

MUCOPOLISACARIDOSIS III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

MUCOPOLYSACCHARIDOSIS III. BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Dra. Zenia Claros Coca¹.

RESUMEN

Mucopolisacaridosis de tipo III es una enfermedad rara, con una incidencia de 1 en 70 000 nacidos vivos, es la más frecuente dentro del grupo de Mucopolisacaridosis y se produce por un defecto en la vía del metabolismo del heparán sulfato. Se caracteriza por afectar a mayor profundidad el sistema nervioso central, el paciente tiene un desarrollo normal hasta aproximadamente los 1 a 3 años de edad y posteriormente empieza con deterioro progresivo, cursa con retraso del desarrollo, alteración del comportamiento y trastorno del sueño agregándose déficit motor y cuadros infecciosos, culminando en un estado de postración. La esperanza de vida oscila entre los 20 a 30 años, aunque depende del fenotipo y la principal causa de muerte fue la neumonía. El diagnóstico definitivo se consigue mediante pruebas genómicas y ensayo enzimático. No cuenta con tratamiento curativo, únicamente con paliación y soporte ante las complicaciones que va desarrollando

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis III is a rare disease, with an incidence of 1 in 70 000 live births, it is the most frequent within the group of Mucopolysaccharidosis and is caused by a defect in the heparan sulfate metabolism pathway. It is characterized by affecting the central nervous system in greater depth, the patient has a normal development until approximately 1 to 3 years of age and later begins with progressive deterioration, courses with developmental delay, behavioral alteration and sleep disorder, adding motor deficits and infectious pictures, culminating in a state of prostration. Life expectancy ranges from 20 to 30 years, although it depends on the phenotype, and the main cause of death is pneumonia. Definitive diagnosis is achieved by genomic tests and enzymatic assay. It does not have curative treatment, only palliation and support in the face of the complications that it develops.

INTRODUCCIÓN

Si se considera desde el tiempo de definición a la fecha, la mucopolisacaridosis (MPS) es una patología nueva, los primeros casos publicados fueron en 1917 y en un inicio se presentaba como un grupo de pacientes con alteraciones morfológicas (talla baja, hernia inguinal, facie tosca, respiración ruidosa), es a partir de 1940 que se va identificando su génesis y gracias a ello hoy en día se afirma que la Mucopolisacaridosis (MPS) es una enfermedad genética rara, con una incidencia del 0,1% dentro del grupo de enfermedades genéticas, siendo de tipo autosómico recesivo, que

produce un defecto en las enzimas encargadas de la degradación de los glicosaminoglicanos, los cuales se almacenan en los lisosomas produciendo disfunción de tejidos y síntomas multiorgánicos. Se clasifica en 7 tipos que se diferencian bioquímicamente por su deficiencia enzimática asociada: MPS I, MPS II, MPS III, MPS IV, MPS VI, MPS VII, MPS IX^{1,2,3}.

La importancia de los glicosaminoglicanos radica en que son componentes de la matriz y membrana extracelular, participando de igual manera en la hidratación y mantenimiento. Un trastorno autista se ha visto relacionado con el

¹ Medico Residente de Cirugía General, Hospital Viedma. Cochabamba – Bolivia.

Correspondencia a:

Dra. Zenaida Claros Coca.
Correo electrónico:
zeniacaros@gmail.com
Teléfono: +5917072062

Palabras clave:

Mucopolisacaridosis III, enfermedades raras, heparán sulfato.

Keywords:

Mucopolysaccharidosis III, Rare Diseases, Heparitin Sulfate.

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 23 de octubre de 2021

Aceptado para publicación: 27 de abril de 2022

Citar como:

Claros Coca
Z. Mucopolisacaridosis III. Revisión bibliográfica. Rev Cient Cienc Med 2022; 25 (1): 42-48

