

Historia natural de la mucopolisacaridosis III en una serie de pacientes colombianos

Lisette Cabarcas, Jorge L. Ramón, Eugenia Espinosa, Graciela del Pilar Guerrero, Natalia Martínez, Natalia Santamaría, Isabella Lince, Stefanie Reyes

Introducción. La mucopolisacaridosis de tipo III (MPS III), o síndrome de Sanfilippo, es un trastorno de almacenamiento lisosómico con características neurodegenerativas progresivas, predominante del sistema nervioso central. Su diagnóstico se basa en el cuadro clínico, y priman alteraciones en el neurodesarrollo y neuropsiquiátricas, incluso antes de la presencia de alteraciones fenotípicas. El análisis bioquímico para identificar el tipo de glucosaminoglucanos presente, la determinación enzimática y el estudio de genética molecular confirman la enfermedad.

Casos clínicos. Se realiza la descripción clínica de ocho pacientes con diagnóstico de MPS III en Colombia, con síntomas iniciales en relación con retraso del desarrollo y trastornos comportamentales evidenciados entre los 3 y 8 años, asociado a facies toscas, cejas pobladas, hepatomegalia y pérdida auditiva progresiva en todos los casos. Uno de los pacientes presentó anomalías cardíacas; dos de ellos, epilepsia focal; y en uno se evidenció atrofia óptica. Todos presentaron alteraciones en las neuroimágenes con evidencia de pérdida del volumen parenquimatoso, atrofia del cuerpo calloso y adelgazamiento cortical; el diagnóstico se realizó a través de estudios bioquímicos de cromatografía de glucosaminoglucanos y todos cuentan con un estudio genético confirmatorio.

Conclusiones. La MPS III es un desafío diagnóstico, particularmente en pacientes con un curso atenuado de la enfermedad, debido al curso variable, síntomas neuropsiquiátricos tempranos inespecíficos y falta de características somáticas evidentes en comparación con otros tipos de MPS. Cuando se tiene el diagnóstico definitivo, es fundamental brindar atención interdisciplinaria para el paciente y la familia, y apoyar el tratamiento de los síntomas físicos, garantizando ofrecer el mejor cuidado posible y la mejor calidad de vida para el paciente y su familia, al tratarse de una condición neurodegenerativa.

Palabras clave. Fenotipo. Genética. Glucosaminoglucanos. Mucopolisacaridosis. Sulfato de heparano. Trastorno de conducta.

Introducción

Las mucopolisacaridosis (MPS) son trastornos de almacenamiento lisosómico causados por la deficiencia de las enzimas necesarias para la descomposición gradual de los glucosaminoglucanos (GAG), anteriormente conocidos como mucopolisacáridos, los cuales forman parte de la matriz extracelular de todos los órganos [1]. Sin la degradación adecuada de los GAG se ocasionan síntomas clínicos por su acumulación, que causan trastornos del sueño, defectos auditivos y visuales, afectación cardiovascular, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple y cambios en el sistema nervioso central [2].

La MPS de tipo III involucra múltiples deficiencias enzimáticas, como la heparán-N-sulfatasa (IIIA), la N-acetilglucosaminidasa (IIIB), la glucosaminidasa acetiltransferasa (IIIC) y la N-acetilglucosaminidasa 6-sulfatasa (IIID) [2]. Los pacientes con MPS III presentan neurodesarrollo normal durante el pri-

mer año de vida, con posterior aparición de retraso en el desarrollo, deterioro cognitivo, disfunción motora y alteraciones conductuales, causadas por acumulación de sulfato de heparano en el sistema nervioso central [3].

Un equipo multidisciplinar puede permitir superar las dificultades que experimenta este grupo de pacientes, entre las cuales encontramos la presencia de un fenotipo clínico complejo y un amplio espectro de factores tanto adquiridos como genéticos.

