



MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II:
REVISIÓN DE LA UTILIDAD CLÍNICA
DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN
EL LABORATORIO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
GENÉTICA HUMANA

VIVIANA FABIOLA GUALLPA GOMEZ
BRIAN GEOVANNY BARRAGAN GARCIA

LIMA - PERÚ

2025

ASESOR

DR. YASSER CIRO SULLCAHUAMAN ALLENDE

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

DR. ANTONIO ORMEA VILLAVICENCIO

PRESIDENTE

DR. JORGE ENRIQUE ROJAS VERA

VOCAL

MG. GUILIANA MAS UBILLUS

SECRETARIA

DEDICATORIA.

A Dios por su amor infinito,

A mis padres José y Elvia por todo su sacrificio y amor incondicional, a mis
hermanos Javier y Allison por alegrar mis días,

A mi compañero de vida por caminar siempre a mi lado, Josué.

AGRADECIMIENTOS.

A mi tutor Dr. Yasser por su paciencia y mi compañero Brian por su apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

Viviana

DEDICATORIA.

A Dios por ser mi guía y mi fortaleza ante las adversidades.

A mis padres German y Fabiola, a mis hermanos Brenda y Michael por ser mi apoyo y ejemplo de perseverancia.

A mi esposa Margarita y a mis hijos por su paciencia y amor, pilares fundamentales en la culminación de esta etapa.

AGRADECIMIENTOS.

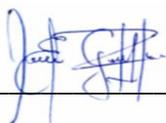
A mi tutor Dr. Yasser por su paciencia y mi compañera Viviana por su apoyo.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

Brian

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	17	JULIO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	GUALLPA GÓMEZ VIVIANA FABIOLA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2018		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II: REVISIÓN DE LA UTILIDAD CLINICA DE LOS MÉTODOS DIAGNOSTICOS EN EL LABORATORIO”		
MODALIDAD	Trabajo de Investigación		
<p>Declaración del Autor</p> <p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	(593) 995777871		
E-mail	<u>vivi90fabiola@gmail.com</u> <u>viviana.guallpa@upch.pe</u>		



Firma del Egresado

DNI 0104823067

DECLARACIÓN DE AUTOR			
FECHA	17	JULIO	2025
APELLIDOS Y NOMBRES DEL EGRESADO	BRIAN GEOVANNY BARRAGÁN GARCIA		
PROGRAMA DE POSGRADO	MAESTRÍA EN GENÉTICA HUMANA		
AÑO DE INICIO DE LOS ESTUDIOS	2018		
TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE GRADO	“MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II: REVISIÓN DE LA UTILIDAD CLINICA DE LOS MÉTODOS DIAGNOSTICOS EN EL LABORATORIO”		
MODALIDAD	Trabajo de Investigación		
<p>Declaración del Autor</p> <p>El presente Trabajo de Grado es original y no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, excepto cuando así está citado explícitamente en el texto. No ha sido ni enviado ni sometido a evaluación para la obtención de otro grado o diploma que no sea el presente.</p>			
Teléfono de contacto (fijo / móvil)	(593) 991567674		
E-mail	<u>brian.barragan@hotmail.com</u> <u>brian.barragan@upch.pe</u>		

Firma del Egresado

DNI 0201574068



MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II:
REVISIÓN DE LA UTILIDAD CLÍNICA
DE LOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN
EL LABORATORIO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
GENÉTICA HUMANA

VIVIANA FABIOLA GUALLPA GOMEZ
BRIAN GEOVANNY BARRAGAN GARCIA

LIMA - PERÚ

2025



Informe estándar ⓘ

Informe en inglés no disponible [Más información](#)

11% Similitud

Filtros

estándar

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas ⓘ

- 1 Internet
www.coursehero.com <1%
5 bloques de texto 95 palabra que coinciden
- 2 Internet
duict.upch.edu.pe <1%
3 bloques de texto 91 palabra que coinciden
- 3 Trabajos del estudiante
Universidad Nacional del Chimbo... <1%
1 bloques de bloques 64 palabra que coinciden
- 4 Internet
www.scielo.org.co <1%
2 bloques de texto 64 palabra que coinciden

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	3
3.	OBJETIVOS	4
4.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	5
4.1.	Antecedentes.....	5
4.2.	Epidemiología	6
4.3.	Genética.....	6
4.4.	Bioquímica	10
4.5.	Fisiopatología	11
4.6.	Manifestaciones clínicas.....	12
4.7.	Pruebas diagnósticas.....	15
4.8.	Utilidad clínica.....	17
4.9.	Pruebas Bioquímicas	18
	Pruebas bioquímicas en orina.....	18
	Pruebas bioquímicas en sangre	20
4.10.	Pruebas Moleculares.....	24
	Secuenciación.....	25
	Análisis de duplicaciones/deleciones y recombinaciones.....	26
4.11.	Tratamiento.....	29
4.12.	Disponibilidad de la pruebas, tratamientos y costos en Ecuador.	31
5.	DISCUSIÓN	33
6.	METODOLOGIA	37
7.	LIMITACIONES	39
8.	CONCLUSIONES	40
9.	RECOMENDACIONES	41

10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
-----	---------------------------------	----

RESUMEN

Las mucopolisacaridosis tipo II (MPS II), también conocida como síndrome de Hunter, es una enfermedad genética ligada al cromosoma X, causada por mutaciones en el gen iduronato-2-sulfatasa (IDS). La disminución de la actividad enzimática del iduronato-2-sulfatasa (I2S) conduce a la acumulación de los glicosaminoglicanos (GAGs) dermatán sulfato (DS) y heparán sulfato (HS) en múltiples órganos y sistemas que se ven afectados progresivamente, además de alteraciones en el neurodesarrollo. En esta revisión narrativa de la literatura describiremos la utilidad clínica de los métodos en el laboratorio para el diagnóstico de MPS II. En las pruebas bioquímicas, se han empleado muestras de orina para la cuantificación total de GAGs urinarios (uGAGs) mediante el método colorimétrico azul de dimetileno/creatinina (DMB/Cre) y para la cuantificación de disacáridos de interés derivados de uGAG mediante el método de cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). En muestras de sangre, por el método fluorométrico se realiza la medición de la actividad enzimática de I2S en leucocitos y es considerado el “estándar de oro” para confirmar el diagnóstico de laboratorio de MPS II. Recientemente, en algunos países, se aplica el método por espectrometría de masas en tándem MS/MS en pruebas tamizaje neonatal para la medición de la actividad de I2S en gotas de sangre seca (DBS) como prueba de primera línea. Finalmente, los análisis moleculares como secuenciamiento del gen IDS, panel multigénico, análisis de deleciones/duplicaciones y recombinaciones permiten complementar el diagnóstico en el laboratorio.

PALABRAS CLAVE

MUCOPOLISACARIDOSIS, DIAGNOSTICO, GENÉTICA,
GLICOSAMINOGLICANOS, IDURONATO-2-SULFATASA, DETECCIÓN
NEONATAL [MeSH].

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II), also known as Hunter syndrome, is an X-linked genetic disease caused by mutations in the iduronate-2-sulfatase (IDS) gene. Decreased enzymatic activity of iduronate-2-sulfatase (I2S) leads to accumulation of the glycosaminoglycans (GAGs) dermatan sulfate (DS) and heparan sulfate (HS) in multiple organs and systems that are progressively affected, in addition to neurodevelopmental alterations. In this narrative review of the literature we will describe the clinical utility of laboratory methods for the diagnosis of MPS II. In biochemical tests, urine samples have been used for the quantification of urinary total GAGs (uGAGs) by the colorimetric method dimethylene blue/creatinine (DMB/Cre) and for the quantification of uGAG-derived disaccharides of interest by the liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method. In blood samples, the fluorometric method is used to measure the enzymatic activity of I2S in leukocytes and is considered the “gold standard” for confirming the diagnosis of MPS II. Recently, in some countries, the MS/MS tandem mass spectrometry method is applied in neonatal screening tests for the measurement of I2S activity in dried blood spots (DBS) as a first-line test. Finally, molecular analyses such as IDS gene sequencing, multigene panel, deletion/duplication and recombination analysis allow complementing the laboratory diagnosis.

KEYWORDS

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, DIAGNOSIS, GENETICS,
GLYCOSAMINOGLYCANS, IDURONATE-2-SULFATASE, NEWBORN
SCREENING [MeSH].

I. INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis tipo II (MPS II, síndrome de Hunter, OMIM 309900 es una enfermedad de almacenamiento lisosomal de origen genético y herencia recesiva ligada al cromosoma X (1). Las mutaciones en el gen IDS provocan la deficiencia de la enzima iduronato sulfatasa (I2S), conduciendo a la acumulación progresiva de los glicosaminoglicanos (GAGs): dermatán sulfato (DS) y heparán sulfato (HS) en casi todos los tipos de células, tejidos y órganos acortando la esperanza de vida y con una morbilidad significativa (2,3).

El trastorno es de tipo progresivo y tradicionalmente se clasifica en una forma severa o neuropática y una forma atenuada o no neuropática (4).

Los pacientes con fenotipo severo experimentan un inicio temprano de la enfermedad y una rápida progresión de la afectación del SNC. En pacientes con fenotipo atenuado, la progresión de la enfermedad es más lenta y el SNC no se ve afectado (1,2). Los signos y síntomas somáticos se encuentran presentes en todos los pacientes y pueden incluir rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia, anomalías articulares y esqueléticas, disfunción pulmonar y enfermedad cardiovascular (5).

Actualmente no existe cura para la MPS II, sin embargo la terapia de reemplazo enzimático (ERT) a largo plazo es el único tratamiento aprobado en EEUU por la FDA (Food and Drug Administration) desde el año 2006 y en Europa desde el 2007 (6). La ERT aplicada tempranamente mejora la calidad de vida de estos pacientes, pues la enzima recombinante idursulfasa I2S corrige los defectos asociados con

MPS II disminuyendo la excreción de mucopolisacáridos en orina y el tamaño del bazo e hígado, sin embargo no es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica, por lo que el tratamiento de la ERT administrada a nivel intratecal se encuentran en fase de estudio, al igual que el trasplante de médula ósea y células madre hematopoyéticas (6–8).

