

Síndrome de San Filippo: tipificación de mucopolisacáridos en orina y determinación enzimática en plasma.

Drs. Raquel Burrows*, Santiago Muzzo B.*

ABSTRACT

Three cases of Sanfilippo's Syndrome or Mucopolysaccharidosis Type III are presented. Typification of mucopolysaccharides in urine revealed increased urinary Heparan Sulfate excretion and determination of enzyme activities in serum demonstrated normal Alfa-Hexosaminidase activities, ruling out Sanfilippo Syndrome Type B. Fibroblast enzyme activities measurement are necessary to certify type A or C. The importance of diagnosing accurately with these laboratory exams the type of Mucopolysaccharidosis, is discussed. Special emphasis is given to the analysis of the prognosis and treatment of Sanfilippo's Syndrome.

Las mucopolisacaridosis son un grupo heterogéneo de enfermedades de depósito caracterizadas por una alteración congénita de las enzimas que participan en el metabolismo de los mucopolisacáridos (MPS). En ellas existe un acúmulo de MPS en los diferentes parénquimas, los que producen el cuadro clínico, bioquímico y radiológico de estos pacientes.^{1, 2}

En 1917 Hunter y Hurler describieron pacientes con facie peculiar, retardo mental y alteraciones óseas. Por muchos años se clasificaron a todos estos pacientes como Hurler o Hunter, recibiendo en general la denominación de gargoilismo, por la facie similar a una gárgola. La identificación de los MPS permitió conocer que estas enfermedades tenían en común una excreción aumentada de MPS en la orina^{3, 4} y el estudio del tipo de herencia reveló que eran autosómicas recesivas y sólo el Hunter ligado al sexo.

En los años 60, con el aislamiento de los diferentes tipos de MPS, se vio que en estas enfermedades existían varios modelos de excreción urinaria de MPS.^{5, 6}

En 1966, McKusick clasificó las mucopolisacaridosis de acuerdo al cuadro clínico, tipo de herencia y modelo de excreción de MPS en orina, describiendo 6 grupos: Tipo I o Hurler, Tipo II o Hunter, Tipo

III o Sanfilippo, Tipo IV o Morquio, Tipo V o Scheie y Tipo VI o Maroteaux Lamy.⁷

El estudio ultraestructural y la unión de sulfato radiactivo a los MPS de fibroblastos de estos pacientes demostró acúmulo intralisosomal de estos compuestos.^{11, 12}

Fue posible conocer los distintos tipos de mucopolisacaridosis, al observar en fibroblastos de piel de pacientes desaparición del acúmulo patológico de MPS al cultivar estas células con otras de sujetos normales o afectados por otro tipo de mucopolisacaridosis y persistencia de este acúmulo, al cultivarlos con los de pacientes con el mismo déficit enzimático.^{13, 14} Estos experimentos sugirieron diferentes enzimas deficitarias en cada tipo de Mucopolisacaridosis. La medición enzimática directa¹⁰ permite conocer en forma exacta la enzima en déficit y detectar heterocigotos con déficit enzimático parcial. Las mediciones enzimáticas pueden ser hechas en fibroblastos para todas las Mucopolisacaridosis y en plasma o suero sólo para algunas, pues por ser enzimas intralisosomales se encuentran generalmente dentro de las células, existiendo cantidades mínimas fuera de ellas. Surgió entonces una nueva clasificación de la original de McKusick en el que se considera el tipo de enzima en déficit.² Tabla 1.