Casos clínicos

Se realiza la descripción de ocho pacientes colombianos con diagnóstico de MPS III, de los cuales el 50% eran hombres, con una edad en el momento del estudio de entre 6 y 20 años, con edad de inicio de los síntomas antes de los 2 años y una edad promedio en el momento del diagnóstico de 4 años (3-

Servicio de Neurología Pediátrica. Instituto Roosevelt (L. Cabarcas, J.L. Ramón, E. Espinosa). Hospital Militar Central (G.P. Guerrero). Servicio de Neurología Pediátrica (N. Martínez, I. Lince). Departamento de Medicina General. Universidad Militar Nueva Granada (S. Reyes). Departamento de Pediatría. Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia (N. Santamaría).

Correspondencia:

Dra. Lisette Cabarcas. Servicio de Neurología Pediátrica. Instituto Roosevelt. Avenida circunvalar #17-50. Bogotá, Colombia.

E-mail:

lcabarcas@ioir.org.co

Acceptado tras revisión externa: 01.02.24.

Conflicto de intereses:

No existen.

Cómo citar este artículo:

Cabarcas L, Ramón JL, Espinosa E, Guerrero GP, Martínez N, Santamaría N, et al. Historia natural de la mucopolisacaridosis III en una serie de pacientes colombianos. Rev Neurol 2024; 78: 171-7. doi: 10.33588/rn.7806.2023281.

© 2024 Revista de Neurología



Figura 1. Hallazgos fenotípicos evidenciados en nuestros pacientes. a) Facies toscas, cejas pobladas, hirsutismo, dolicocefalia; b) hernias umbilicales; c) *pectus carinatum*.

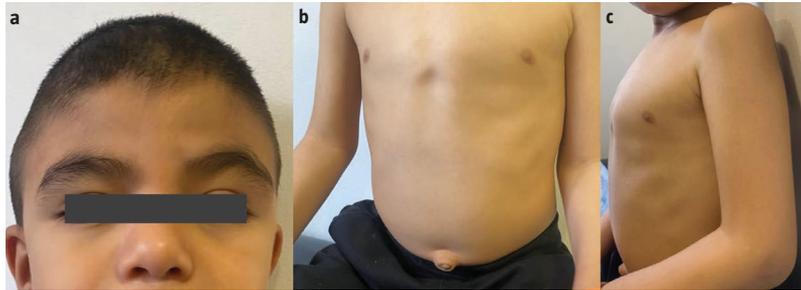
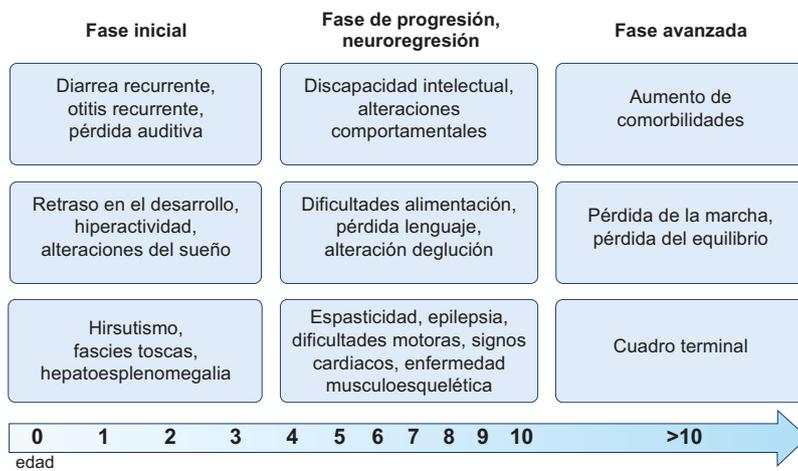


Figura 2. Fases de progresión de la mucopolisacaridosis III.



10 años). Entre los hallazgos encontrados se incluyen los siguientes: retraso en el desarrollo, hipoacusia, problemas comportamentales neuropsiquiátricos, facies toscas y hepatomegalia.

