

ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS LEUCOCITARIAS Y HALLAZGOS RADIOLÓGICOS EN UN CASO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I H-S (HURLER-SCHEIE).

Dra. Glenia González Hernández glenia.mtz@infomed.sld.cu ¹,

Dr. Víctor G. Ferreira Moreno², Dra. Dairis Falcón Rodríguez ³,

Dra. Eldalina Rodríguez Hernández ⁴

1, 4 Especialista de I Grado en Pediatría

2 Especialista de II Grado en Imagenología

3 Especialista en Genética Clínica.

1, 2 Hospital Pediátrico de Matanzas

3 Centro Provincial de Genética Matanzas

4 Hospital Militar Mario Muñoz Monroy

1-4 Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Cuba

Resumen

Introducción: Las mucopolisacaridososis son enfermedades multisistémicas, degenerativas crónicas y progresivas. Dentro de las del tipo I se distinguen tres subtipos, todos debidos al déficit de la enzima α -L-iduronidasa. A pesar del desarrollo de los estudios enzimáticos y cromosómicos, debido a la rareza de estas enfermedades y a la heterogeneidad de sus manifestaciones, un diagnóstico demorado puede ser común. Las alteraciones leucocitarias asociadas a estos casos son aún menos reportadas, pero; junto a los hallazgos clínicos, los radiológicos y las pruebas de orina, donde se disponga de ellas; pueden auxiliar a la organización diagnóstica, ahí radica la importancia de su reporte. Objetivo: Reportar las

anomalías leucocitarias y los hallazgos imagenológicos en un paciente con mucopolisacaridosis tipo I Hurler-Scheie. Método: Se presentan las anomalías morfológicas leucocitarias y los hallazgos radiológicos encontrados en un paciente masculino de 2 años de edad, atendido para valoración de su estado nutricional y por esplenomegalia significativa. Resultados: En el extendido de sangre periférica se encontraron: anomalía de Alder-Reilly, monocitos con vacuolas citoplasmáticas, linfocitos con granulaciones polares y linfocitos con vacuolas citoplasmáticas; el trabajo describe además el patrón de alteraciones radiológicas hallado en este caso. Conclusiones: Las anomalías leucocitarias y las afecciones esqueléticas contribuyen a la orientación diagnóstica en pacientes con mucopolisacaridosis.

Introducción

Los leucocitos pueden presentar diferentes anomalías morfológicas en los frotis sanguíneos coloreados con May Grünwald Giemsa. El reconocimiento de estas permite orientar el diagnóstico de diferentes entidades ⁽¹⁾. En las enfermedades de sobrecarga lisosomal, los polinucleares neutrófilos pueden presentar granulaciones anormales, esencialmente en el curso de las mucopolisacaridosis (MPS) ⁽²⁾. Estas son enfermedades multisistémicas, degenerativas crónicas y progresivas ⁽³⁻⁶⁾. Todos los subtipos, excepto uno, se transmiten de forma autosómica recesiva ⁽⁷⁻⁹⁾. Dentro de las del tipo I se distinguen tres subtipos, todos debidos al déficit de la enzima α -L-iduronidasa ⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. La observación de las alteraciones morfológicas de los leucocitos constituye una ayuda valiosa para la orientación diagnóstica y estas sugieren la realización de otras pruebas que complementen el perfil etiológico ⁽¹⁾. El propósito de este trabajo es reportar las anomalías leucocitarias y los hallazgos imagenológicos encontrados en un paciente con MPS tipo I (Hurler-Scheie).

Caso clínico

Paciente masculino de 2 años de edad con antecedentes de MPS tipo I (Hurler-Scheie), diagnosticado en el Centro de Genética de Matanzas que es atendido en consulta de nutrición para evaluar su estado nutricional y en consulta de hematología por esplenomegalia marcada. En la exploración clínica sobresalen una fascie gargólica y hepatoesplenomegalia significativa.

