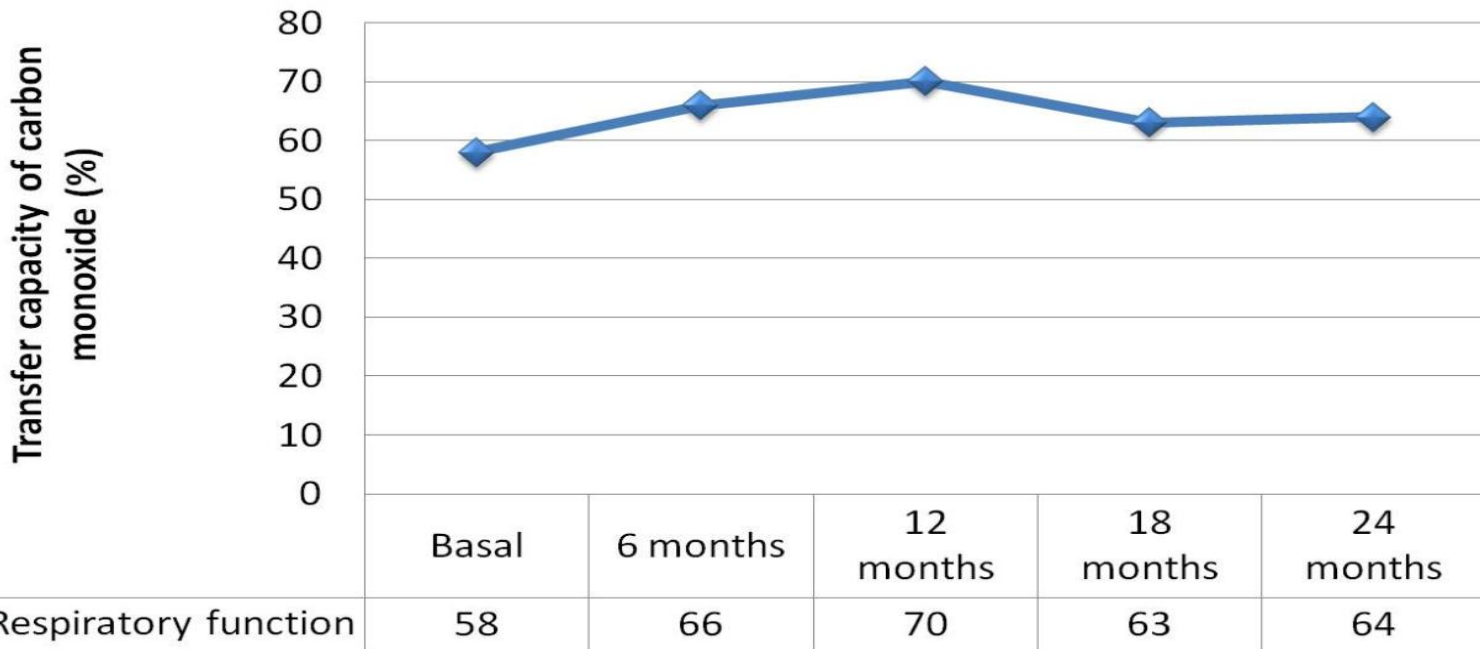
Left eye

Right eye

	Basal	6 months	12 months	18 months	24 months	Basal	6 months	12 months	18 months	24 months
Visual acuity	0.7	0.7	0.5	0.5	0.5	progressive loss of visual acuity before ERT	0.05		Only peripheral vision. No improvement with correction	Only peripheral vision. No improvement with correction
Anterior pole of the eye	normal	normal	normal	dryness	dryness	normal	normal	normal	Dryness and lower keratitis	Dryness and lower keratitis
Ocular fundus	papillary edema	reticular atrophy epithelial pigment	reticular atrophy epithelial pigment	papilla blurring. Normal macula	papilla blurring. Normal macula	papillary edema and cystic macular edema	papillary edema and cystic macular edema	bilateral papillary edema and cystic macular edema	maculopathy with improvement in macular hole 100 um	maculopathy with improvement in macular hole 100 um
Visual field	ring scotoma	ring scotoma	ring scotoma	ring scotoma	ring scotoma	abolished	abolished	abolished	abolished	abolished
Evoked potentials		similar	unrealized	unrealized	unrealized		similar	unrealized	unrealized	unrealized
Intra ocular pressure		14 mmHg	16 mmHg				12 mmHg	16 mmHg		