En las tablas I y II se describen las características clínicas y paraclínicas de los pacientes descritos. En la figura 1 se muestra el fenotipo descrito en las tablas mencionadas previamente.

Discusión

Los GAG son grandes polímeros extracelulares compuestos de polisacáridos de las familias de sulfato de condroitina, heparina/sulfato de heparano, sulfato de dermatano, sulfato de queratano y hialuro-

nano [2]. En el sistema nervioso central, los GAG están asociados a la membrana o forman parte de una estructura macromolecular compacta que rodea subpoblaciones de neuronas, y ayudan a regular las actividades neuronales estabilizando las sinapsis y proporcionando señales químicas que regulan el potencial de la neurona [4]. El reciclaje metabólico de los GAG requiere degradación gradual de los residuos terminales por una serie de enzimas lisosómicas. La deficiencia de una de estas enzimas bloquea la degradación del sustrato y da como resultado un trastorno específico [2].

La prevalencia estimada combinada del síndrome de Sanfilippo (tipos A, B, C y D) es de 1:50.000 a 1:250.000 [3]. El subtipo más común varía según la región, y el tipo A es el más común a nivel mundial, con incidencias globales de 1:1.500.000 y 1:1.000.000, respectivamente [5]. En Colombia, los estudios realizados por Gómez et al [6] estimaron una frecuencia combinada de todos los casos de MPS de 1,98 casos por cada 100.000 nacidos vivos, y el tipo IV es el de mayor frecuencia, con 0,68 casos por cada 100.000 nacidos vivos. Además, propusieron una incidencia de 0,45:100.000 nacidos vivos en pacientes con MPS I, de 0,17:100.000 nacidos vivos en pacientes con MPS III, de 0,68:100.000 nacidos vivos en pacientes con MPS IVA, de 0,23:100.000 nacidos vivos en pacientes con MPS VI, y no se notificaron incidencias para la MPS VII y la MPS IX [6].

Las MPS se clasifican en tipos I, II, III, IV (A o B), VI, VII y IX, según la deficiencia enzimática asociada, las características clínicas y la edad de presentación [2]. Las principales características de la MPS III se describen en la tabla III.

En nuestros pacientes, la edad de inicio del cuadro clínico en la MPS III se encontraba en los primeros dos años, con una edad de diagnóstico en los primeros cuatro [7]. La evolución clínica característica, evidenciada en nuestros pacientes, se ha descrito en tres fases (Fig. 2). En la fase inicial, 2/8 pacientes presentaron síntomas de infecciones recurrentes; 8/8, retraso en el desarrollo, especialmente en el área del lenguaje expresivo; y 8/8, hipoacusia neurosensorial. En la siguiente fase (entre los 3 y los 4 años), todos los pacientes (8/8) comenzaron con un trastorno grave del comportamiento, y 7/8, con alteraciones en el patrón de sueño; después presentaron deterioro progresivo motor con aparición de espasticidad (4/8), alteraciones en la marcha en todos los pacientes (8/8), crisis epilépticas (2/8) y disfagia (5/8). Los rasgos dismorfológicos podían ser sutiles, y presentaron así facies toscas, macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente e hirsu-

Tabla I. Características de los pacientes.