Hemograma dentro de límites normales para la edad. Química sanguínea con hipertrigliceridemia ligera. En la lámina de sangre periférica: normocitosis, normocromía; leucocitos adecuados en número, con presencia en el citoplasma de los neutrófilos de gránulos azurófilos, grandes, agrupados en racimos (anomalía de Alder-Reilly) (Fig. 1), monocitos con características similares en su citoplasma y presencia de vacuolas en algunos de ellos, en los linfocitos presencia de una o a veces varias granulaciones gruesas de tinte violeta oscuro en uno de sus polos (Fig. 2), otros con presencia de vacuolas (Fig. 3); plaquetas adecuadas en número y agregadas.

-Radiografía de cráneo: Longitud 20,2cm (normal para su edad 18,8). Ancho 15 cm. Distancia entre los cuellos mandibulares 9 cm. Altura 15 cm. Índice cefálico 55 (normal entre 56 y 51). Suturas lambdoideas, temporales y en menor medida el brazo izquierdo de la coronal, prominentes con tendencia a la diastasis. Sutura sagital y brazo derecho de la coronal cerradas. Fontanela anterior cerrada con sutil protrusión externa de los huesos a ese nivel. Neumatización mastoidea mínima. No hay prominencia frontal. Silla turca en J; diámetro AP abierto; profundidad conservada (Fig. 4a).

-Tórax: Costillas adelgazadas en sus extremos vertebrales pero que se ensanchan hacia afuera.

-Radiografía de las manos: Centros de osificación pequeños y retardados; edad ósea: varón de 1 año y 3 meses. Semiflexión de falanges medias y distales. Huesos tubulares acortados y ensanchados. Disostosis falángica y metacarpiana. Metacarpianos anchos en su extremo distal que se adelgazan en sentido proximal (forma triangular de vértice proximal), menos el 1er metacarpiano. Extremos de cúbito y radio se afilan y se dirigen uno hacia el otro. Paredes corticales delgadas y cavidades medulares amplias y dilatadas. Últimas falanges hipoplásicas (Fig. 4b).

-Radiografías de los huesos largos: Anchos. Tumefacción y ensanchamiento de las diáfisis, por demás acortadas, de húmero, cúbito y radio con corticales gruesas (Fig. 5a). Los de los miembros inferiores con mínima tumefacción diafisaria y sin alteraciones condrodistróficas.

-Radiografía de columna dorso-lumbar: Hipoplasia de L-III con desplazamiento posterior de L-II y la propia L-III. Inversión de la lordosis. Pico anterior de L-III, L-IV y L-V (Fig. 5b)

-Radiografía de pelvis: Huesos ilíacos estrechos en sus bases con techos acetabulares cortos y muy inclinados. Cuellos femorales hacia arriba y hacia afuera. Coxa vara, cuello femoral derecho 156°, izquierdo 157° (normal 140°) (Fig. 5c).

-Ultrasonido cerebral (transutero): Colpocefalia.

-Ultrasonido abdominal: Hepato-esplenomegalia.

Discusión

Por las características de las MPS, -crónicas, progresivas y multisistémicas- habitualmente se requiere la atención de numerosos especialistas, pero es crucial que un médico continuamente siga al paciente, monitoreando la evolución de la enfermedad, proporcionando orientación y apoyo a la familia, refiriendo al paciente a los especialistas según necesite y coordinando su atención como un todo.

La anomalía de Alder-Reilly es una alteración hereditaria autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de gránulos azurófilos agrupados en forma de racimo en el citoplasma de los granulocitos, monocitos y linfocitos. Se diferencian de las granulaciones tóxicas porque se presentan en otras células diferentes a los polimorfonucleares neutrófilos y por la ausencia de vacuolas tóxicas; este tipo de anomalía se asocia con las mucopolisacaridos ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Desde el punto de vista clínico, no interfiere con las funciones propias de las células en donde se presentan ^(16,17). También se presenta asociada, como una forma adquirida, con algunas variantes de leucemia aguda y con el síndrome mielodisplásico ⁽¹⁵⁾.