El Síndrome de Sanfilippo o Mucopolisacaridosis tipo III, puede presentarse con alteraciones somáticas severas similares al Hurler o Hunter, o

*Servicio de Pediatría Hospital Sótero del Río y Unidad de Endocrinología del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

TABLA I

MUCOPOLISACARIDOSIS

NOMBRE	CUADRO CLINICO	MPS URINARIO EN EXCESO	ENZIMA EN DEFICIT
- TIPO I ó HURLER	OPACIDAD CORNEAL, RM, ALTERACIONES OSEAS, MUERTE TEMPRANA	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	α-L-IDURONIDASA
- TIPO IS ó SCHEIE	RIGIDEZ ARTICULAR O OPACIDAD CORNEAL, IN- SUFICIENCIA AORTICA, CI NORMAL	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	α-L-IDURONIDASA
- TIPO IHS ó HURLER SCHEIE	FENOTIPO INTERMEDIO	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	α-L-IDURONIDASA
- TIPO IIA ó HUNTER SEVERO	SIN OPACIDAD CORNEAL, MENOS GRAVES QUE EL TIPO IH MUERTE TEM- PRANA. LIGADO AL SEXO	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	SULFOIDURONIDASA SULFATASA
- TIPO IIB ó HUNTER MEDIANO	SOBREVIDA HASTA LOS 30-50 AÑOS, CI NORMAL	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	
- TIPO III A ó SANFILIPPO A	RM SEVERO, SIN OPACIDAD CORNEAL, ALTERACIONES OSEAS LEVES.	HEPARAN SULFATO	HEPARAN SULFATO SULFATASA
- TIPO III B ó SANFILIPPO B	RM MENOS SEVERO	HEPARAN SULFATO	α-N-ACETIL-D- GLUCO- SAMINIDASA
- TIPO III C ó SANFILIPPO C	RM SEVERO, CONTRACTURA ARTICULAR	HEPARAN SULFATO	α-GLUCOSAMINIDASA- N ACETIL TRANSFERASA
- TIPO IV ó MOR- QUIO	ALTERACIONES OSEAS SE- VERAS, RM Y OPACIDAD CORNEAL AUSENTE O TAR- DIOS	KERATAN SULFATO	N-ACETILHEXOSAMINIDASA 4-SO ₄ SULFATASA
- TIPO V: VACANTE			
- TIPO VI A ó MARO- TEAUX LAMY CLASI- CO	ALTERACIONES OSEAS Y CORNEALES SEVERAS, CI NORMAL	DERMATAN SULFATO	N-ACETILHEXOSAMINIDASA 6-SO ₄ SULFATASA
- TIPO VI B ó MARO- TEAUX LAMY LEVE	MANIFESTACIONES MENOS SEVERAS	DERMATAN SULFATO	
- TIPO VII ó DEFICIT GLUCURONIDA- SA	DISOSTOSIS MULTIPLES, RM, CON O SIN OPACIDAD CORNEAL	DERMATAN Y HEPARAN SULFATO	-GLUCURONIDASA

simplemente como un retardo mental de etiología no precisada. El diagnóstico suele hacerse después de los tres años de edad. Las primeras alteraciones suelen verse en el desarrollo psicomotor, sin que hasta entonces aparezcan manifestaciones somáticas. Este retraso es progresivo comenzando con una hiperactividad, conducta agresiva y alteraciones del sueño, llegando a veces a retardos mentales severos con pérdida del lenguaje y del control de esfínteres. El aspecto facial suele ser poco tosco con escaso compromiso pondoestatural y cardíaco. La opacidad corneal de existir es tardía, pero el compromiso de retina suele ser precoz, describiéndose una *renitis pigmentaria*. Con frecuencia hay rigidez articular. Radiológicamente presentan cuerpos vertebrales ovoideos, costillas espatuladas, aplanamiento del techo acetabular y engrosamientos óseos. El hallazgo de células de Buhot en médula ósea es típico en este síndrome. Existe depósito laminar concéntrico de MPS en neuronas de la corteza a diferencia de otras mucopolisacaridosis donde el depósito es granular. En el síndrome de Sanfilippo sólo existe dificultad en la degradación de Heparan Sulfato, siendo el único MPS que se encuentra aumentado en orina.