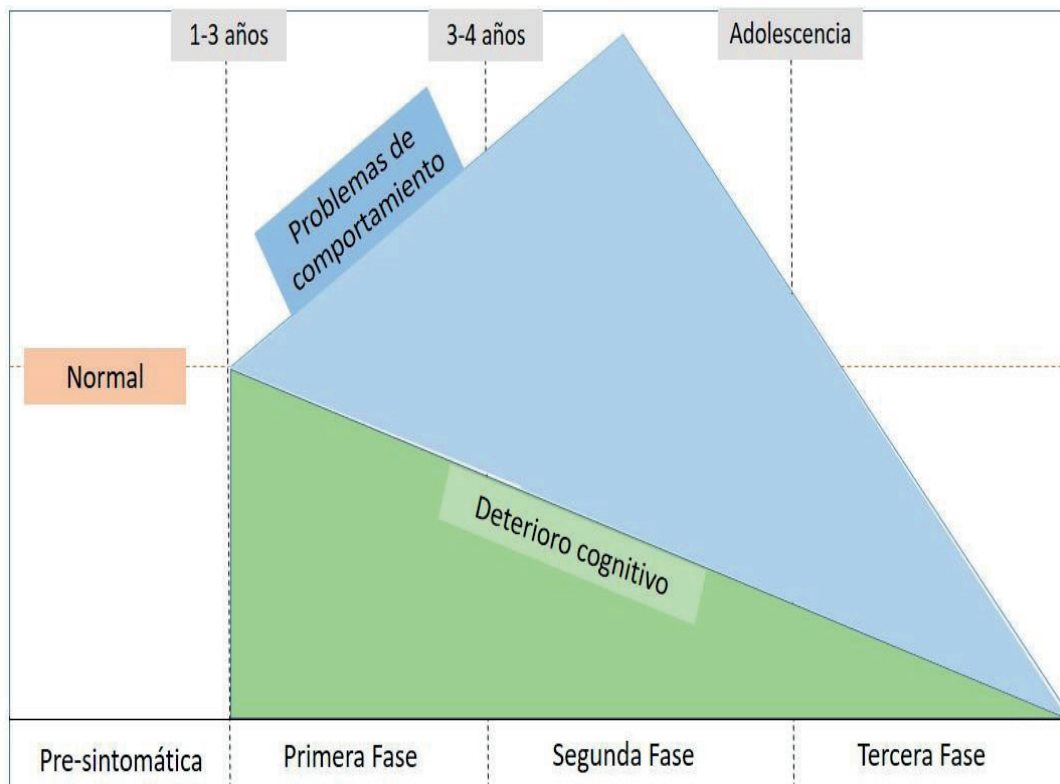


Figura 1. Historia Natural de la Enfermedad MPS III

Fuente. Elaboración propia en base a la información obtenida de: Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res* 2020; 9(1): 1–9. y Heon-Roberts R, Nguyen ALA, Pshezhetsky AV. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med* 2020; 9(2): 344.

gen OXTR (codifica el receptor de oxitocina) y el gen HRH1 (codifica receptor de histamina); la demencia y deterioro cognitivo con la disminución del receptor de insulina y factor de crecimiento insulínico tipo 1; el déficit auditivo con la proteína Homer 2 quien actúa dentro de la señalización de calcio celular¹¹.

Clínica

Los síntomas generalmente comienzan entre los 2 y 6 años e incluyen la desaceleración en los hitos del desarrollo y la adquisición del lenguaje, con alteraciones del comportamiento que cursa con periodos de atención cortos, sin respuesta a instrucciones, ausencia de sensación de peligro y agresividad junto con alteraciones del sueño volviéndose activos las 24 horas del día¹². Los síntomas pueden enmascarse como trastornos del comportamiento incluido el autismo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, que ocasionan un diagnóstico incompleto o tardío⁹.

Al examen físico se puede apreciar una facie

gruesa, hirsutismo, alteración esquelética con rigidez articular, presencia de hernia umbilical y/o inguinal, así como hepato y/o esplenomegalia; cursa con infecciones respiratorias altas, sordera y diarrea episódica^{5,10}.

Inicia con un ritmo de crecimiento normal o acelerado en el primer año, el cual va deteniéndose, evidenciando talla baja a los cinco años de edad^{5,13}.

Respecto a los subtipos se encuentran peculiaridades, como ser MPS IIIA con mayor deterioro ocular (atrofia nerviosa, lesión corneal, retinopatía y glaucoma)⁸ y MPS IIIB afectación cerebral (atrofia cortical, del cuerpo calloso, sustancia blanca y cerebelo con disminución de células de Purkinje)¹⁴.