En el curso de MPS, el hallazgo de linfocitos de Gasser (no encontrado en el paciente reportado) es otro elemento importante de orientación diagnóstica, estos se caracterizan por la presencia de una o, a veces, varias granulaciones gruesas de tinte violeta oscuro, más raramente rosado, al colorear con May Grünwald Giemsa, en el seno de una vacuola ^(1,16). Linfocitos con granulaciones anormales también son testigos de una sobrecarga de mucopolisacáridos; en uno o en ambos polos del linfocito, en general de pequeño tamaño, se concentran granulaciones anormales

más o menos oscuras, a veces dentro de una vacuola voluminosa. Los linfocitos de Gasser y los linfocitos con granulaciones anormales no deben ser confundidos con linfocitos granulados (linfocitos T citotóxicos y células natural killer) ^(1,15). En el curso de diversas enfermedades de sobrecarga lisosomal la detección de linfocitos vacuolados es también un elemento de orientación diagnóstica; es la anomalía citológica más frecuente en estas enfermedades, pero no es específica; los linfocitos normales pueden contener microvacuolas o más raramente vacuolas grandes y en las enfermedades de sobrecarga lisosomal, el porcentaje de linfocitos vacuolados es variable, pudiendo alcanzar el 80% o al contrario, ser bajo, del orden de pequeños porcentajes. Las vacuolas no se colorean por el colorante May Grünwald Giemsa y por tanto, son ópticamente vacías, salvo en la mucopolipidosis de tipo II donde algunas vacuolas se colorean de rosa ⁽¹⁾.

Las alteraciones óseas observadas radiológicamente en las MPS son secundarias a disfunción osteo y condroblástica debido a la acumulación de mucopolisacáridos en estas células ⁽¹⁷⁾. A pesar que desde el punto de vista imagenológico son varias las modalidades que pueden aportar elementos en el estudio de las MPS [Resonancia magnética (cráneo, columna, articulaciones); Tomografía axial (cráneo, columna, abdomen); Ultrasonido (ojos, abdomen, corazón, articulaciones de manos, muñeca y rodilla)], es la radiología convencional, la piedra angular ⁽¹⁷⁾ en la orientación diagnóstica. El papel esencial del radiólogo es sugerir la probabilidad de uno de los desórdenes que cursan con disostosis múltiple, dejando y proponiendo al genetista, determinar bioquímicamente qué displasia es exactamente. Pero la suma de los hallazgos radiológicos junto a elementos clínicos clásicos, los llamados signos de apoyo (displasias dentales y opacidades corneales), el dato químico diagnóstico de la eliminación urinaria de mucopolisacárido (donde sea posible), así como la existencia de las anomalías leucocitarias expuestas en este trabajo, apoyan la orientación diagnóstica de MPS.

Bibliografía

1- Fenneteau O. Anomalías morfológicas de los leucocitos en el niño. Acta Bioquím Clín Latinoam [Seriada en línea] 2009; 43 (4): 665-77 Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/535/53516748013.pdf>

Consultado: Septiembre 11, 2014

2-Clarke L A, Hollak C E. The clinical spectrum and pathophysiology of skeletal complications in lysosomal storage disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Seriada en línea] 2014; Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S1521690X14001018>

Consultado: Diciembre 11, 2014

3-Calleja Gero ML, González Gutiérrez-Solana L, López Marín L, López Pinob M A, Fournier Del Castillo C, Duat Rodríguez A. Hallazgos neurorradiológicos en una serie de pacientes con mucopolisacaridosis. Neurología [Seriada en línea] 2012; 27:407-13. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S0213485311004166>

Consultado: Septiembre 11, 2014

4-Alqahtani E, Huisman T, Boltshauser E, Scheer I, Güngör T, Tekes A, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: New neuroimaging findings in the cerebellum. Eur J Paediatr Neurol 2014, 18. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S1090379813002092>

Consultado: Noviembre 11, 2014

5- Kingma S D K, Bodamer O A, Wijburg F A. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Seriada en línea] 2014; 29: 145-57 Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S1521690X14000955>

Consultado: Diciembre 11, 2014

6- Martins A. M. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. J Pediatr [Seriada en línea] 2009; 155 (4), Suppl. 2. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S0022347609006751>

www.jpeds.com Consultado: Septiembre 11, 2014

7-Burhanettin G, Yilmaz T, Sivri H S, Gucer K S, Kilinc K, Genc G A, et al. Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulation of glucosaminoglycans in lymphatic tissue of the upper airway. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Seriada en línea] 2014; 78, 944–949. Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S0165587614001530>