La administración precoz de estrategias terapéuticas ha demostrado buenos resultados, por lo tanto se requiere un diagnóstico temprano correcto, algo poco frecuente en la MPS II, pues a menudo ocurre que la ERT se aplica cuando ya se ha establecido algún daño irreversible en los tejidos, lo que reduce el posible efecto terapéutico (9).

De acuerdo con las guías clínicas, luego del diagnóstico clínico, el diagnóstico de laboratorio es fundamental para identificar a los pacientes con MPS II. La literatura describe una variedad de métodos diagnósticos, entre ellos las pruebas bioquímicas y análisis moleculares. Las pruebas bioquímicas en orina permiten la cuantificación de los GAG totales o disacáridos urinarios (10,11). La medición de la actividad de la enzima I2S en leucocitos se ha establecido como “estándar de oro” pues la disminución de su actividad permite confirmar el diagnóstico de laboratorio en un probando masculino (12). Recientemente se ha planteado una técnica novedosa, la medición de la actividad del I2S en gotas de sangre seca (DBS) empleado en programas de tamizaje neonatal (13,14). Los análisis moleculares como secuenciamiento del gen IDS o de paneles, análisis de deleciones/duplicaciones y rearrreglos permiten también complementar el diagnóstico e identificar las mutaciones presentes (15,16).

II. LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Actualmente en el Ecuador la MPS II consta dentro del listado de enfermedades raras o huérfanas definidas por el Ministerio de Salud Pública, sin embargo, para llegar al diagnóstico los pacientes emprenden largos y complejos viajes denominados “odisea diagnóstica”, puede durar años e implica múltiples consultas médicas, análisis y mucha frustración e incertidumbre. Sumado a estos factores, el desconocimiento de la existencia y utilidad de las pruebas de laboratorio por métodos bioquímicos tanto en sangre y orina, como de los análisis moleculares, nos ha motivado a plantearnos la pregunta de investigación: ¿Cuáles serían los mejores métodos diagnósticos de laboratorio y su utilidad clínica, según la literatura médica actual para el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo II?

Es por ello que el objetivo principal de este estudio es analizar la utilidad clínica de los métodos diagnósticos en el laboratorio para la MPS II, como lo son las pruebas bioquímicas y moleculares, mediante una revisión narrativa de la literatura en base a la literatura científica disponible.

III. OBJETIVOS

Objetivo General

- Analizar la utilidad clínica de los métodos bioquímicos y moleculares para el diagnóstico de MPS II.

Objetivos específicos

- Analizar la utilidad de las pruebas bioquímicas de GAGs en orina para el diagnóstico de MPS II.
- Analizar la utilidad de la medición de la actividad enzimática de la I2S en muestras de sangre para el diagnóstico temprano de MPS II.
- Evaluar la utilidad de los análisis moleculares para MPS II y la correlación genotipo-fenotipo.

IV. DESARROLLO DEL ESTUDIO

IV.1. Antecedentes

La mucopolisacaridosis tipo II fue descrita por primera vez por Charles Hunter en 1917, cuando estudió el caso de dos hermanos de ascendencia británica que presentaban rasgos dismórficos como: anormalidades óseas, facies tosca, organomegalia, talla baja e inteligencia normal que llamo su atención (17,18), hasta que Brante en 1950 describió sus bases bioquímicas (18,19).

En 1965 Danes y Bern cultivaron fibroblastos en pacientes con síndrome de Hunter obteniendo como resultado la presencia de gránulos metacromáticos como producto de la acumulación de GAGs a nivel intracelular (20), posteriormente en 1976 Lin, Neufeld y Col, demostraron la reducción de la actividad enzimática de la I2S por medio del método radioactivo (21).

Upadhyaya en 1986 sentó las bases moleculares de la enfermedad, mediante un análisis de ligamento se demostró el locus del gen IDS se ubicaba en Xq28 (22). Wilson, Hopwood y Col en 1990 consiguieron aislar y clonar el cDNA del gen IDS, y estudiar las mutaciones que revelarían el amplio espectro de la severidad de los pacientes con MPS II (23).

IV.2. Epidemiología

La incidencia estimada en nacidos masculinos es de MPS II es de 0,3 a 0,71 por 100,000 nacidos vivos (24). En Israel la incidencia es de 1 caso por 34,000, en Columbia Británica 1 caso por 111,000 y 1 caso por 132,000 en el Reino Unido (25). En países de la región como Brasil, la incidencia de MPS II es de 0,48 por 100,000 nacidos vivos, en Colombia la tasa de frecuencia es de 0,45 por 100,000 recién nacidos (26).

En Ecuador, en el 2016 existían 12 casos de E76.1 Mucopolisacaridosis tipo II – Hunter, como ha sido codificada por el Ministerio de Salud Pública en el país.

Según un estudio realizado en la provincia de Manabí, la prevalencia es de 1 por cada 100,000 nacidos vivos. De las mucopolisacaridosis reportadas, la MPS III se encuentra presente en el 53% de los pacientes, seguido del tipo II con un 40%, y en menor proporción el tipo VI con un 7%. Los rasgos dismórficos más frecuentes a nivel fueron lengua protruyente y cejas gruesas, en relación a los aparatos y sistemas cuello corto, clavículas pequeñas y engrosadas, huesos iliacos pequeños y retraso del lenguaje (27).

IV.3. Genética

La mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) o síndrome de Hunter, es una enfermedad de depósito lisosomal de herencia recesiva ligado al cromosoma X, causado por mutaciones del gen IDS (HGNC ID:5389; ENSG00000010404), ubicado en la región cromosómica Xq28 y abarca 44 kb, estructurado en nueve exones que

codifican la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (I2S) de 550 aminoácidos (17,23).

La enzima I2S cataliza la hidrólisis del enlace éster C2-sulfato de residuos de ácido 2-O-sulfo- α -L-idurónico en DS y HS. La enzima es un polipéptido de 550 aminoácidos, que luego se procesa en una proteína madura de 517 aminoácidos (28).

En el gen IDS, la secuencia del promotor 5' incluye múltiples islas CpG (CpG46) y 5 sitios de unión de factores de transcripción conocidos (29). La región no traducida 3' contiene 5 sitios objetivo para miRNA. Estas regiones reguladoras contribuyen a la expresión génica diferencial de IDS en el cerebro (hipocampo, corteza, tejido ocular) y otros tejidos del cuerpo, además son muy susceptibles a las mutaciones que derivan en la enfermedad (30).

Un análisis de las mutaciones puntuales exónicas en el gen IDS señala que el exón 3 posee una elevada tasa de mutaciones (3,71 mutaciones por 10 nucleótidos), correlacionada con la alta densidad de islas CpG (Citosina-Guanina). Los exones 3 y 9 son más susceptibles a este tipo de mutación en comparación con otros (31).

Según las bases de datos, hasta la fecha se conocen 837 variantes en el gen IDS, de las cuales 455 son patogénicas, como se muestra en la siguiente *Tabla 1*:

**Total de variantes clasificadas
(UniProt, ClinVar, LOVD, MitoMap, VarSome y PubMed)**

	Patogénicas 455		Significa do incierto 153	Benignas 229		
Impacto en la codificaci ón	Patogéni ca	Probableme nte patogénica	Significa do incierto	Probableme nte benigna	Benig na	Tot al
Synonymous	3	0	5	136	20	164
Missense	182	34	138	34	9	397
Nonsense	52	5	3	0	0	60
Start loss	1	0	1	0	0	2
Frame shift	99	20	1	0	0	120
Inframe indel	9	4	0	0	0	13
Splice junction loss	38	2	0	0	0	40
Non- coding	5	1	5	27	3	41
Total	389	66	153	197	32	837

Tabla 1. Variantes del gen IDS (32).

Se ha reportado que el 49,6% de mutaciones son puntuales, el 38,4% son en el sitio de empalme, inserciones y deleciones de nucleótidos, y aproximadamente el 11,8% representa grandes deleciones, inserciones y reordenamientos de locus genético (3).

Recientemente en un estudio de revisión realizado por Zanetti et Al. (28), se identificaron un total 2798 familias mediante análisis genéticos. La mayoría de las familias (40,4%) presentaron variantes *missense*, seguidas de grandes deleciones-inserciones y reordenamientos complejos (15,2%), pequeñas

deleciones/inserciones por desplazamiento del marco de lectura (12,9%), *nonsense* (10,5%), sinónimas (4,5%), splicing (4,5%), pequeñas deleciones/inserciones en el marco de lectura (1,5%), variantes intrónicas, ubicadas en 5' y 3' UTR (1,1%), startloss (0,04%). Además, 24 pacientes (0,9%) presentaron dos o más variantes en *cis*, como se muestra en el *Gráfico 1* (28).

Distribución de familias n: 2798 por tipo de variante

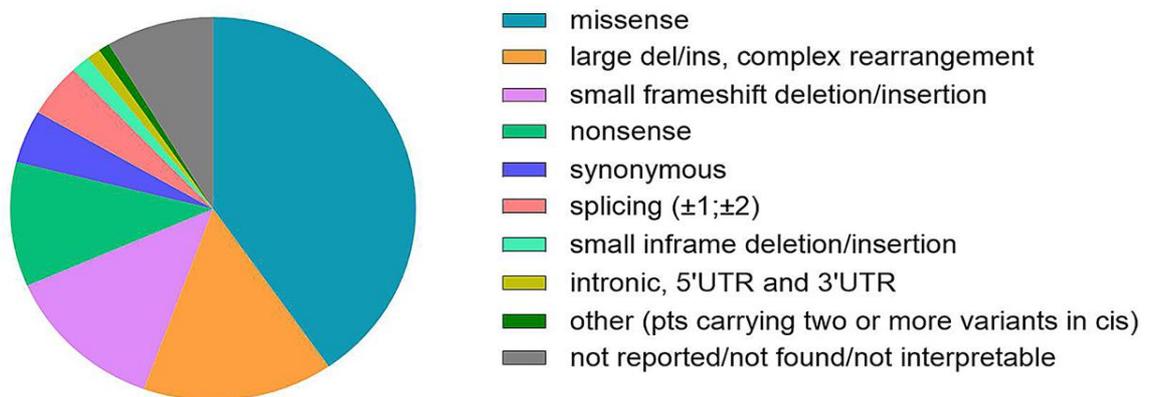


Gráfico 1. Base molecular de la mucopolisacaridosis tipo II, primera revisión y clasificación de las variantes genéticas del Síndrome de Hunter publicadas (28).