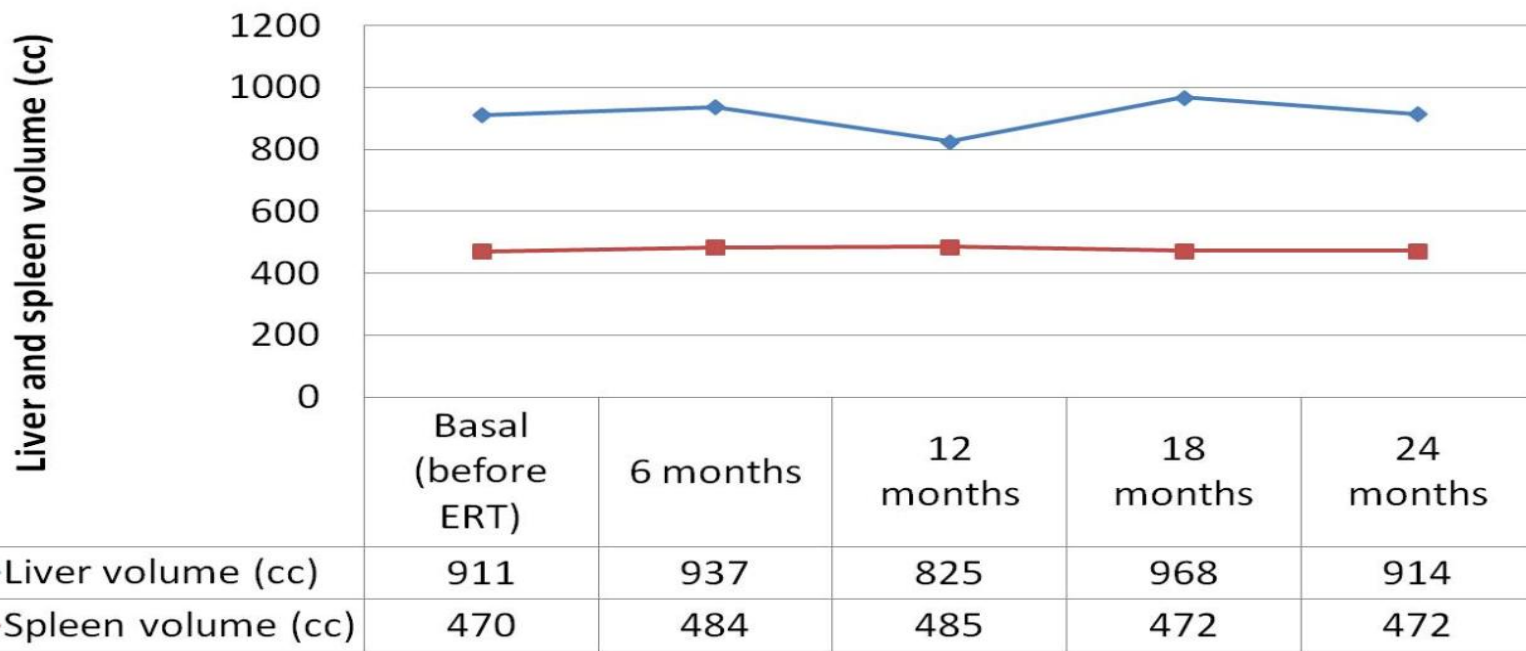
MPS II: RESPUESTA AL T.E.S.