	Todos los pacientes	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Tipo de MPS		MPS IIIB	MPS IIIC	MPS IIIB	MPS IIIA	MPS IIIA	MPS IIIA	MPS IIIA	MPS IIIC
Etapa I									
Retraso en el desarrollo	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Hipoacusia	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Infecciones de repetición	2/8	-	+	-	-	-	+	-	-
Etapa II									
Problemas comportamentales/ neuropsiquiátricos	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Discapacidad intelectual	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Alteraciones en el patrón de sueño	7/8	+	-	+	+	+	+	+	+
Etapa III									
Espasticidad	4/8	-	+	+	-	-	-	+	+
Alteraciones en la marcha	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Crisis epilépticas	2/8	-	-	+	-	+	-	-	-
Disfagia	5/8	-	+	+	+	-	-	+	+
Dismorfologías									
Macrocefalia	4/8	+	+	-	-	-	-	+	+
Dolicocefalia	1/8	-	-	+	-	-	-	-	-
Facies toscas	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Macroglosia	4/8	-	-	+	+	-	-	+	+
Hirsutismo	5/8	+	+	+	+	-	-	+	-
Labio inferior grueso y evertido	4/8	+	+	-	+	-	-	+	-
Manifestaciones sistémicas									
Esplenomegalia	5/8	+	-	+	+	+	-	-	+
Hepatomegalia	8/8	+	+	+	+	+	+	+	+
Hernias inguinales	1/8	-	-	-	-	-	+	-	-
Escoliosis	6/8	-	+	+	+	+	-	+	+
Valvulopatía	3/8	+	-	-	-	+	-	+	-

MPS: mucopolisacaridosis.

Tabla II. Principales paraclínicos realizados a los pacientes.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7	Paciente 8
Potenciales auditivos	Hipoacusia NS bilateral moderada	Hipoacusia NS bilateral moderada	Hipoacusia NS bilateral moderada	Hipoacusia NS moderada izquierda y grave derecha	Hipoacusia NS bilateral leve moderada	Hipoacusia NS bilateral leve moderada	Hipoacusia NS bilateral grave	Hipoacusia NS bilateral grave
Potenciales visuales	–	–	–	Normales	–	–	–	–
Ecocardiograma	Insuficiencia mitral		Normal	Normal	Normal	Normal	Valvulopatía mitral mixomatosa con insuficiencia mitral leve + bradicardia + disfunción ventricular izquierda (FEVI: 56%)	–
Ecografía abdominal	Hepatomegalia	Normal	Hígado graso difuso leve, hepatoesplenomegalia	Hepatoesplenomegalia	Normal		Hepatomegalia	Hepatoesplenomegalia
Resonancia magnética cerebral	Atrofia generalizada, retraso en la mielinización	Macroadenoma hipofisario	Atrofia generalizada con afectación de la sustancia blanca y adelgazamiento cortical.	Atrofia generalizada, asimetría ventricular, hiperintensidades periventriculares simétricas	Atrofia generalizada	Hiperintensidad en FLAIR de la sustancia blanca adyacente al cuerpo y atrio de los ventrículos laterales		Atrofia generalizada con hiperintensidades periventriculares
Videocine-deglución		Disfagia moderada	Disfagia moderada	Disfagia moderada	–	–	Disfagia leve	Disfagia moderada
EEG	Sin actividad epileptiforme	–	Lenificación del trazado de fondo – actividad epileptiforme multifocal	Lenificación del trazado de fondo sin actividad epileptiforme	Lenificación del trazado de fondo. Pobre organización de la estructura del sueño	–	–	–
EMG y VCN	–	–	Normal	–	–	–	–	–
Pruebas de laboratorio	Medición de GAG en la orina positivos	Medición de GAG en la orina positivos	Estudio enzimático en leucocitos de N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa, con valor de 0 nmol MU/mL	Medición de GAG en la orina positivos	Medición de GAG en la orina positivos	Medición de GAG en la orina positivos	Actividad enzimática de heparán N sulfatasa en el plasma de 6 nmol/mU/mL (VR: 6,2-43 nmol mU/mL)	Medición de GAG en la orina positivos
Pruebas diagnósticas confirmatorias	Variante heterocigota en el gen NAGLU: c.1558 C > T, p. ARG520Trp, c. 630G > C, p; Trp210Cys	Variantes heterocigotas en el gen HGSNAT: c.852-2A > C y c.1843G > A (p.Ala615Thr)	Variantes heterocigotas en el gen NAGLU: c.1558C > T (p.Arg520Trp) y c.100G > C (p.Ala34Pro)	Variantes heterocigotas en el gen SGSH: c.197C > G p.(Ser66Trp) y c.163C > T p.(Arg55Cys),	Variantes heterocigotas compuestas en el gen SGSH: c.658G > T p.(Val220Leu) y c.892T > C p.(Ser298Pro)	Variantes heterocigotas compuestas en el gen SGSH: c.658G > T p.(Val220Leu) y c.892T > C p.(Ser298Pro)	Variante homocigota en el gen SGSH: c. 197 C > G (p. Ser66Trp)	Variantes heterocigotas en el gen HGSNAT: c.1150C > T (p.Arg384*) y c.1218G > T (p.Leu406Phe),