Un pseudogén llamado IDSP1 se encuentra ubicado a 3.9 kb del gen funcional IDS en el lado telomérico en la orientación opuesta y comparten regiones homólogas incluyendo los exones 2 y 3, así como los intrones 2, 3 y 7, mostrando una identidad de secuencia del 100% con el gen IDS (3,33).

Se sabe que el alto nivel de similitud entre las regiones homólogas de *IDS* e *IDSP1* genera reordenamientos genéticos debido a eventos de recombinación homóloga intracromosómica, que conducen a la inversión de la región genómica entre el intrón 7 de *IDS* y su región homóloga de *IDSP1*, sin eliminaciones o inserciones

apreciables (28). En otros casos, las recombinaciones se asocian con eliminaciones del fragmento *IDS* involucrado en la recombinación y la inserción de parte del pseudogén. Se ha reportado que este fenómeno dificulta el análisis en ciertas las pruebas moleculares (9).

A pesar de que la MPS II afecta principalmente a varones, en la literatura también se han descrito 24 casos de pacientes mujeres (28). Generalmente, los varones no tienen hijos debido a la gravedad clínica de la enfermedad y su muerte precoz, por lo tanto, las mujeres con MPS II muy rara vez son producto de la combinación de dos alelos mutados heredados de cada uno de sus progenitores. En la mayoría de los casos, son el resultado de dos eventos diferentes: la presencia de una variante patogénica (*de novo* o heredada de la madre) y la inactivación selectiva del cromosoma X (inactivación sesgada del cromosoma X) heredada del padre, lo que conduce a la expresión del alelo mutado en un contexto heterocigótico; el curso clínico en mujeres es similar al fenotipo clínico masculino (34).

IV.4. Bioquímica

La función biológica de la enzima I2S es hidrolizar los grupos sulfato unidos a -O en la posición -C-2 del extremo terminal no reductor de los residuos de ácido L-idurónico (IdoA) en DS y HS. Si la actividad enzimática de I2S cae por debajo de un umbral para convertir el sustrato a una velocidad suficiente, se produce la acumulación de GAG en los lisosomas y la matriz extracelular, lo que provoca una disfunción celular progresiva, representando el fenómeno observado en los tejidos y órganos afectados, aunque en los últimos años se ha hecho evidente que otros

mecanismos moleculares posiblemente estén involucrados en la aparición y progresión de la MPS II (35).

La enzima I2S se expresa en 3 isoformas diferentes, la isoforma A que corresponde la secuencia canónica más larga y contiene 550 residuos de aminoácidos; se expresa en abundancia en los tejidos, principalmente en el cerebro. La isoforma B posee 343 residuos amino y consta de un exón alternativo en el extremo 3'; su expresión predomina en el sistema nervioso central. La isoforma C posee 312 residuos de aminoácidos. La isoforma A es la más estudiada debido a su amplia distribución entre los tejidos y su estrecha asociación con las manifestaciones de la enfermedad pues todas las mutaciones conocidas se expresan en la isoforma A (3).

IV.5. Fisiopatología

La degradación de los GAGs, componentes de la matriz extracelular, líquido articular y tejido conectivo, tiene lugar en los lisosomas. En condiciones fisiológicas, las principales cadenas de GAG (DS y HS), son degradadas por hidrolasas lisosomales (I2S) mediante la eliminación secuencial de monosacáridos seguida de la eliminación de grupos sulfato, lo que resulta en la degradación completa del polisacárido en sus componentes individuales. El déficit en la actividad de la I2S genera la acumulación progresiva de GAG en la mayoría de los tejidos y sistemas de órganos (36).

Los niveles elevados de HS cerebral se encuentran comúnmente en pacientes con MPS II con alteración significativa del sistema nervioso central mientras que el tejido conectivo hay una mayor acumulación de DS (37).

A nivel del SNC, específicamente en las neuronas, la acumulación de GAGs intra y extra lisosomales genera cambios neuropatológicos microscópicos como meganeuritas en la corteza cerebral y el tronco del encéfalo, y distrofia neuroaxonal en las neuronas GABA (ácido gamma-aminobutírico). Estos eventos resultan en una cascada de defectos en la neurotransmisión, apoptosis y muerte neuronal provocando el deterioro de la cascada de neurodegeneración, lo que finalmente da lugar a los síntomas en el SNC (38,39).

IV.6. Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de MPS II son diversas y afectan a múltiples tejidos y sistemas. Tradicionalmente se reconoce una forma grave o neuropática y otra atenuada o no neuropática, que se distinguen clínicamente por la participación del SNC. Sin embargo, ambas impactan significativamente la calidad de vida de los pacientes por lo que es apropiado describir la MPS II como un trastorno heterogéneo con un amplio espectro de características clínicas. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con MPS II padecen de la forma neuropática y un tercio padece de la variedad no neuropática (5).

La forma neuropática se caracteriza por una grave afectación del SNC con deterioro cognitivo, correlacionado con niveles elevados de HS en el líquido cefalorraquídeo (40). Aunque estos pacientes parecen saludables al nacer, los primeros síntomas se manifiestan entre los 18 meses y los 4 años de edad con infecciones frecuentes de las vías respiratorias, otitis media, hernias umbilicales e inguinales, diarrea persistente y hepatoesplenomegalia (41). También se presenta un retraso general en el desarrollo (incapacidad para sentarse sin apoyo, dificultad de caminar y hablar).

La disfunción cognitiva y la regresión del desarrollo se evidencian aún más entre los 6 y 8 años de edad (42). En estos casos, la muerte ocurre dentro de las primeras dos décadas de vida, típicamente entre los 10 y 15 años de edad. (35). Las causas de muerte más comunes son el deterioro respiratorio (40,2%) y los problemas cardíacos (5,1%), seguido de las infecciones (8,1%), las complicaciones del tratamiento (1,4%) y los problemas cardiorrespiratorios (1,4%) (41).

La forma no neuropática tiene un inicio ligeramente tardío de los signos y síntomas clínicos en comparación con la forma neuropática y se diagnostica con mayor frecuencia entre los 4 y 8 años de edad (35). No manifiestan (o sólo mínimamente) afectación del SNC por lo que no presenta una implicación cognitiva significativa, aunque otros órganos pueden verse afectados en un grado similar al de los pacientes con la forma neuropática (43). Si bien la enfermedad aún es crónica, estos pacientes a menudo pueden sobrevivir hasta la edad adulta, a veces incluso hasta los 50 años o más (35).

La mayoría de las manifestaciones somáticas son comunes tanto en el fenotipo neuropático como en el no neuropático, y se caracteriza por:

Facies tosca: Los pacientes parecen normales al nacer, posteriormente se manifiesta un engrosamiento de los rasgos faciales entre los 2 y 4 años de edad, presentan narices anchas con fosas nasales ensanchadas, crestas supraorbitarias prominentes y papada grande. Los labios pueden ser gruesos, lengua agrandada y protuberante. La cabeza tiene una circunferencia grande durante toda la vida (24).

Problemas respiratorios: El sistema respiratorio se ve profundamente afectado por la acumulación de GAGs en las vías respiratorias inferiores y superiores. La macroglosia, la compresión de las vías respiratorias por lesiones de GAG y la traqueobroncomalacia son parte de una interacción compleja que conducen al deterioro de la respiración (41). La traqueobroncomalacia, una debilidad de la tráquea o paredes bronquiales puede provocar obstrucción o colapso agudo de las vías respiratorias que conlleva a la muerte; también se evidencia voz ronca, adenoides y amígdalas con hipertrofia, secreciones nasales espesas, infecciones recurrentes y apnea del sueño (24).

Enfermedad cardíaca valvular: Los signos y síntomas se manifiestan a los 5 años de edad con hipertrofia ventricular derecha e izquierda, insuficiencia cardíaca y anomalías en las válvulas mitrales. Las alteraciones cardíacas son una de las principales causas de muerte (42).

Alteraciones esqueléticas: La acumulación excesiva de GAG en las células formadoras de tejido conectivo (como células mesenquimales, osteoblastos, osteoclastos y condrocitos) causa disostosis múltiple, la mayoría de los pacientes presentan enanismo caracterizado por un tronco corto y una malformación esternal. Otros síntomas comunes incluyen pectus carinatum, displasia de cadera, genu valgum, caminar de puntillas, dolor óseo, manos en garra y dedos en gatillo (44). Las radiografías evidencian el grosor anormal de todos los huesos y epífisis irregulares, las superficies laterales de los cuerpos vertebrales tienen una apariencia de muescas irregulares. Los cambios esqueléticos resultan en una pérdida de rango de movimiento articular y movilidad restringida (42).

Alteraciones gastrointestinales: La acumulación progresiva de GAG en las vísceras abdominales provoca hepatoesplenomegalia que eleva la presión intraabdominal. Esto puede resultar en una hernia inguinal y umbilical. Los pacientes se quejan de diarrea crónica con heces voluminosas y mucosas (44).

IV.7. Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la MPS II no suele ser sencillo ya que requiere el reconocimiento de signos y síntomas no específicos que se superponen con los de otras enfermedades y muchos otros trastornos neurometabólicos (28).

Las guías clínicas de España, México, Chile, Colombia y otros países europeos indican que posterior a la sospecha clínica, el siguiente paso para el diagnóstico inicial de MSPII es el estudio de la eliminación de GAG en orina (prueba índice), sin embargo esta no se considera eficaz por lo que se debe realizar el diagnóstico de certeza a través del “estándar de oro” o prueba de referencia que consiste en la determinación de la disminución de la actividad enzimática de I2S en leucocitos, y complementarlas con las pruebas moleculares en pacientes masculinos con un fenotipo inusual o en quienes los resultados de las pruebas I2S no es concluyente (45–50).

Recientemente, en algunos países se han iniciado estudios en muestras de DBS en papel filtro para la detección de MPS II en pruebas de tamizaje neonatal o *New Born Screening* (NBS) en conjunto con otras enfermedades metabólicas neonatales lo que resulta ser muy útil y prometedor (4,42,45).