Así como puede cursar con una clínica tan compleja, puede haber casos donde cursa únicamente con distrofia retiniana de inicio tardío junto a compromiso cardíaco leve y hepatoesplenomegalia⁵.

Complicaciones

Tiene un impacto global, con deterioro profundo del sistema nervioso central, el sistema respiratorio, predispuesto a cuadros constantes de infecciones, alteración del sistema musculoesquelético, llevando a la rigidez y degeneración articular; y el sistema cardiaco, con afectación de las válvulas mitral y aórtica¹².

Diagnóstico

La sospecha guía al diagnóstico de MPS III y el mismo se confirma mediante examen de laboratorio el cuál inicia con la determinación de glicosaminoglicanos urinarios, cuyo resultado positivo sugiere MPS, aunque un resultado negativo no lo descarta. El diagnóstico definitivo se realiza por medio del test genético molecular que combina las técnicas del panel multigene (genes específicos: GNS, HGSNAT, NAGLU, SGSH) y pruebas genómicas completas (comprehensive genomic testing)¹⁰.

Otra prueba, para aumentar la precisión diagnóstica del estudio genético, es el ensayo enzimático en leucocitos de sangre periférica y cultivo de fibroblastos cutáneos que mide la actividad de las enzimas GNS, HGSNAT, NAGLU y SGSH¹⁰. Dicha prueba puede aplicarse

en muestras de vellosidades coriónicas o amniocentesis para diagnóstico prenatal, también en muestra de sangre fetal seca para tamizaje en recién nacidos¹⁵ (ver figura 2).

Los estudios de imagen son variables, se puede encontrar: en la radiografía disostosis múltiple, deformidad de cadera; en la resonancia magnética alteración de la sustancia blanca, atrofia cerebral difusa; y en el ecocardiograma alteración de la válvula mitral o aórtica¹⁰.

Tener presente que el diagnóstico puede llegar a retrasarse alrededor de 2 años desde el inicio de los síntomas por confundirlas con otras patologías, como lo refleja un estudio realizado en México que reportó que los casos de MPS cursaron con su primera manifestación clínica alrededor de los 3 años de edad y fueron diagnosticados alrededor de los 5 años¹⁶, y que el diagnóstico temprano en la población de progreso lento es más difícil, pudiendo permanecer sin diagnóstico hasta la edad adulta⁹.

Tratamiento

Actualmente no se cuenta con un tratamiento curativo, se enfoca en brindar medidas paliativas y de soporte, con manejo