Respiratory function



MPS II: RESPUESTA AL T.E.S.

Abdominal ultrasound



MPS II: RESPUESTA AL T.E.S.

Urinary GAGs

Creatine in mg/mol

40
30
20
10
0



Basal

6
months

12
months

18
months

24
months



Urinary GAGs
(creatine in mg/mol)

35

3,2

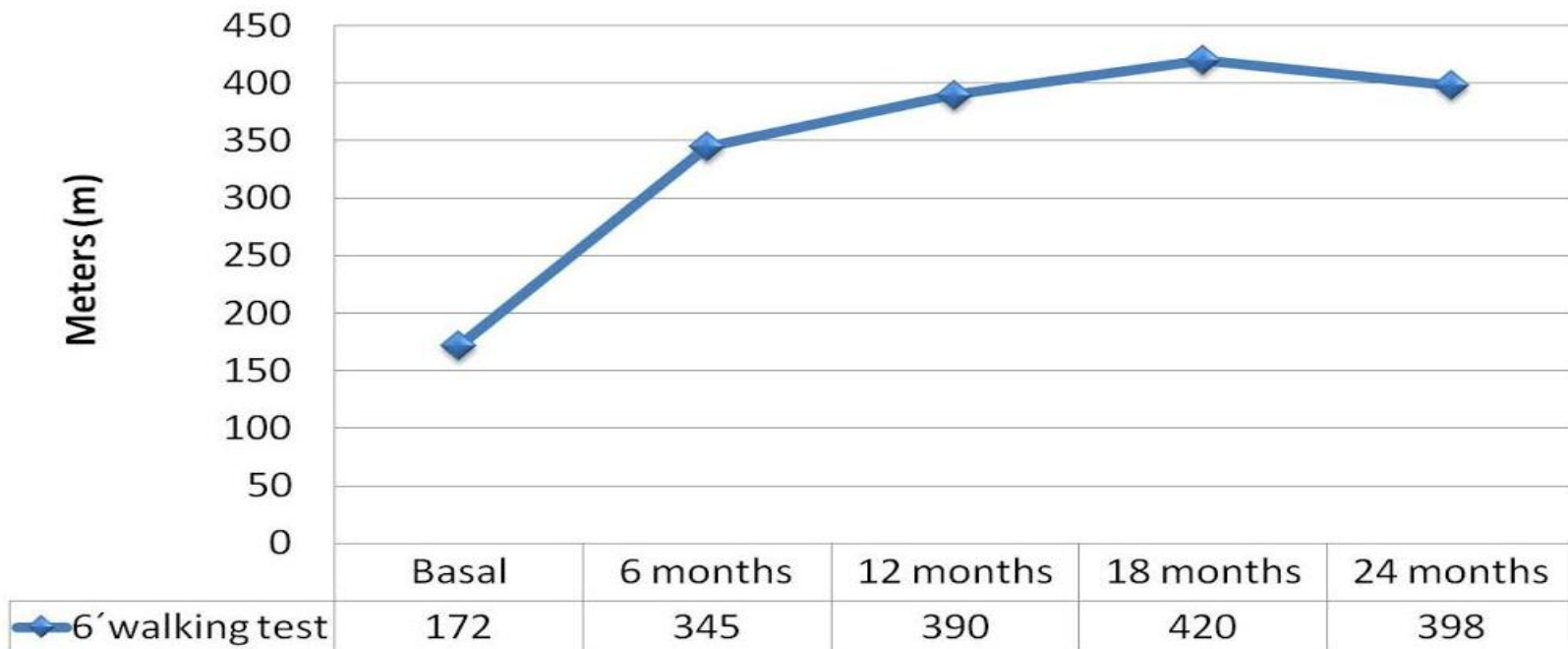
2,8

3

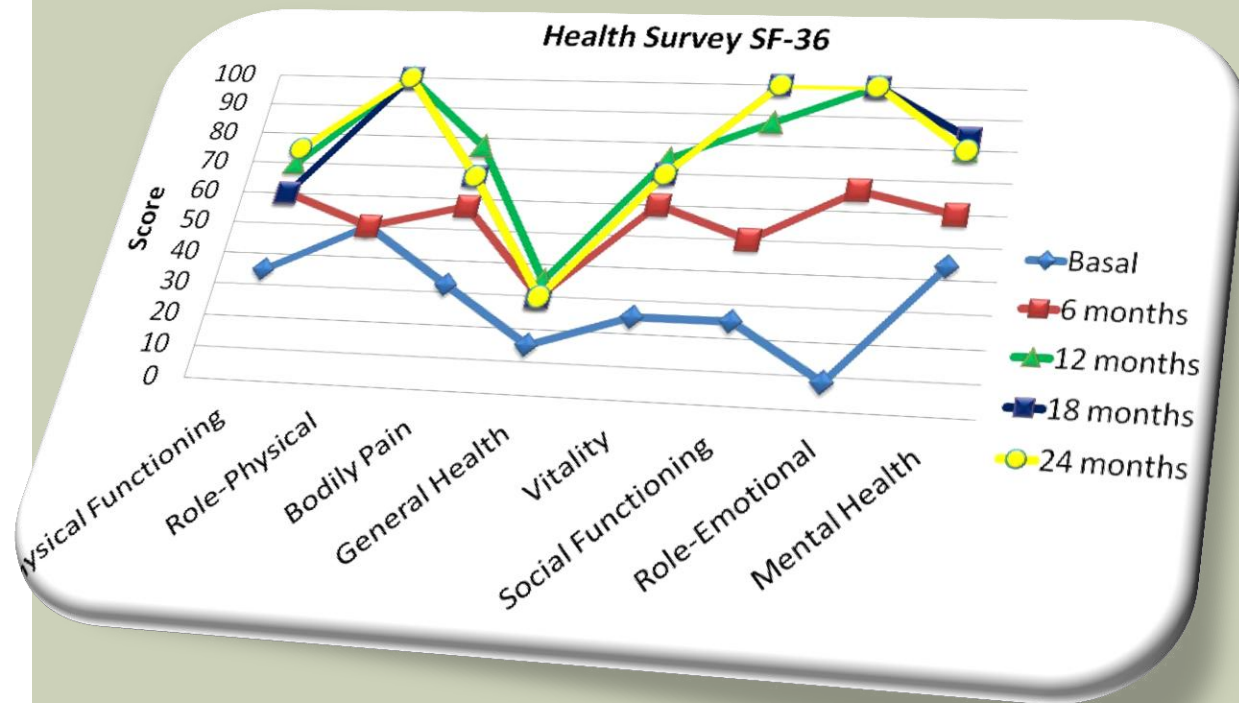
3,1

MPS II: RESPUESTA AL T.E.S.

6 minutes walking test



MPS II: RESPUESTA AL T.E.S.



Después de 24 meses de T.E.S. se encontró una mejoría subjetiva en 27 de los 36 ítems de la encuesta SF-36.



Sólo 9 ítems permanecieron sin cambio.

PARA RECORDAR Y REFLEXIONAR...



En enfermedades raras existen pocos datos sobre el seguimiento a largo plazo y la eficacia de los diferentes enfoques terapéuticos.



Se debe realizar un esfuerzo en el diagnóstico de estas enfermedades por la posible existencia de un tratamiento futuro.



El T.E.S. con Idursulfasa en nuestros pacientes MPS-II ha sido seguro y efectivo.



La respuesta al T.E.S. empezó en los primeros meses y se ha mantenido al menos 2 años, no sólo desde un punto de vista subjetivo si no que se ha comprobado mediante gran nº de pruebas específicas.