A continuación, en la Tabla 2, se resumen las pruebas diagnósticas bioquímicas y moleculares:

Prueba diagnóstica	Muestra	Molécula a analizar	Método
Bioquímico	Orina	Glicosaminoglicanos (GAGSs)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cuantificación total de GAGs mediante ensayo colorimétrico azul de dimetileno/creatinina (DMB/Cre) 2. Cuantificación de disacáridos derivados de GAG mediante ensayo de espectrometría de masas en tándem.
	Sangre (leucocitos)	Enzima I2S	1. Estándar de oro: Método fluorométrico.
	Gotas de sangre seca (BDS)		2. Espectrometría de masas en tándem MS/MS y cribado neonatal
Molecular	ADN	ADN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Secuenciación: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gen IDS ○ Panel multigénico 2. Análisis de duplicaciones/deleciones y recombinaciones: <ul style="list-style-type: none"> ○ MLPA ○ PCR- RFLP

Tabla 2. Pruebas diagnósticas de laboratorio bioquímicas y moleculares basadas en las guías médicas.

Elaborado por los autores.

IV.8. Utilidad clínica

Bajo la denominación de pruebas diagnósticas, se pueden distinguir las pruebas iniciales cuyo resultado puede apoyar fuertemente la detección inicial de enfermedades y por otra parte las pruebas confirmatorias. También se realizan estudios genéticos moleculares para identificar las mutaciones en el probando (51). La utilidad o el rendimiento de una prueba diagnóstica se cuantifica mediante parámetros:

Sensibilidad: Probabilidad de padecer la enfermedad con un resultado positivo en la prueba. Una prueba diagnóstica muy sensible significa que tiene un porcentaje muy bajo de falsos negativos. Por el contrario, una prueba con baja sensibilidad significa que tiene un porcentaje muy alto de falsos negativos. Así, cuando una prueba tiene alta sensibilidad, un resultado negativo, descarta la enfermedad (52,53).

Especificidad: Probabilidad de no padecer la enfermedad con un resultado negativo en la prueba. Una prueba diagnóstica muy específica significa que tiene un porcentaje muy bajo de falsos positivos. Por el contrario, una prueba con baja especificidad significa que tiene un porcentaje muy alto de falsos positivos. Así, cuando una prueba diagnóstica tiene alta especificidad, un resultado positivo, confirma la enfermedad (52,53).

IV.9. Pruebas Bioquímicas

Pruebas bioquímicas en orina

En la clínica, la detección de GAG urinarios sirve frecuentemente como un método de detección preliminar para MPS.

Cuantificación total de glicosaminoglicanos urinarios (uGAGs) mediante ensayo colorimétrico azul de dimetileno/creatinina (DMB/Cre)

La técnica colorimétrica se basa en la capacidad de la carga negativa de los GAG para unirse a diferentes colorantes catiónicos de carga positiva como el DBM (44). Bajo un entorno ácido, los dos se combinan específicamente en un complejo y se descomponen en la solución de disociación cuya intensidad del color se mide en el espectrofotómetro (520nm) y es proporcional al contenido de uGAGs (54). La relación DMB/Cre proporciona una estimación de la concentración total de uGAGs y depende de la edad, cuanto menor es la edad, mayor es la relación DMB/Cre (55,10).

Este método aplicado en pacientes que padecen de enfermedades por acumulación de GAGs, presenta una sensibilidad y especificidad del 100% (56). Para el diagnóstico de las mucopolisacaridosis posee una sensibilidad del 100%, pero la especificidad alcanza el 74,5% (11). Los informes también indican que los resultados falsos negativos por este método representan casi del 15% para todos los pacientes con MPS, así mismo la pureza del tinte también afecta la detección de GAG y puede contribuir a datos falsos negativos (57).

Cuantificación de disacáridos derivados de uGAGs mediante ensayo de cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)

La cromatografía líquida/espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es un método que emplea hidrólisis química y digestión enzimática, que permite cuantificar y distinguir en muestras de orina el disacárido de interés, en el caso de MPS II, HS y DS, pudiendo incluso identificar los distintos tipos GAGs y por lo tanto de otras MPS, por lo que es un método preciso, sensible y confiable (10,55,57,58).

Un estudio de casos y controles que aplicó la técnica de LC-MS/MS comparando muestras de orina de pacientes con MPS II con pacientes sanos, y demostró que este método posee una sensibilidad y especificidad 100%, pues todos los pacientes con MPS II tenían valores elevados de DS y HS (media: 253 y 68.7ug/mg Cre, respectivamente), mientras que el grupo control obtuvo valores normales tanto de DS y HS (58).

Una de las limitaciones de esta técnica es el tiempo de procesamiento de cada muestra y el transporte de las mismas hacia los laboratorios (59). En este ensayo se debe aplicar la normalización de condroitín sulfato urinario (*en $\mu\text{g/mL}$*) para evitar falsos positivos y falsos negativos en la cuantificación (60).

Pruebas bioquímicas en sangre

Medición de la actividad enzimática de I2S en sangre: Estándar de Oro –

Método fluorométrico

Este ensayo enzimático de espectrofluorimetría, utiliza sustratos específicos para la enzima IDS y así generar un producto fluoróforo en un tiempo específico (punto final), cuya concentración absorberá energía en una longitud de onda específica para determinar la cantidad de producto producido (61). Consta de dos pasos: primero, la enzima I2S presente en la muestra elimina el grupo sulfato del sustrato. Luego, se agrega otra enzima lisosomal purificada (alfa-iduronidasa), que escinde el 4MU del sustrato, generando 4MU libre, que se mide por fluorimetría y es directamente proporcional a la cantidad de enzima I2S (μmol de actividades enzimáticas/g de proteína/hora) (62).

Para asegurar la calidad del ensayo se debe realizar de la medición de la actividad enzimática normal de al menos otra sulfatasa ya que los bajos niveles de actividad de I2S también son característicos de la deficiencia múltiple de sulfatasas, así como incluir siempre los controles positivos y negativos para confirmar la integridad de la muestra (61).

Tradicionalmente, el "estándar de oro" para confirmar el diagnóstico de MPS II en un probando masculino es la demostración de la deficiencia de la actividad de I2S en aproximadamente el 5% del valor normal. La muestra estándar para el diagnóstico definitivo son leucocitos de sangre con EDTA (55).

Las muestras de leucocitos deben cumplir requisitos de transporte y almacenamiento, y para evitar su deterioro se recomienda que lleguen al laboratorio entre 24 y 48 horas después de la extracción sanguínea. Los fibroblastos no se ven afectados por la temperatura o el transporte, rara vez se utilizan en la práctica clínica debido a que su obtención requiere de métodos invasivos y poseen un riesgo de contaminación sin crecimiento celular durante su cultivo (61).

En mujeres sospechosas de portar MPS II se requiere un análisis molecular pues los niveles de I2S en mujeres portadoras y no portadoras muestran una superposición de actividad enzimática (35).

Los estudios de casos (MPS II) y controles (MPS I) confirman que este método es capaz discriminar entre pacientes con distintas MPS y se puede aplicar en diferentes muestras con resultados 100% confiables, tal y como se muestra en la *Tabla 3*.

Actividad de la I2S ^{a,b}			
	Leucocitos ^a	Plasma ^b	Fibroblastos ^a
Rango normal	18-57 (n=10)	167-475 (n=16)	26-108 (n=28)
Pacientes MPS II	0-0.7 (n=3)	0-1.1 (n=9)	0-3.5 (n=17)
Pacientes MPS I	31;53 (n=2)	328;444 (n=2)	47;49 (n=2)

^a Actividad en nmol/4 h por mg

^b Actividad en nmol/4 h por ml

Tabla 3. Actividad de I2S en leucocitos, plasma y fibroblastos en pacientes con MPS I y MPS II (12).

Espectrometría de masas en tándem MS/MS en pruebas tamizaje neonatal

Una vez obtenida por punción una muestra de 3 mm de DBS, se debe registrar en la tarjeta la fecha de recolección para facilitar la interpretación de los resultados. Tras recoger la muestra debe secarse a temperatura ambiente durante 4 horas y luego almacenar a 4 ° C, enviar lo antes posible a laboratorio para su análisis, cuanto más largo sea el período de tiempo entre la recolección y el análisis, mayor será el riesgo de un resultado falso positivo (63).

Para el análisis de las enzimas se añade una mezcla de sustratos a una única solución tampón, que posteriormente se somete a incubación, seguida de un protocolo de procesamiento de muestra simple; la mezcla se analiza mediante cromatografía líquida/espectrometría de masas combinada (LC-MS/MS). Se cuantifican los productos y los estándares internos, lo que permite la determinación de la actividad específica de cada enzima analizada (uMoles/hora/L) (14).

Un estudio demuestra que este método es capaz de distinguir a los recién nacidos con MPS de los recién nacidos controles sanos. Pues mediante pruebas de laboratorio confirmatorias (análisis enzimático en leucocitos y/o análisis de mutaciones) de pacientes diagnosticados (MPS I, MPS II, y MPS VII) a edades tardías, se analizaron los niveles de DS y HS en muestras de DBS recuperadas de aquellos pacientes recién nacidos (3 a 7 días después de nacimiento), y se evidenció que todos los pacientes presentaban niveles elevados de DS y HS, en comparación con los recién nacidos control, demostrando una alta especificidad y sensibilidad a pesar de que las tarjetas se almacenaron durante más de cuatro años a temperatura ambiente antes de realizar los análisis por MS/MS (63).

Es muy importante establecer valores de corte para cada enzima, y para todas las muestras con actividades enzimáticas por debajo del límite para una correcta interpretación de los resultado (64).

En un estudio que se llevó a cabo para determinar la actividad enzimática de I2S en DBS tomando como referencia el “estándar de oro” en leucocitos y empleando controles positivos y negativos, determinó que realizando un punto de corte (4,42 $\mu\text{mol/L}$ de sangre/h) en el ensayo “estándar de oro”, la prueba en DBS es capaz de tener el 100% sensibilidad y especificidad del 86,5%. Es decir, las muestras de DBS pueden distinguir los resultados positivos de los negativos con una baja posibilidad de error (13).