Consultado: Noviembre 11, 2014

8- Lampe C, Bellettato C M, Karabul N, Scarpa M. Mucopolysaccharidoses and other lysosomal storage diseases. *Rheum Dis Clin N Am* [Seriada en línea] 2013; 39: 431–455 Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S0889857X13000227>

Consultado: Septiembre 11, 2014

9-Menéndez-Sainz C, González-García S, Peña-Sánchez M, Zaldívar-Muñoz C, González-Quevedo A. Mucopolisacaridosis: diagnóstico enzimático de 20 años en Cuba. *Rev Neurol* [Seriada en línea] 2009; 49 (9): 458-462. Disponible en:

<http://bvsalud.org/portal/resource/en/ibc-77799>

Consultado: Septiembre 11, 2014

10-Schultz M L, Tecedor L, Chang M, Davidson B L. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosci* [Seriada en línea] 2011; 34 (8). Disponible en:

<https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S0166223611000889>

Consultado: Septiembre 11, 2014

11-Kingma SDK, Langereis E J, de Klerk C M. An algorithm to predict phenotypic severity in mucopolysaccharidosis type I in the first month of life. *Orphanet J Rare Dis* [Seriada en línea] 2013; 8:99 Disponible en:

<http://www.ojrd.com/content/8/1/99> Consultado: Septiembre 11, 2014

12-Campos-Hernández D. Diagnóstico clínico y bioquímico de un caso de mucopolisacaridosis tipo I. *Rev Biomed* [Seriada en línea] 2008; 19 (2):116-120. Disponible en:

www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-2008/bio082f.pdf Consultado: Septiembre

11, 2014

13- Opoka-Winiarska V, Jurecka A, Emeryk A, Tyłki-Szymanska A. Osteoimmunology in mucopolysaccharidoses type I, II, VI and VII. Immunological regulation of the osteoarticular system in the course of metabolic inflammation. Osteoarthritis Cartilage [Seriada en línea] 2013; 21: 1813e1823. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S1063458413009047>
Consultado: Septiembre 11, 2014

14-Muhlebach M S, Wooten W, Muenzer J. Respiratory manifestations in mucopolysaccharidoses. Paediatr Respir Rev [Seriada en línea] 2011; 12, 133–138. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/ui/service/content/url?eid=1-s2.0-S1526054210000990>
Consultado: Septiembre 11, 2014

15-Skubitz K M. Qualitative disorders of leukocytes. In: Greer J P, Foerster J, Rodgers G M, Paraskevas F, Glader B, Arber D A, Means Jr R T (eds.) Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2009 p 1549-58.

16-Tinkle B T, Grabowski G A. Lysosomal storage disorders. In: Arceci R J, Hann I M, Smith O P (eds.) Pediatric hematology 3 th. ed. Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd.; 2006 p 785-87.

17-Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. Curr Rheumatol Rep [Seriada en línea] 2014; 16:389. Disponible en: <http://download.springer.com/static/pdf/654/art%253A10>
Consultado: Diciembre 11, 2014

ANEXOS

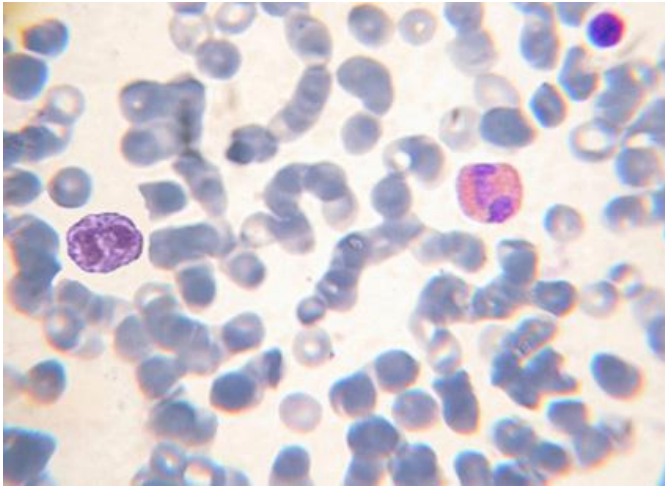


Fig. 1. Anomalia de Alder-Reilly.