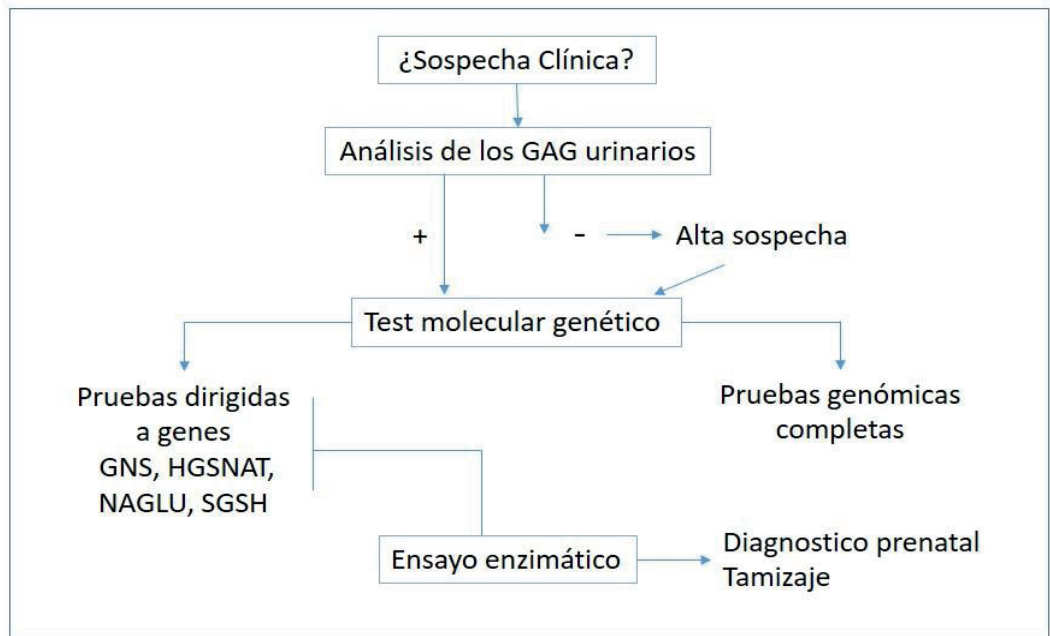


Figura 2. Métodos diagnósticos MPS III

Fuente. Elaboración propia en base a información obtenida de Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. 2019. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 y Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: Clinical features and diagnosis. UpToDate2019

Abreviaturas: GAG: Glicosaminoglicanos; GNS: N-acetilglucosamina 6-sulfatasa; HGSNAT: α -glucosaminidasa acetiltransferasa; NAGLU: α -N-acetilglucosaminidasa; SGHS: heparan-N-sulfatasa.

multidisciplinario de diversas especialidades, se debe implementar terapias motoras, conductuales, así como uso de medicación específica para la diversa sintomatología que presenta, como ser: carbamazepina para convulsiones, neurolépticos en alteración del comportamiento y trastornos del sueño, antibióticos para los cuadros de infecciones frecuentes; puede llegar a requerir intervención quirúrgica, como ser una gastrostomía por cuadro de desnutrición o descompresión medular, debido a disostosis toracolumbar^{7,9}.

Los pacientes deben de contar con vigilancia constante, junto a un ambiente seguro para evitar que se lesione, su esperanza de vida oscila entre los 20 a 30 años, aunque hay reportes de hasta los 70 años y su principal causa de mortalidad son las infecciones del tracto respiratorio (neumonía) y la afectación neurológica^{9,10}.

Es prudente que la familia cuente con grupos de apoyo, con evaluaciones frecuentes de su salud mental, ya que el cuidado de los pacientes desencadenaba cuadros de agotamiento mental, depresión, ansiedad y estrés⁹.

Si bien no se cuenta con un tratamiento curativo, se están desarrollando terapias en busca de disminuir el deterioro del paciente, mencionamos el estudio comparativo en pacientes con MPS IIIA realizado en el Centro Internacional de Trastornos Lisosomales (ICLD) del Centro Médico Universitario de Hamburgo-Eppendorf Alemania, que determinó que el trasplante de células madre hematopoyéticas en edades tempranas limita la disminución de la función motora y cognitiva¹⁷. Otros reportes indican que el uso de trasplante de células madre hematopoyéticas antes del inicio de la enfermedad son útiles para tratar los síntomas somáticos, pero no son efectivas para prevenir la neurodegeneración en pacientes. Por otro lado, dos ensayos clínicos basados en la inyección intracerebral de virus adenoasociados mostraron algunas mejoras neurológicas en pacientes de los subtipos IIIA y IIIB².

Un elemento que puede llegar a influir en la respuesta a los diversos ensayos terapéuticos que se están realizando es el fenotipo, porque si es de progresión lenta cursa con síntomas leves y vida útil más larga a diferencia de los de progresión rápida⁹. Por tanto, si bien las nuevas investigaciones son prometedoras, no brindan un resultado concluyente.

DISCUSIÓN

Los trastornos metabólicos se han constituido como la génesis de las enfermedades genéticas, en el caso de la MPS III, se produce trastornos por almacenamiento lisosómico que afectan la degradación de los glicosaminoglicanos, y dependiendo del glicosaminoglicano afectado se clasifican en los siete diferentes grupos, incluso, actualmente se está denominando síndrome de mucopolisacaridosis plus al cuadro de síntomas típicos de MPS convencional que desarrollan otras características como defectos cardíacos congénitos, trastornos renales y hematopoyéticos¹⁸.