Dentro del Programa Nacional de Detección de Mucopolisacaridosis Tipos I, II y VI en Recién Nacidos de Taiwán, se analizaron más de 100,000 muestras de DBS. En el caso de la MPS II, la gran mayoría de los recién nacidos con baja actividad enzimática de I2S resultaron ser falsos positivos debido a los valores de corte. Cuando la actividad enzimática en DBS cae por debajo del valor de corte, la tasa de resultados positivos de pacientes con MPS II se elevan, debido principalmente a variantes comunes de significado incierto en la población taiwanesa y la alta frecuencia de alelos pseudodeficientes en el gen IDS, para evitar esta situación es imprescindible establecer un valor de corte óptimo junto con el análisis del genotipo para la identificación casos reales de MPS II y así descartar los casos falsos positivos debido a las variantes que causan una baja actividad enzimática (55).

En Estados Unidos también se realizó el programa detección poblacional de MPS II y durante su primer año de experiencia se examinaron 162,000 recién nacidos.

De ellos, 14 bebés obtuvieron un resultado positivo en DBS y otros 2 un resultado dudoso; en total 16 bebés (todos varones). En un resultado dudoso, se tomó una segunda muestra en la cual la actividad de I2S fue normal y por lo que no se realizaron más pruebas ni evaluaciones. En el segundo caso dudoso y los 14 bebés, se enviaron a evaluación. En 14 de ellos se determinó pseudodeficiencia de I2S y se obtuvo un solo diagnóstico positivo de MPS II pues en este se detectó una baja actividad enzimática de I2S en plasma, además uGAGs elevados, y la secuenciación del gen IDS reflejó una variante patogénica. La tasa de resultados positivos o dudosos fue de 0,01% (65).

También en Japón se realizó un estudio retrospectivo, un total de 197.700 recién nacidos fueron examinados para la actividad de I2S usando DBS. De ellos, 157 (0,08 %) se les realizó una nueva DBS, y 122 mostraron una disminución de actividad de I2S; todos ellos fueron varones. A estos 122 recién nacidos se les realizaron exámenes adicionales (bioquímicos y urinarios). Un recién nacido con una nueva variante fue diagnosticado con MPS II (66).

IV.10. Pruebas Moleculares

El análisis molecular permite perfeccionar el diagnóstico y facilita el asesoramiento genético familiar. El análisis genético es la única forma segura de identificar a las mujeres portadoras, y en una mujer probando con características clínicas sugestivas permite la identificación de la variante patogénica heterocigota del IDS (67).

En el caso de la MPS II, los análisis moleculares permiten: (a) la confirmación del diagnóstico cuando no es posible un ensayo enzimático en leucocitos o fibroblastos

(b) la confirmación del diagnóstico cuando los resultados del análisis de la actividad enzimática no son claros (c) en casos con baja actividad enzimática y uGAGs normales, donde se requiere un análisis molecular para discriminar pseudodeficiencia, estado de portador y estado normal (d) predicción del fenotipo, (e) identificación de la idoneidad del paciente para una terapia específica para la mutación y (f) diagnóstico prenatal (61).

Secuenciación

Gen IDS

El análisis de secuencia de un gen detecta pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y variantes *missense*, *nonsense* y sitios de *splicing*.

Las aplicaciones de NGS incluyen la secuenciación de un conjunto de regiones genómicas específicas amplificadas por PCR (panel de genes NGS o NGS dirigida, y la secuenciación de exoma completo (WES) y genoma completo (WGS)

En un estudio se realizó la secuenciación del exoma del gen IDS en muestras de 30 niños chinos con MPS II con diagnóstico clínico y de laboratorio confirmado. Se encontraron un total de 25 mutaciones. Entre ellas, 12 mutaciones *missense* (48%), 4 *nonsense* (16%), 6 cambios de marco de lectura (24%), 2 grandes eliminaciones (8%) y 1 de empalme (4%). Las variantes se concentraron en el exón 9 (28%) y el exón 3 (24%) (68).

Un estudio de sistemático ha recopilado hasta la fecha 2,852 individuos, incluidas 24 pacientes femeninas. La mayoría variantes que se encontradas son *missense*,

seguidas de grandes deleciones-inserciones y reordenamientos complejos, pequeñas deleciones/inserciones por desplazamiento del marco de lectura y *nonsense*. El 62,9 % de las 779 variantes encontradas son puntuales se clasifican como "patógenas", el 35,4 % como "probablemente patógenas" y las 13 variantes restantes como de "significado incierto" (28).

Panel multigénico

Se puede considerar un panel multigénico de secuenciación de próxima generación (NGS) que incluya el gen IDS y otros genes de interés para identificar la causa genética de la mutación y al mismo tiempo limitar la identificación de variantes de significado incierto. Los genes incluidos en el panel y la sensibilidad diagnóstica para cada gen varían según el laboratorio y es probable que cambien con el tiempo (55,62).

Análisis de duplicaciones/deleciones y recombinaciones.

Permiten la identificación de grandes eliminaciones/duplicaciones y recombinaciones no detectables de forma rutinaria en el análisis de secuenciamiento. Los métodos más empleados para estudiar MPS II son la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) y PCR-RFLP.

MLPA (Amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple) y PCR-RFLP

MLPA se basa en la amplificación de múltiples sondas marcados con fluorescencia para detectar una secuencia de ADN específica. La PCR-RFLP permite identificar

sitios de rotura donde se originan recombinaciones entre el gen IDS y el pseudogén IDSP1.

En un estudio realizado en 50 pacientes masculinos italianos con diagnóstico clínico y de laboratorio de MPS II, 8 pacientes obtuvieron resultados negativos en el secuenciamiento del gen IDS, por lo que, en una investigación más profunda, por el método PCR-RFLP se identificaron reordenamientos de IDS-IDSP1. Se concluyó que la PCR-RFLP es un método el ideal para detectar posibles recombinaciones entre genes/pseudogenes (69).

Un estudio en Latinoamérica realizó el genotipados del gen IDS en 18 pacientes colombianos con MPS II utilizando las técnicas de MLPA, secuenciación del gen IDS y RFLP, a través de las cuales se pudo confirmar el diagnóstico molecular en el 100% de los pacientes. Con MLPA fue posible detectar una ganancia en el exón 4 de IDS y en el pseudogén IDSP1. Con la secuenciación directa de IDS se confirmó que esta ganancia consistía en una inserción de 1 nucleótido. También se detectó una delección completa del exón 7. Para los pacientes cuyos resultados de secuenciación y MLPA fueron negativos, se utilizó un método rápido de PCR - RFLP para la detección de reordenamientos de *IDS/IDSP1*. Al emplear estos tres enfoques moleculares, se identificaron reordenamientos macroscópicos en el 15,4% de los pacientes, mientras que se identificaron pequeños indeles y mutaciones puntuales en el 84,6% de los pacientes. Utilizando MLPA, secuenciamiento y RFLP, se pudo confirmar el diagnóstico molecular en el 100% de los pacientes de este estudio y se logró una sensibilidad del 100% al emplear las tres técnicas (15).

Se analizaron mediante MLPA y secuenciamiento Sanger a 24 pacientes mexicanos con diagnóstico confirmado de MPS II. Por MLPA se identificaron dos casos (8%) de grandes deleciones del gen IDS y el pseudogén IDSP1. Los 22 casos negativos para MLPA se analizaron por secuenciamiento Sanger, de ellos en 14 se identificaron variantes patogénicas, siendo las *missense* las más frecuentes (41%), predominando el fenotipo severo (6 casos) sobre el atenuado (3 casos), seguidas de las variantes intrónicas en 3 pacientes (14%) con fenotipo severo y finalmente los cambios en el marco de lectura por pequeñas deleciones (<20pb) en 2 pacientes (9%) ambos con fenotipo severo. El exón 3 y 8 fueron los más afectados (ambos con 4 de 22 casos), seguidos del exón 9 (2 de 22 casos) y 7 (1 de 22 casos). En 3 de 22 casos se encontraron variantes intrónicas: 1 en el intrón 2 y 2 en el intrón 7. En 8 de 22 pacientes no se encontró ninguna variante patogénica (70).

Correlación fenotipo genotipo

Un estudio realizado en pacientes coreanos con MPS II muestra que los pacientes con fenotipo neuropático o grave presentan mutaciones como: deleciones (30,6%), *missense* y recombinación IDS-IDSP1 (24,5%), de empalme (8,7%), *nonsense* (6%), inserciones (4%). En los 25 pacientes con un fenotipo atenuado o no neuropático, se encontraron mutaciones *missense* (38%), empalme (25%), *nonsense* (20%), inserciones (8%), deleciones (4%) (71).

En pacientes rumanos con MPS II, se realizó un análisis molecular mediante PCR y secuenciación del gen IDS y se identificaron 15 mutaciones diferentes. Los 2 defectos genéticos mayores consistían la eliminación del segmento exón/intrón 3-7 y eliminación total del exón 8 (13%), los pacientes tenían un curso grave de la

enfermedad. Los 13 defectos genéticos menores (87%) eran microdeleciones y mutaciones puntuales (*missense*, *nonsense*) en exones e intrones. Las mutaciones puntuales en el exón 6 y 9 mostraron un fenotipo atenuado, al igual que la microdelección el exón 1. Las microdeleciones en el *exón 4* determinaron un curso severo de la enfermedad. Los resultados de este estudio respaldan la evidencia de la heterogeneidad mutacional del gen IDS, así como la dificultad de correlacionar genotipo y fenotipo en los pacientes con MPS II (72).

Otro estudio en un grupo de 6 pacientes de Túnez con diagnóstico de MPS II, mediante técnicas de secuenciamiento de PCR-FRLP se identificaron 7 mutaciones: 2 *missense*, 1 en el sitio de empalme, 1 *nonsense*, y una deleción grande del exón 1 al 7. También se encontraron 2 variantes probablemente patogénicas. En este estudio, no hubo relación entre el genotipo y el fenotipo en estos pacientes con MPS II (50).

IV.11. Tratamiento.

Aunque hasta la fecha no existe cura para la MPS II, la terapia de reemplazo enzimático (ERT) administrada a largo plazo es el único tratamiento aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU desde el año 2006 y en Europa desde el 2007 (6).

El inicio temprano de la ERT intravenoso con I2S humano recombinante, antes de que se produzca un daño tisular irreversible, proporciona un resultado favorable de la enfermedad convirtiéndose en el estándar actual de atención para pacientes con MPS II. Se ha demostrado que la idursulfasa intravenosa (Elaprase; Takeda

Pharmaceuticals USA, Inc., Lexington, MA, EE. UU.) alivia o estabiliza una variedad de manifestaciones somáticas de MPS II, sin embargo, no se espera que tenga efecto sobre el área del SNC debido a que no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas (5,6,42).