Actualmente hay descritos 3 tipos de Sanfilippo clínicamente indistinguibles, pero diferentes en cuanto a la enzima en déficit. Llamados Sanfilippo A, B y C, en los que existen déficit de Heparan-N-sulfatasa, N-cetil alfa Glucosaminidasa y alfa glucosaminidasa-N-cetil-transferasa, respectivamente.^{8, 9} La deficiencia enzimática en el Sanfilippo A puede ser detectada en fibroblastos o leucocitos, en el tipo B se puede medir además en plasma y suero y en el tipo C, sólo en fibroblastos.¹⁰

Se presentan en esta oportunidad 3 casos clínicos de Sanfilippo en los cuales se efectuó tipificación de MPS en orina y determinación enzimática sérica.

Caso clínico I: A. M. R., paciente de 4 años, de sexo femenino, producto de padres jóvenes no consanguíneos. Embarazo, parto y período de recién nacido normales. 3 hermanos mayores sanos. Bronquitis y diarreas a repetición desde los primeros meses de vida, que produjeron una desnutrición de II grado en el primer año de vida. Retraso severo de talla (bajo el percentil 3) y del desarrollo psicomotor (edad mental de 2 años), macrocefalia relativa, pelo grueso y abundante, hipertriosis, facie tosca con cejas hiperpobladas, sinofrasis, labios gruesos, macroglosia y alteraciones dentarias. Tórax simétrico con estertores pulmonares abundantes. Abdomen globuloso con cicatriz de herniorrafia umbilical e hígado a 4

cm bajo el reborde costal. Dedos de manos y pies cortos y gruesos. Sin opacidad ni alteraciones de retina. El examen radiológico reveló una silla turca normal, cuerpos vertebrales redondeados (Figura 1), costillas espatuladas y retraso marcado de edad ósea (1 3/12 años para 3 8/12 años de edad cronológica). *Screening de MPS en orina* positivo. La tipificación de MPS en orina reveló exceso de heparan sulfato y la determinación de actividad enzimática plasmática de Alfa hexosaminidasas fue normal, lo que descartó un Sanfilippo B.