La base de su presentación clínica se debe a la acumulación del HS y los efectos que llega a producir, por ejemplo, la afectación neurológica se atribuye a la acumulación de HS en el cerebro que produce neuroinflamación, alteración de la señalización neuronal y muerte celular, lo que da como resultado el deterioro cognitivo, alteración del comportamiento y ataques epilépticos¹⁹; otro ejemplo es a nivel del metabolismo óseo, la acumulación de HS produce inflamación y un anormal remodelado óseo, teniendo como resultado escoliosis, fracturas patológicas, rigidez articular, síndrome del túnel carpiano y necrosis avascular de la cabeza femoral^{20,21}.

Se señala a las infecciones como principal causa de defunción, un estudio realizado desde 1957 al 2020 en Inglaterra sobre las causas más frecuentes de defunción en pacientes con MPS III reportó que el 50,7% se debían a causas pulmonares, 5,9% a complicaciones gastrointestinales, 4,5% por insuficiencia cardíaca/congestiva, 4,5% por epilepsia/convulsiones y 2,3% por paro cardíaco²².

Si bien aún no se cuenta con un tratamiento curativo, se desarrollan terapias experimentales como el trasplante de células madres hematopoyéticas o reemplazo enzimático con la finalidad de disminuir el avance de la patología²³.

Se recomienda realizar estudios de cribado tanto a los padres como a los familiares de primer y segundo grado de pacientes con MPS III para lograr una correcta asesoría genética, así como planificación familiar en pro de aumentar su autonomía reproductiva²⁴.

CONCLUSIONES

Se define a MPS III como una enfermedad rara, la más frecuente entre todas las MPS, caracterizada principalmente por la degeneración progresiva del SNC; las características clínicas que orientan a una sospecha diagnóstica son: retraso en los hitos del desarrollo, alteración del comportamiento, infecciones frecuentes o diarreas recurrentes; tener presente que dentro de sus diagnósticos diferenciales se encuentran el trastorno de déficit de atención, hiperactividad o autismo; por lo cual, es imprescindible realizar una correcta historia clínica, profundizando en

los antecedentes familiares de ambos padres. Dentro de los estudios de laboratorio se debe de realizar pruebas de glicosaminoglicanos urinarios, y se confirma por test molecular genético que combina pruebas dirigidas a genes (panel multigene) y pruebas genómicas completas; acotando que el ensayo enzimático es una herramienta que ayuda a identificar el tipo de glicosaminoglicano faltante, siendo útil también para el diagnóstico prenatal y testeo al nacimiento. Si bien no existe un tratamiento que detenga el curso de la enfermedad, lo que se busca es otorgar medidas paliativas, a través de un manejo multidisciplinario, para mejorar la calidad de vida del paciente y la familia.