Se ha demostrado que después de 1 año de tratamiento con idursulfasa con administración semanal (dosis de 0,5 mg/kg de peso corporal) se puede mejorar el rango de movimiento articular de 8,1 grados a 19,0 grados, reducir los niveles urinarios de GAG, el tamaño del hígado y el bazo disminuyen en más del 30%, se evidencia mejoría en la prueba de marcha de 6 minutos, el índice de masa ventricular izquierda se reduce en más de un 12% (73).

Actualmente, se encuentra en investigación y en fase de ensayos clínicos moléculas terapéuticas como la Pabinafusp alfa, un fármaco intravenoso eficaz contra los síntomas somáticos y del SNC, especialmente para los pacientes con MPS II neuropática, sin embargo se espera que más datos a largo plazo proporcionen evidencia suficiente del uso de este nuevo fármaco (74).

En cuanto a la terapia génica, la enzima terapéutica producida después de la modificación genética por un órgano de depósito, puede ser captada por otras células y órganos obteniéndose un estado saludable con al menos un 5-15% del nivel normal de enzima. Sin embargo en los últimos años se han intentado varios enfoques de terapia génica dirigida específicamente al cerebro; con este objetivo, se encuentran en fase de estudio a diferentes vectores y vías de administración, así como procedimientos in vivo y ex vivo (37).

Con el trasplante de médula ósea y el trasplante de células madre hematopoyéticas, los informes de casos y los estudios retrospectivos han encontrado cierta mejoría en las manifestaciones somáticas, no obstante, se ha informado de morbilidad y mortalidad significativas, además el impacto de la enfermedad de injerto contra huésped crónica. Hasta la fecha no existe evidencia consistente de un beneficio clínico general y las guías de expertos sugieren que estos enfoques generalmente no son aconsejables en el tratamiento de los pacientes (42).

IV.12. Disponibilidad de la pruebas, tratamientos y costos en Ecuador.

Es importante señalar que las pruebas uGAGs, a pesar de ser relativamente simples, no están disponibles en todos los países de América Latina (75). La dificultad en el transporte de muestras de orina a través de fronteras internacionales puede ser un desafío debido a largos procesos burocráticos que podrían afectar la viabilidad de las muestras.

En el Ecuador hasta la fecha, a nivel del sistema gubernamental, principalmente el Ministerio de Salud Pública, no ha emitido guías para el diagnóstico y tratamiento de las MPS. A pesar de la existencia del Centro Especializado en Genética (CEGEMED), la cartera de servicios se especializa únicamente en pruebas citogenéticas, pero no cuentan con pruebas índice o pruebas diagnósticas para MPS II (76).

A nivel privado, los laboratorios especializados de carácter internacional realizan pruebas de análisis de uGAGs y análisis molecular. Para el análisis de uGAGs de 24 horas, la muestra de orina se envía al laboratorio de la Red de Apoyo

Internacional bajo condiciones adecuadas de estabilidad (muestra congelada a -15° C, estable 1 semana). El análisis es mediante la técnica de espectrofotometría, el tiempo de entrega es de 35 a 40 días hábiles y el costo aproximado 200,20 dólares americanos.

En cuanto al análisis molecular, para el estudio del gen IDS por NGS se envía al laboratorio la Red de Apoyo Internacional una muestra de sangre venosa (aproximadamente 7ml) con EDTA (estable a temperatura ambiente o hasta 25°C por 72 horas, o refrigerada de 2 - 8° C, estable 1 semana). Los resultados se entregan a partir de 30 a 35 días hábiles y el costo es de 2136,40 dólares americanos. Si se requiere una análisis por MLPA, la muestra se envía en condiciones similares y costo aproximado es de 1149,40 dólares americanos (77).

Inicialmente en el Hospital Baca Ortiz se había brindado atención dirigida al tratamiento paliativo de los signos y síntomas de MPS II, así como el manejo médico multidisciplinario de cada caso en las diferentes especialidades, sin embargo, no se dispone de la terapia de reemplazo enzimático. Solo una dosis del tratamiento de reemplazo enzimático tiene un costo de alrededor de 1600,00 dólares americanos y en la mayoría de los casos los pacientes requieren de 2 a 3 dosis por semana. A través del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) o la Defensoría del Pueblo, muchos pacientes con MPS han logrado que el estado ecuatoriano les otorgue legalmente el tratamiento de reemplazo enzimático con el fin de mejorar su calidad de vida evitando la invalidez total y muerte prematura (78).

V. DISCUSIÓN

Respecto a las pruebas bioquímicas en muestras de orina y la cuantificación de GAGs, si bien es cierto que la cuantificación total uGAGs mediante ensayo colorimétrico DMB/Cre puede orientar a la sospecha inicial de cualquier enfermedad de depósito lisosomal, no es específico ni sensible para el diagnóstico de MPS II. Además, el nivel de uGAGs varía con la edad y puede estar aumentado en otras patologías como diabetes, leucemia, obesidad, artritis reumatoide, función renal, fenotipo y otros factores lo que limita la especificidad del diagnóstico (11)

Por otro lado, la cuantificación de disacáridos (DH y HS) derivados de uGAGs mediante LC-MS/MS, requiere tiempo, su costo de aplicación es alto, al igual que la dificultad técnica, sin embargo se ha demostrado que posee alta sensibilidad y especificidad (100%) en pacientes con MPS II(58). Es recomendable aplicar la normalización de condroitín sulfato urinario (*en $\mu\text{g/mL}$*) para evitar falsos positivos y falsos negativos en el ensayo (60).

Para comparar ambos métodos, se realizó un estudio en pacientes taiwaneses con MPS y se demostró que la técnica DMB/Cre obtuvo una baja sensibilidad para pacientes con MPS II con fenotipo grave y leve, con falsos negativos del 65% y el 14% respectivamente. Por el contrario, la técnica LC-MS/MS demostró poseer alta sensibilidad pues no se detectaron falsos negativos de DS y HS urinarios en estos pacientes (10).

En cuanto a las pruebas en sangre, el método fluorométrico para la medición de la actividad I2S, considerado el estándar de oro, sin embargo, se debe asegurar la

calidad del ensayo con la medición de al menos otra sulfatasa y el uso de los controles positivos y negativos para confirmar la integridad de la muestra. La muestra estándar son los leucocitos de sangre con EDTA y debe ser transportado bajo requisitos estrictos, aunque otra opción son los fibroblastos, la dificultad radica en que su obtención requiere de métodos invasivos y poseen un riesgo de contaminación sin crecimiento celular durante su cultivo (64).

La prueba debe ser aplicada en un probando masculino, no obstante, en el caso de mujeres sospechosas se requiere un análisis molecular debido a que los niveles de I2S en mujeres portadoras y no portadoras muestran una superposición de actividad enzimática (35).

Respecto a la espectrometría de masas en tándem MS/MS en pruebas tamizaje neonatal, es una técnica reciente con la ventaja de utilizar un solo instrumento para detectar simultáneamente varias deficiencias enzimáticas, incluyendo la I2S para el diagnóstico de MPS II, además de otras enfermedades por almacenamiento lisosomal. Se emplea una pequeña cantidad de sangre que brinda facilidad de transporte, estabilidad a temperatura ambiente y bajo riesgo biológico (14).

Posee un alto rendimiento, alta especificidad y sensibilidad, medición rápida, protocolo experimental simple y la disponibilidad de sustratos comerciales de alta calidad. Para la correcta interpretación de los resultados y evitar falsos positivos, es necesario establecer valores de corte para cada enzima analizada, y para todas las muestras con actividades enzimáticas por debajo del límite. En casos de resultados no concluyente, se deberá reevaluar una nueva muestra de DBS, y si ésta resulta positiva se procede a realizar una segunda prueba confirmatoria en

leucocitos y/o detectando mutaciones en el gen IDS para asegurar un diagnóstico y evitar falsos positivos (14,48).

Actualmente, en países como Estados Unidos y Taiwán, la MPS II se ha incluido en los programas de tamizaje neonatal como un prometedor método de cribado de alto rendimiento y potencial desarrollo (62,79).

Finalmente, las pruebas moleculares permiten complementar y perfeccionar el diagnóstico. El secuenciamiento del gen IDS permite detectar pequeñas mutaciones como deleciones/inserciones intragénicas y variantes *missense*, *nonsense* (28). Los paneles de secuenciación multigénico son diseñados en cada laboratorio y la mayoría de ellos destinados para genes de enfermedades LSD, que incluye MPS II; además tampoco detectan mutaciones mayores (55,62). Respecto a los análisis de duplicaciones/deleciones y recombinaciones; estos que aplican cuando no se obtienen resultados positivos por secuenciamiento, pues permiten detectar mutaciones grandes. La técnica de MLPA es útil para la identificación de grandes duplicaciones/deleciones del gen IDS (68). Mediante la PCR-RFLP se pueden identificar recombinaciones entre IDS/IDSP1 (69).

Según la literatura a través de estos métodos moleculares se ha logrado identificar las mutaciones mayores en el 15,4% de los pacientes, mientras las menores en el 84,6 % (15).

Respecto a la relación fenotipo – genotipo, los estudios revelan la evidencia de la heterogeneidad mutacional del gen IDS, así como la dificultad de correlacionar genotipo y fenotipo en los pacientes con MPS II.

En pacientes coreanos con fenotipo neuropático, las mutaciones en su mayoría son deleciones, mutaciones *missense* y recombinaciones, en pacientes con un fenotipo atenuado también se encontraron mutaciones *missense* , de empalme, *nosense*, inserciones , deleciones (71). En pacientes rumanos con fenotipo severo se observaron grandes deleciones (todo el exón 8) y micro deleciones (exón 4). Las mutaciones puntuales en el exón 6 y 9 mostraron un fenotipo atenuado, al igual que la microdelección el exón 1 (72). En pacientes mexicanos las variantes patogénicas *missense* predominan el fenotipo severo, seguidas de las variantes intrónicas, cambios en el marco de lectura por pequeñas deleciones (70).