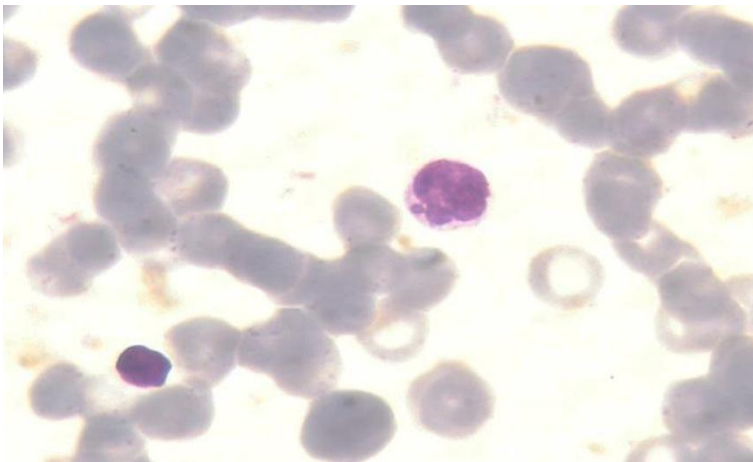


Fig. 2. Linfocito con granulaciones gruesas de tinte violeta oscuro.

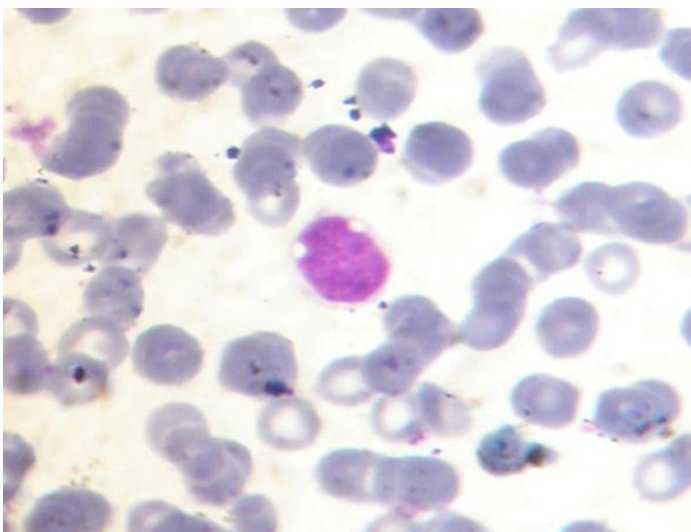


Fig. 3. Linfocito vacuolado.