–: no tiene estudio; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GAG: glucosaminoglucanos; NS: neurosensorial; VCN: velocidad de conducción nerviosa; VR: valor de referencia.

Tabla III. Características de los tipos de mucopolisacaridosis III. Adaptado de [5].

	Nombre común	Herencia	Enzima deficiente	Gen afectado	Sustrato acumulado	Edad promedio en el diagnóstico	Hallazgos clave
Principalmente, enfermedad del sistema nervioso central, con menor afectación esquelética y de tejido blando							
MPS IIIA	Sanfilippo A OMIM: #252900		Heparán N-sulfatasa	<i>SGSH</i>			Hallazgos físicos más leves que en el síndrome de Hurler, disostosis múltiple, hepatoesplenomegalia y hernias.
MPS IIIB	Sanfilippo B OMIM: #25292		Alfa-N-acetilglucosaminidasa	<i>NAGLU</i>			Su característica es el comportamiento agresivo seguido de deterioro neurológico progresivo, primero con pérdida de palabras aprendidas y luego aparece la pérdida de la función motora
MPS IIIC	Sanfilippo C OMIM: #252930	AR	Sulfato de heparano acetil-CoA: alfa-glucosaminida-N-acetiltransferasa	<i>HGSNAT</i>	Sulfato de heparano	2-6 años	La mayoría fallece en la adolescencia o adultez temprana
MPS IIID	Sanfilippo D OMIM: #252940		N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	<i>GNS</i>			

AR: autosómica recesiva; MPS: mucopolisacaridosis.

sutismo, presente en todos nuestros pacientes. A nivel sistémico, lo más común en nuestros pacientes fue la hepatomegalia (8/8), seguida de la escoliosis (6/8), la hepatoesplenomegalia (5/8), la afectación cardíaca (3/8) y las hernias inguinales (1/8).