VI. METODOLOGIA

Para elaborar la presente revisión narrativa de la literatura, se utilizaron las siguientes palabras clave: "mucopolysaccharidoses" y "diagnostics", "urinary", "newborn", "genetic", "glycosaminoglycans", "iduronate-2-sulfatase", las cuales se asociaron entre sí mediante el conector booleano "AND".

El periodo de búsqueda abarcó desde el 2017 hasta el 2024, y la sistematización de la información se realizó en el 2025. La búsqueda bibliográfica se estructuró a partir de un árbol de búsqueda y se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: PubMed, ScienceDirect y SpringerNature.

Fuentes de información secundaria

Buscador	Resultado	Total 27,983
PubMed	2,403	
ScienceDirect	20,724	
SpringerNature	4,856	

Tabla 4. Resultado de búsqueda de fuentes de información secundaria.

Elaborado por los autores.

Criterios de inclusión: publicaciones de los últimos ocho años (debido a la rareza de la enfermedad), artículos en español e inglés, en seres humanos, de acceso libre, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales, ensayo controlado, estudios de cohorte, estudios de validación, estudios de evaluación.

Criterios de Inclusión

Buscador	Resultado	
PubMed	123	Total 542
ScienceDirect	214	
SpringerNature	205	

Tabla 5. Resultados de búsqueda al aplicar los criterios de inclusión.

Elaborado por los autores

Criterios de exclusión: Estudios que no competen al tema de investigación del área de estudio, estudios repetidos, estudios de métodos diagnósticos diferentes a los señalados en las guías clínicas para el diagnóstico de MPSII.

Después de una primera selección, se procedió al análisis del título y resumen de los artículos, y finalmente se realizó una lectura detallada de cada uno para seleccionar el contenido relevante y para ello elaboramos una tabla de Excel indicando el buscador, título, autor, año y resumen de los artículos que revisamos en el presente estudio.

Resultado Final

Buscador	Resultados	
PubMed	18	Total 22
ScienceDirect	3	
SpringerNature	1	

Tabla 6. Resultados al aplicar los criterios de exclusión.

Elaborado por los autores.

VII. LIMITACIONES

Restricción temporal de la literatura: Se consideraron únicamente publicaciones realizadas en los últimos ocho años (2017–2024)- Sin embargo, esta restricción pudo haber excluido estudios previos relevantes que siguen teniendo vigencia o que han contribuido significativamente a los métodos diagnósticos.

Limitación de fuentes y bases de datos: La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos científicas como PubMed, ScienceDirect, SpringerNature. No se incluyeron documentos no indexados, literatura gris (tesis, reportes técnicos o actas de congresos) ni artículos de acceso restringido, lo que puede haber afectado la exhaustividad de la revisión.

Sesgo de idioma: Solo se incluyeron estudios publicados en inglés y español.

Sesgo de selección: La elección de artículos fue realizada con base en títulos, resúmenes y palabras clave. Esto puede haber llevado a la omisión de estudios que, aunque relevantes, no incluían los términos seleccionados o no reflejaban su enfoque principal en el título o resumen.

VIII. CONCLUSIONES

Luego de la revisión de la literatura se podría concluir que, la cuantificación de disacáridos derivados de uGAGs mediante LC-MS/MS, debido a su sensibilidad (100%) y especificidad (100%) permitiría el diagnóstico de MPS II, mientras que la cuantificación total de glicosaminoglicanos urinarios (uGAGs) mediante ensayo DMB/Cre debido a su baja sensibilidad y especificidad, no sería capaz de diferenciar el tipo de MPS, ni entre las enfermedades de depósito lisosomal por lo que su utilidad clínica es baja.

En las pruebas en sangre, la medición de la actividad enzimática de la I2S en leucocitos, denominado el “estándar de oro”, por el método fluorométrico debería ser 100% confiable, siempre que se realice el ensayo bajo condiciones adecuadas. Por otra parte, la MS/MS en pruebas tamizaje neonatal en DBS ha demostrado ser útil, rentable, sensible y específico, por lo que se podría aplicar a todos los recién nacidos en los programas nacionales de cribado neonatal.

Finalmente, la prueba molecular mediante análisis de secuenciación del gen IDS tendría una mayor utilidad clínica por su potencial para detectar pequeñas mutaciones que son las más frecuentes, y ante un resultado negativo se debería realizar un análisis por MLPA o PCR-FRLP para detectar mutaciones mayores. La heterogeneidad de las mutaciones genéticas de la MPS II dificulta la correlación genotipo- fenotipo.

IX. RECOMENDACIONES

Recomendamos que se analice la pertinencia de incluir la medición de la actividad enzimática de I2S en DBS, dentro de los programas de tamizaje neonatal de las instituciones públicas de salud para el diagnóstico temprano de la MPS II.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, et al. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian Journal of Ophthalmology*. julio de 2022;70(7):2249.
2. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 7 de noviembre de 2011;6(1):72.
3. Verma S, Pantoom S, Petters J, Pandey AK, Hermann A, Lukas J. A molecular genetics view on Mucopolysaccharidosis Type II. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 1 de julio de 2021;788:108392.
4. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Archivos argentinos de pediatría*. abril de 2011;109(2):175–81.
5. Lau H, Harmatz P, Botha J, Audi J, Link B. Clinical characteristics and somatic burden of patients with mucopolysaccharidosis II with or without neurological involvement: An analysis from the Hunter Outcome Survey. *Mol Genet Metab Rep*. 8 de septiembre de 2023;37:101005.
6. Whiteman DA, Kimura A. Development of idursulfase therapy for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): the past, the present and the future. *DDDT*. 23 de agosto de 2017;11:2467–80.
7. Parini R, Rigoldi M, Tedesco L, Boffi L, Brambilla A, Bertoletti S, et al. Enzymatic replacement therapy for Hunter disease: Up to 9years experience with 17 patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 1 de junio de 2015;3:65–

8. Bradley LA, Haddow HRM, Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genetics in Medicine*. 1 de noviembre de 2017;19(11):1187–201.
9. D’Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 13 de febrero de 2020;21(4):1258.
10. Lin H, Lee C, Lo Y, Wang T, Huang S, Chen T, et al. The relationships between urinary glycosaminoglycan levels and phenotypes of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 16 de septiembre de 2018;6(6):982–92.
11. Mabe P, Valiente A, Soto V, Cornejo V, Raimann E. Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot tests. *Clinica Chimica Acta*. 1 de julio de 2004;345(1):135–40.
12. Voznyi YV, Keulemans JL, van Diggelen OP. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of MPS II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis*. noviembre de 2001;24(6):675–80.
13. Rezende MM, Müller KB, Pereira VG, D’Almeida V. Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots — A fluorimetric assay. *Clinical Biochemistry*. 1 de septiembre de 2014;47(13):1297–9.
14. Scott CR, Elliott S, Hong X, Huang JY, Kumar AB, Yi F, et al. Newborn Screening for Mucopolysaccharidoses: Results of a Pilot Study with 100000 Dried Blood Spots. *J Pediatr*. enero de 2020;216:204–7.
15. Galvis J, González J, Uribe A, Velasco H. Deep Genotyping of the IDS Gene in Colombian Patients with Hunter Syndrome. *JIMD Rep*. 15 de febrero de

2015;19:101–9.

16. Bean LJH, Funke B, Carlston CM, Gannon JL, Kantarci S, Krock BL, et al. Diagnostic gene sequencing panels: from design to report—a technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med*. marzo de 2020;22(3):453–61.

17. D’Avanzo F, Rigon L, Zanetti A, Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci*. 13 de febrero de 2020;21(4):1258.

18. Una enfermedad rara en dos hermanos - Charles Hunter, 1917 [Internet]. [citado 30 de julio de 2023]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591571701001833>

19. Brante G. Gargoylism; a mucopolysaccharidosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1952;4(1):43–6.

20. Danes BS, Bearn AG. Hurler’s syndrome: demonstration of an inherited disorder of connective tissue in cell culture. *Science*. 27 de agosto de 1965;149(3687):987–9.

21. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science*. 1 de noviembre de 1968;162(3853):570–2.

22. Upadhyaya M, Sarfarazi M, Bamforth JS, Thomas NS, Oberle I, Young I, et al. Localisation of the gene for Hunter syndrome on the long arm of X chromosome. *Hum Genet*. diciembre de 1986;74(4):391–8.

23. Wilson PJ, Meaney CA, Hopwood JJ, Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics*. septiembre de 1993;17(3):773–5.

24. Burton BK, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr*. 1 de abril de 2012;171(4):631–9.
25. Síndrome de Hunter (Mucopolisacaridosis Tipo II): Antecedentes, Fisiopatología, Epidemiología [Internet]. [citado 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/944723-overview?form=fpf>
26. Celik B, Tomatsu SC, Tomatsu S, Khan SA. Epidemiology of Mucopolysaccharidoses Update. *Diagnostics (Basel)*. 10 de febrero de 2021;11(2):273.
27. Castellanos LB, Cabrera JKC, Sánchez LLV, Bordelois MI. Caracterización clínica de pacientes con mucopolisacaridos. Manabí, Ecuador”. *Revista San Gregorio* [Internet]. 2 de abril de 2019 [citado 30 de julio de 2023];(29). Disponible en: <https://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/870>
28. Zanetti A, D’Avanzo F, Tomanin R. Molecular basis of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): first review and classification of published IDS gene variants. *Human Genomics*. 2 de diciembre de 2024;18(1):134.
29. Tomatsu S, Orii KO, Bi Y, Gutierrez MA, Nishioka T, Yamaguchi S, et al. General implications for CpG hot spot mutations: Methylation patterns of the human iduronate-2-sulfatase gene locus. *Human Mutation*. 2004;23(6):590–8.
30. Holmes RS. Comparative studies of vertebrate iduronate 2-sulfatase (IDS) genes and proteins: evolution of A mammalian X-linked gene. *J Biotech*. 11 de

abril de 2017;7(1):22.

31. Zhang H, Li J, Zhang X, Wang Y, Qiu W, Ye J, et al. Analysis of the IDS Gene in 38 Patients with Hunter Syndrome: The c.879G>A (p.Gln293Gln) Synonymous Variation in a Female Create Exonic Splicing. PLOS ONE. 4 de agosto de 2011;6(8):e22951.