REFERENCIAS

1. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020 [Acceso 1 de mayo 2020]; 9(1): 1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7062595/>
2. Benetó N, Cozar M, Castilla-Vallmanya L, Zetterdahl OG, Sacultanu M, Segur-Bailach E, et al. Neuronal and Astrocytic Differentiation from Sanfilippo C Syndrome iPSCs for Disease Modeling and Drug Development. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [Acceso 1 de mayo 2020]; 9(3): 644. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7141323/>
3. Mendoza-Ruvalcaba SC, Leticia Brambila-Tapia AJL, Juárez-Osuna JA, Da Silva-José TD, García-Ortiz JE. Biochemical diagnosis of mucopolysaccharidosis in a Mexican reference center. *Genet. Mol. Biol* [Internet]. 2020 [Acceso 4 de mayo 2020]; 43(1):1-5. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-4757202000100106&lng=en&nrm=iso&tng=en
4. Fecarotta S, Tarallo A, Damiano C, Minopoli N, Parenti G. Pathogenesis of Mucopolysaccharidoses, an Update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Acceso 3 de mayo 2020]; 21(7): 2515. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178160/>
5. Heon-Roberts R, Nguyen ALA, Pshezhetsky AV. Molecular Bases of Neurodegeneration and Cognitive Decline, the Major Burden of Sanfilippo Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [Acceso 6 mayo 2020]; 9(2): 344. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074161/>
6. Parker H, Ellison SM, Holley RJ, O'Leary C, Liao A, Asadi J, et al. Haematopoietic stem cell gene therapy with IL-1Ra rescues cognitive loss in mucopolysaccharidosis IIIA. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2020 [Acceso 7 de mayo 2020]; 12(3): e11185. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7059006/>
7. Zelei T, Csetneki K, Vokó Z, Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2018 [Acceso 8 de mayo 2020]; 13: 53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5891921/>
8. Intartaglia D, Giamundo G, Marrocco E, Maffia V, Salerno FG, Nusco E, et al. Retinal Degeneration in MPS-III A Mouse Model. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2020 [Acceso 9 de mayo de 2020]; 8: 132. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064560/>
9. Shapiro E, Marques Lourenço C, Onenli Mungan N, Muschol N, O'Neill C, Vijayaraghavan S. Analysis of the caregiver burden associated with Sanfilippo syndrome type B: panel recommendations based on qualitative and quantitative data. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [Acceso 11 de mayo 2020]; 14: 168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6615275/>
10. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. 2019. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; [Internet]. 1993-2020 [Acceso 13 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546574/>
11. Pierzynowska K, Gaffke L, Podlacha M, Węgrzyn G. Genetic Base of Behavioral Disorders in Mucopolysaccharidoses: Transcriptomic Studies. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Acceso 15 de mayo 2020]; 21(3): 1156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036933/>
12. Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: Complications. *UpToDate* [Internet]. 2019. [Acceso 16 de mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-complications?search=mucopolisacaridosis%20n%C3%B1os&source=search_result&selectedTitle=3~64&usage_type=default&display_rank=3#H32
13. Muschol N.M, Pape D, Kossow K, Ullrich K, Arash-Kaps L, Hennermann JB, et al. Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2019 [Acceso 20 de mayo 2020]; 14: 93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6498678/>
14. De Pasquale V, Costanzo M, Siciliano RA, Fiorella Mazzeo M, Pistorio V, Bianchi L, et al. Proteomic Analysis of Mucopolysaccharidosis IIIB Mouse Brain. *Biomolecules* [Internet]. 2020 [Acceso 17 de mayo 2020]; 10(3): 355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175334/>
15. Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: Clinical features and diagnosis. *UpToDate* [Internet]. 2019 [Acceso 11 de mayo 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-clinical-features-and-diagnosis?search=Tratamiento%20mucopolisacaridosis%20tipo%20III&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H14
16. Colmenares-Bonilla D, Colin-Gonzalez C, Gonzalez-Segoviano A, Esquivel Garcia E, Vela-Huerta MM, Lopez-Gomez FG. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus* [Internet]. 2018 [Acceso 13 de mayo 2020]; 10(11): e3617. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6349567/>
17. Köhn AF, Grigull L, Du Moulin M, Kabisch S, Ammer L, Rudolph C. Hematopoietic stem cell transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: A case description and comparison with a genotype-matched control group. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2020 [Acceso 22 de mayo 2020]; 23: 100578. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7093801/>
18. Vasilev F, Sukhomyasova A, Otomo T. Mucopolysaccharidosis-Plus Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Acceso 23 de mayo 2020]; 21(2):421. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013929/>
19. Scarpa M, Marques Lourenço C, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Molecular Genetics and Metabolism* [Internet]. 2017 [Acceso 20 de mayo 2020]; 122:55-61. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719217305024?via%3Dihub>
20. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones S.A, Baruteau J. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2021 [Acceso 16 de junio 2022]; 44(1): 129–147. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8436764/>
21. Breys S, Vettorazzi E, Schmitz L, Gulati A, Von Cossel

K.M, Spiro A, et al. Hip pathologies in mucopolysaccharidosis type III. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2021 [Acceso 16 de junio 2022]; 16: 201. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977579/>

22. Thomas S, Ramaswami U, Cleary M, Yaqub M, Raebel E.M. Gastrointestinal Manifestations in Mucopolysaccharidosis Type III: Review of Death Certificates and the Literature. *J Clin Med* [Internet]. 2021 [Acceso 16 de junio 2022]; 10(19): 4445. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8509825/>

23. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al.

Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Acceso 27 de mayo 2020]; 21(4):1517. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073202/>

24. Nijmeijer S.C.M, Conijn T, Lakeman P, Henneman L, Wijburg F, Haverman L. Attitudes of relatives of mucopolysaccharidosis type III patients toward preconception expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 [Acceso 16 de junio 2022]; 28(10): 1331–1340. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7609293/>