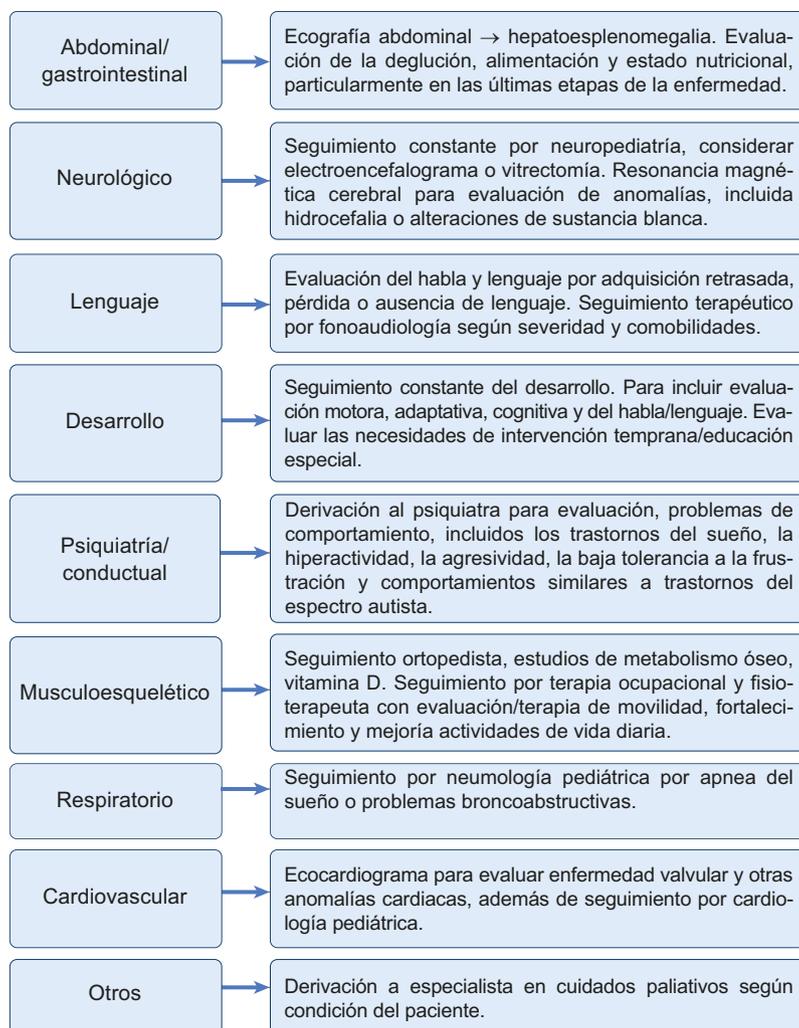
Ante la sospecha de un paciente con MPS se debe iniciar el abordaje diagnóstico sugerido. La detección en recién nacidos no está disponible para la mayoría de las formas de MPS, excepto para la MPS I en algunos países [10]. La presentación inicial puede ser sutil y los signos pueden variar, y se recalca la importancia de conocer la clínica y los métodos diagnósticos disponibles [5].

Los GAG pueden ser medidos en la orina de forma cuantitativa (medición de la cantidad total de GAG en la orina) o cualitativa (electroforesis de GAG). El análisis suele ser sensible en otros tipos de MPS, como la I, la II, la VI y la VII, ya que la excreción urinaria de GAG es elevada, pero en la MPS III y en la IV puede ser falsamente negativa, ya que presentan niveles más bajos de GAG en la orina y fragmentos de sulfato de heparano más pequeños que las otras MPS [8].

En la MPS III, la estrategia recomendada son pruebas fluorógenas o cromógenas, con medición simultánea de las cuatro deficiencias enzimáticas asociadas a la MPS IIIA (N-sulfoglucosamina sulfhidrolasa), la MPS IIIB (alfa-N-acetilglucosaminidasa), la MPS IIIC (heparán-alfa-glucosaminida-N-acetiltransferasa) y la MPS IIID (N-acetilglucosa-

mina-6-sulfatasa) [8,9]. Es posible que estas pruebas enzimáticas no sean de fácil disponibilidad y se puede optar como primera elección por el análisis molecular de los cuatro genes implicados [10]. Este estudio molecular es útil cuando: a) el resultado del análisis enzimático no es claro (especialmente cuando se observa alta actividad residual o cuando las condiciones de la muestra para el ensayo enzimático no son las ideales); b) en casos con baja actividad enzimática y GAG en la orina normales, en los que se requiere análisis molecular para discriminar una pseudodeficiencia, estado de portador o estado normal; c) predicción del fenotipo, que puede ser importante para las decisiones de tratamiento, ya que algunas mutaciones se han asociado con fenotipos más leves; d) identificación de la idoneidad del paciente para una terapia específica; y e) diagnóstico diferencial con otras MPS o síndromes con fenotipos similares [8].

A pesar de la investigación en curso de una variedad de opciones terapéuticas, actualmente no hay tratamientos curativos o modificadores del curso natural de la enfermedad disponibles para la MPS III, el tratamiento es sintomático, idealmente con un equipo interdisciplinario y procurando impactar en su calidad de vida [10]. Por eso consideramos que un enfoque multidisciplinario podría ayudar a abordar la complejidad de estos diagnósticos y el tratamiento de pacientes con estas enfermedades (Fig. 3). Se plantea que este enfoque podría me-

Figura 3. Seguimiento para pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis III.

mejorar el reconocimiento de trastornos raros, con un buen rendimiento diagnóstico y un retraso diagnóstico menor.