32. Kopanos C, Tsiolkas V, Kouris A, Chapple CE, Aguilera M, Meyer R, et al. VarSome: the human genomic variant search engine. Bioinformatics. 1 de junio de 2019;35(11):1978–80.

33. Bunge S, Rathmann M, Steglich C, Bondeson ML, Tylki-Szymanska A, Popowska E, et al. Homologous nonallelic recombinations between the iduronate-sulfatase gene and pseudogene cause various intragenic deletions and inversions in patients with mucopolysaccharidosis type II. Eur J Hum Genet. septiembre de 1998;6(5):492–500.

34. Kim HY, Kim MJ, Seong MW, Ko JM. Skewed X-Chromosome Inactivation in a Korean Girl with Severe Mucopolysaccharidosis Type II. Ann Lab Med. 1 de mayo de 2022;42(3):373–5.

35. Mohamed S, He QQ, Singh AA, Ferro V. Chapter Two - Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Clinical and biochemical aspects of the disease and approaches to its diagnosis and treatment. En: Baker DC, editor. Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 2 de agosto de 2023]. p. 71–117. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065231819300277>

36. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. Italian Journal

- of Pediatrics. 16 de noviembre de 2018;44(2):129.
37. Zanetti A, Tomanin R. Targeting Neurological Aspects of Mucopolysaccharidosis Type II: Enzyme Replacement Therapy and Beyond. *BioDrugs*. 1 de septiembre de 2024;38(5):639–55.
38. Morimoto H, Kida S, Yoden E, Kinoshita M, Tanaka N, Yamamoto R, et al. Clearance of heparan sulfate in the brain prevents neurodegeneration and neurocognitive impairment in MPS II mice. *Molecular Therapy*. 5 de mayo de 2021;29(5):1853–61.
39. Sato Y, Okuyama T. Novel Enzyme Replacement Therapies for Neuropathic Mucopolysaccharidoses. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2020;21(2):400.
40. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 26 de agosto de 2016;11(1):119.
41. Rintz E, Banacki M, Ziemian M, Kobus B, Wegrzyn G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 de julio de 2024;142(3):108507.
42. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*. 1 de febrero de 2008;121(2):e377–86.
43. 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. 1 de marzo de 2008;167(3):267–77.

44. Mao SJ, Chen QQ, Dai YL, Dong GP, Zou CC. The diagnosis and management of mucopolysaccharidosis type II. *Ital J Pediatr.* 8 de octubre de 2024;50:207.

45. Jiménez ABV MC García. *Acta Pediátrica Española.* [citado 10 de noviembre de 2023]. Diagnóstico de la mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter) en atención primaria. Disponible en: <https://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/672-diagn%C3%B3stico-de-la-mucopolisacaridosis-ii-s%C3%ADndrome-de-hunter-en-atenci%C3%B3n-primaria>

46. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II.

47. Gobierno de Chile, editor. MANEJO CLÍNICO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS II II – MINSAL 2016. 2016.

48. Uribe-Ardila A, Ramirez-Borda J, Ayala A. Twenty years of Colombian experience with enzymatic screening in patients with features of mucopolysaccharidosis. *JIMD Rep.* 28 de julio de 2022;63(5):475–83.

49. Żuber Z, Kieć-Wilk B, Kałużny Ł, Wierzba J, Tyłki-Szymańska A. Diagnosis and Management of Mucopolysaccharidosis Type II (Hunter Syndrome) in Poland. *Biomedicines.* 8 de junio de 2023;11(6):1668.

50. Chkioua L, Grissa O, Leban N, Gribaa M, Boudabous H, Turkia HB, et al. The mutational spectrum of hunter syndrome reveals correlation between biochemical and clinical profiles in Tunisian patients. *BMC Med Genet.* 24 de mayo de 2020;21:111.

51. Mathes T, Pieper D. An algorithm for the classification of study designs to assess diagnostic, prognostic and predictive test accuracy in systematic reviews. *Syst Rev.* 3 de septiembre de 2019;8:226.
52. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-13113212>
53. Torregroza-Diazgranados E de J. Pruebas diagnósticas: Fundamentos de los estudios diagnósticos, evaluación de la validez e interpretación clínica de sus resultados. *Revista Colombiana de Cirugía.* 2021;36(2):193–204.
54. Afyoncu E, Yılmaz G, Yılmaz FM, Yücel D. Performance of different screening methods for the determination of urinary glycosaminoclycans. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 1 de febrero de 2013;51(2):347–50.
55. Chuang CK, Lee CL, Tu RY, Lo YT, Sisca F, Chang YH, et al. Nationwide Newborn Screening Program for Mucopolysaccharidoses in Taiwan and an Update of the “Gold Standard” Criteria Required to Make a Confirmatory Diagnosis. *Diagnostics (Basel).* 31 de agosto de 2021;11(9):1583.
56. de Jong JGN, Hasselman JJF, van Landeghem AAJ, Vader HL, Wevers RA. The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clinical Chemistry.* 1 de abril de 1991;37(4):572–5.
57. Khan SA, Nidhi F, Amendum PC, Tomatsu S. Proteoglycans - Methods and Protocols Detection of glycosaminoglycans in biological specimens. *Methods Mol Biol.* 2023;2619:3–24.
58. Tomatsu S, Montaña AM, Oguma T, Dung VC, Oikawa H, Gutiérrez ML,

et al. Validation of disaccharide compositions derived from dermatan sulfate and heparan sulfate in mucopolysaccharidoses and mucopolipidoses II and III by tandem mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 de febrero de 2010;99(2):124–31.

59. Kubaski F, Osago H, Mason RW, Yamaguchi S, Kobayashi H, Tsuchiya M, et al. Glycosaminoglycans detection methods: Applications of mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 de enero de 2017;120(1):67–77.

60. Lin HY, Lo YT, Wang TJ, Huang SF, Tu RY, Chen TL, et al. Normalization of glycosaminoglycan-derived disaccharides detected by tandem mass spectrometry assay for the diagnosis of mucopolysaccharidosis. *Sci Rep*. 24 de julio de 2019;9(1):10755.

61. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)*. 22 de marzo de 2020;10(3):172.

62. Chuang CK, Lin HY, Wang TJ, Huang YH, Chan MJ, Liao HC, et al. Status of newborn screening and follow up investigations for Mucopolysaccharidoses I and II in Taiwan. *Orphanet J Rare Dis*. 25 de mayo de 2018;13:84.

63. de Ruijter J, de Ru MH, Wagemans T, IJlst L, Lund AM, Orchard PJ, et al. Heparan sulfate and dermatan sulfate derived disaccharides are sensitive markers for newborn screening for mucopolysaccharidoses types I, II and III. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1 de diciembre de 2012;107(4):705–10.

64. Herbst Z, Hong X, Sadilek M, Fuller M, Gelb MH. Newborn Screening for the Full Set of Mucopolysaccharidoses in Dried Blood Spots Based on First-tier Enzymatic Assay Followed by Second-Tier Analysis of Glycosaminoglycans. *Mol*

Genet Metab. noviembre de 2023;140(3):107698.

65. Burton BK, Hoganson GE, Fleischer J, Grange DK, Braddock SR, Hickey R, et al. Population-Based Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: The First Year Experience. *The Journal of Pediatrics*. 1 de noviembre de 2019;214:165-167.e1.

66. Hattori Y, Sawada T, Kido J, Sugawara K, Yoshida S, Matsumoto S, et al. Frequency of iduronate-2-sulfatase gene variants detected in newborn screening for mucopolysaccharidosis type II in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 1 de diciembre de 2023;37:101003.

67. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr*. 1 de julio de 2016;87(4):295–304.

68. Zhao X ying, Qiao G ming, Liu F. Identificación y caracterización estructural de nuevas variantes *de IDS* que causan mucopolisacaridosis tipo II: un análisis retrospectivo de 30 niños chinos. *Clinica Chimica Acta*. 1 de diciembre de 2021;523:386–94.

69. Lualdi S, Regis S, Di Rocco M, Corsolini F, Stroppiano M, Antuzzi D, et al. Characterization of iduronate-2-sulfatase gene-pseudogene recombinations in eight patients with Mucopolysaccharidosis type II revealed by a rapid PCR-based method. *Hum Mutat*. mayo de 2005;25(5):491–7.

70. Camerlingo C. Mutational spectrum of the iduronate-2-sulfatase gene in Mexican patients with Hunter syndrome [Internet]. *European Review*. 2022 [citado 5 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/article/29300>

71. Sohn Y, Ki CS, Kim CH, Ko AR, Yook YJ, Lee SJ, et al. Identification of 11 novel mutations in 49 Korean patients with mucopolysaccharidosis type II. *Clinical Genetics*. 2012;81(2):185–90.
72. Alkhzouz C, Lazea C, Bucerzan S, Nascu I, Kiss E, Denes CL, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Romanian Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *JIMD Rep*. 29 de junio de 2016;33:19–25.
73. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, et al. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). *Mol Genet Metab*. enero de 2010;99(1):18–25.
74. Giugliani R, Martins AM, Okuyama T, Eto Y, Sakai N, Nakamura K, et al. Enzyme Replacement Therapy with Pabinafusp Alfa for Neuronopathic Mucopolysaccharidosis II: An Integrated Analysis of Preclinical and Clinical Data. *International Journal of Molecular Sciences*. enero de 2021;22(20):10938.
75. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LNC, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol*. junio de 2014;37:315–29.
76. CENTRO ESPECIALIZADO EN GENÉTICA- CEGEMED, MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. Cartera de Servicios Laboratorio de Citogenética CEGEMED.
77. SYNLAB - Solutions in Diagnostics. Synlab Ecuador. [citado 20 de noviembre de 2023]. [www.synlab.com](https://www.synlab-sd.com/es/inicio-2/). Disponible en: <https://www.synlab-sd.com/es/inicio-2/>
78. RESOLUCIÓN-01-DPE-DNAPL-2016 [Internet]. Disponible en:

<https://www.dpe.gob.ec/wp-content/dpecomunicacion/RESOLUCION-01-DNAPL-1751-2014-LM.pdf>

79. Burton BK, Hickey R, Hitchins L. Newborn Screening for Mucopolysaccharidosis Type II in Illinois: An Update. *Int J Neonatal Screen*. 3 de septiembre de 2020;6(3):73.