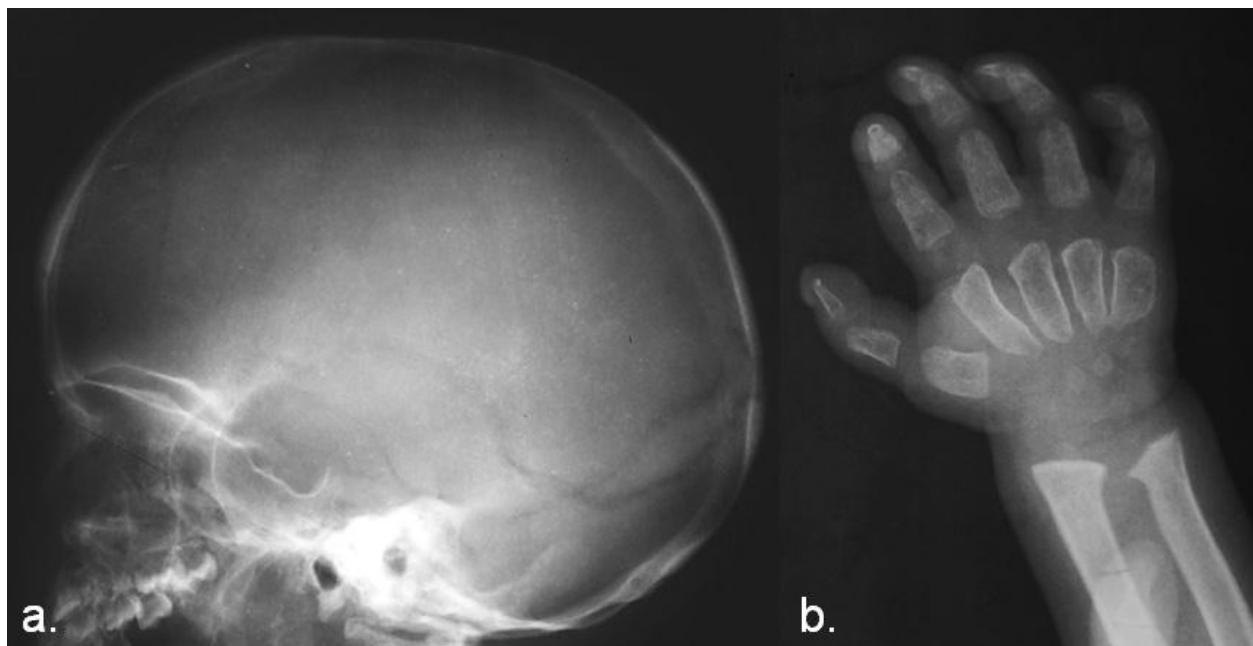


Fig. 4. (a) Cráneo, vista lateral. Suturas lambdoideas, temporales y brazo izquierdo de la coronal diastásicas. Fontanela anterior cerrada con sutil protrusión externa de los huesos a ese nivel. Silla turca en J. (b) Mano, muñeca, tercio proximal de antebrazo. Disostosis falángica y metacarpiana. Semiflexión de falanges medias y distales.

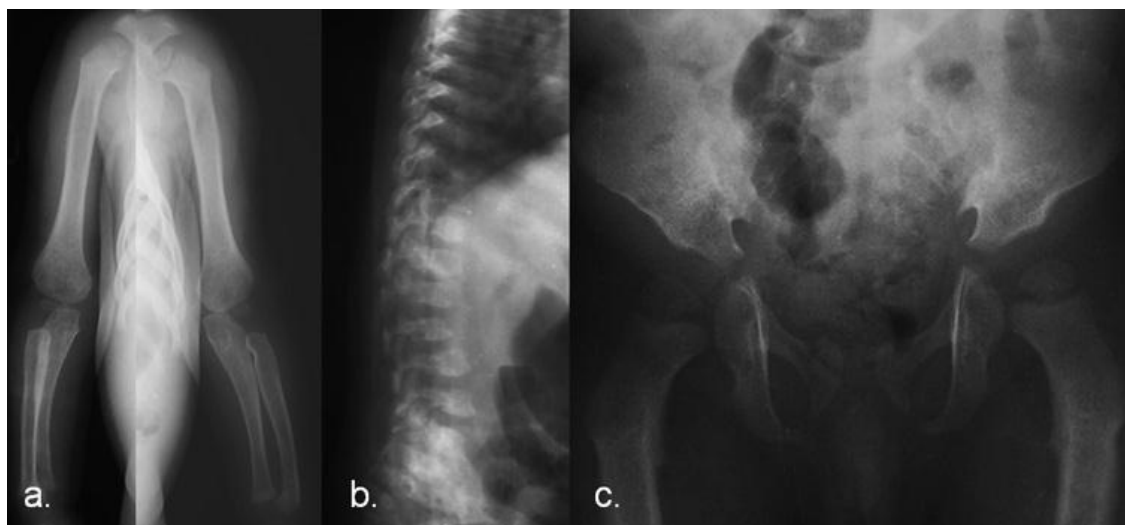


Fig. 5. (a) Huesos largos miembros superiores. Tumefacción y ensanchamiento de las diáfisis acortadas de húmero, cúbito y radio con corticales gruesas. (b) Columna. Hipoplasia de L-III con desplazamiento posterior de L-II y L-III y cifosis a ese nivel. Pico anterior de L-III, L-IV y L-V. (c) Pelvis. Huesos ilíacos estrechados en sus bases con techos acetabulares cortos y muy inclinados. Coxa vara.