Conclusiones

La MPS III es una enfermedad metabólica hereditaria grave, progresiva, con síntomas amenazantes para la vida, con afectación importante del sistema nervioso central. Es necesario el conocimiento de los médicos pediatras de los signos y síntomas de la enfermedad para un abordaje diagnóstico temprano. Ante la falta de una terapia específica y efectiva es importante brindar una atención interdisciplinaria para impactar en la calidad de vida del paciente y su familia. La inclusión del equipo de cuidado paliativo apoya el tratamiento de síntomas físicos, sociales, emocionales y espirituales, y la toma de decisiones al final de la vida.

Bibliografía

- Rappaccioli Salinas R. Síndrome de Sanfilippo. *Rev Med Sinerg* 2022; 7: e911.
- Machnikowska-Sokołowska M, Myszczyk A, Wieszała E, Wieja-Błach D, Jamroz E, Paprocka J. Mucopolysaccharidosis type 1 among children-neuroradiological perspective based on single centre experience and literature review. *Metabolites* 2023; 13: 209.
- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017; 121: 227-40.
- Rowlands D, Sugahara K, Kwok JC. Glycosaminoglycans and glycomimetics in the central nervous system. *Molecules* 2015; 20: 3527-48.
- Zelei T, Csetneki K, Vokó Z, Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2018 10; 13: 53.
- Gómez AM, García-Robles R, Suárez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridoses y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomedica* 2012; 32: 602-9.
- Wijburg FA, Węgrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr* 2013; 102: 462-70.
- Kubaski F, de Oliveira-Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Málaga D, Brusius-Facchin AC, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10: 172.
- Filocamo M, Tomasin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr* 2018; 44 (Suppl 2): S129.
- Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K, Kashyap S, Sharma M, Sinha R, et al. Mucopolysaccharidosis: a broad review. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70: 2249-61.

Natural history of mucopolysaccharidosis type III in a series of Colombian patients

Introduction. Mucopolysaccharidosis type III (MPS III), also known as Sanfilippo syndrome, is a lysosomal storage disease with progressive neurodegenerative features, predominantly affecting the central nervous system. Diagnosis is based on clinical features, with neurodevelopmental and neuropsychiatric alterations taking precedence, including over phenotype alterations. The disease is confirmed by biochemical analysis to identify the type of glycosaminoglycans present, enzyme assay and molecular genetic studies.

Case reports. A clinical description was performed for eight patients diagnosed with MPS III in Colombia. Their initial symptoms were related to developmental delay and behavioural disorders presenting between 3 and 8 years of age, associated in all cases with coarse facial features, thick eyebrows, hepatomegaly and progressive hearing loss. One of the patients presented cardiac anomalies; two presented focal epilepsy; and one presented optic atrophy. They all presented neuroimaging alterations, with evidence of parenchymal volume loss, corpus callosum atrophy and cortical thinning; the diagnosis was performed by biochemical glycosaminoglycan chromatography studies, and all patients have a confirmatory genetic study.

Conclusions. MPS III is a challenge for diagnosis, particularly in its early stages and in patients in which the course of the disease is attenuated. This is due to its variable course, non-specific early neuropsychiatric symptoms, and the absence of obvious somatic features compared to other types of MPS. After a definitive diagnosis has been made, interdisciplinary care must be provided for the patient and their family, and support given for the treatment of physical symptoms, ensuring the best possible care and quality of life for the patient and their family, as the condition is neurodegenerative.

Key words. Behavioural disturbances. Genetic. Glycosaminoglycans. Mucopolysaccharidosis. Heparan sulfate. Phenotype.