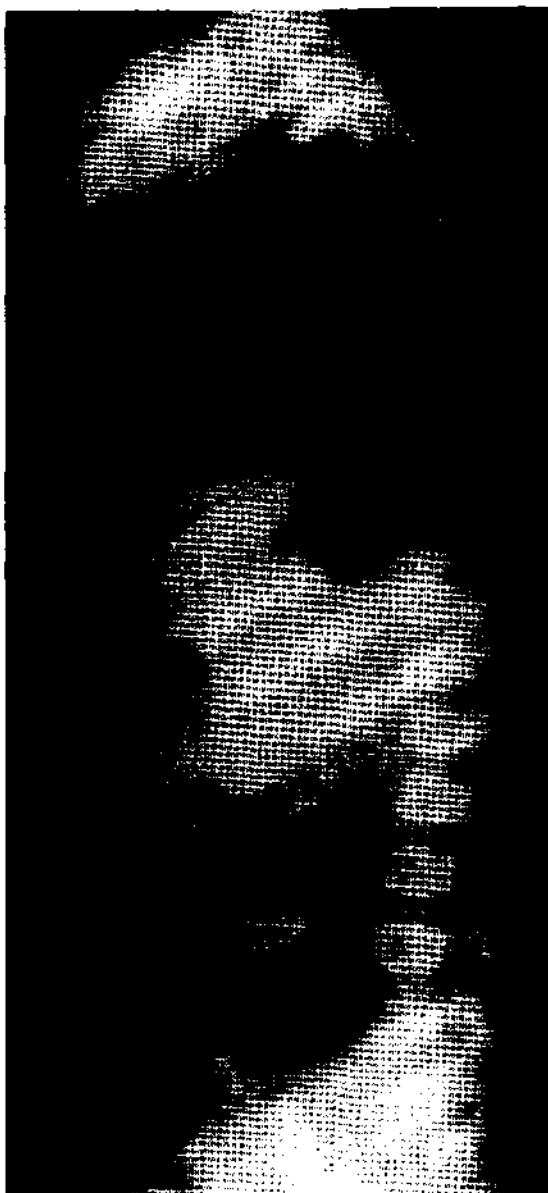


FIGURA I
RADIOGRAFIA LATERAL DE COLUMNA DEL PACIENTE A.M.R., QUE MUESTRA ULTIMAS VERTEBRAS DORSALES REDONDEADAS

Caso II: V. C. P., 7 años. Paciente de sexo femenino producto de embarazo con infecciones urinarias a repetición e hipertensión arterial materna. Parto por cesárea a los nueve meses. Score de apgar normal. Sin patología en período de recién nacido. Padres jóvenes no consanguíneos. Padre portador de hipoacusia unilateral y bronquitis crónica. La paciente presenta un desarrollo pondoestatural adecuado. Episodios de bronquitis, rinitis y otitis a repetición desde los primeros años de vida. Retraso progresivo del desarrollo psicomotor consignado desde los cuatro meses de vida, hipoactividad e hipotonía; actualmente no habla ni regula esfínteres. Al examen físico presentaba cabello grueso pajizo, facie tosca con cejas hiperpobladas, sinofrónsis, labios gruesos y macroglosia, alteraciones dentarias, cuello corto. Hipoacusia unilateral mixta. Tórax abombado, estertores pulmonares múltiples. Abdomen prominente con hernia umbilical y hepatomegalia. Dedos de manos y pies cortos y gruesos. Radiológicamente presentaba engrosamiento óseo difuso especialmente en huesos del cráneo, silla turca normal, cuerpos vertebrales redondeados y costillas en espátula. Sin opacidades corneales ni alteraciones de retina. Screening de MPS positivo, MPS en orina de 24 horas aumentados en base a heparan sulfato. La actividad de alfahexosaminidasa plasmática normal descartó un Sanfilippo B.

Caso III: A. C. P., 5 años (Figura 2U). Paciente de sexo masculino hermano del caso II; producto de embarazo con hipertensión arterial severa materna e infecciones urinarias a repetición. Parto y período de recién nacido normales. Presenta episodios de bronquitis, otitis y rinitis a repetición desde los primeros años de vida. Ritmo de crecimiento pondoestatural adecuado. Desarrollo psicomotor normal hasta los 2 años de vida, luego retraso progresivo del área verbal y alteraciones de conducta con agresividad y trastornos del sueño. Edad mental de 3 años para 4 8/12 años de edad cronológica. Al examen físico destacaba cabello grueso, facie tosca con cejas hiperpobladas, sinofrónsis y macroglosia; cuello corto, tórax simétrico, con estertores pulmonares múltiples. Abdomen globuloso con hernia umbilical y hepato-megalía. Dedos de manos y pies cortos y gruesos, con buena extensibilidad articular. Examen oftalmológico normal. El examen radiológico reveló retraso moderado de edad ósea, engrosamiento de huesos del cráneo, silla turca normal. El screening de MPS en orina fue positivo, con tipificación que reveló exceso de heparan sulfato. La determinación de actividad enzimática sérica fue normal para todas

las alfahexosaminidasas presentes en plasma, descartando un Sanfilippo B.



FIGURA H
RASCOS FACIALES TOSCOS DEL PACIENTE A.C.P.

DISCUSION

Los primeros test bioquímicos para el diagnóstico de las mucopolisacaridosis median el total de MPS excretados en 24 horas. En los pacientes afectados los valores son superiores a 15 mg siendo lo normal de 3 a 15 mg. En los heterocigotos estos valores son intermedios.³ Posteriormente se efectuó la tipificación de MPS en orina, describiéndose modelos de excreción para los diferentes tipos de mucopolisacaridosis, encontrándose aumento en orina de heparan y dermatan sulfato en el Hurler^{4, 5 y 6}, Hunter y Scheie; sólo Heparan sulfato en el Sanfilippo, Keratan sulfato en el Morquio y Dermatan Sulfato en el Maroteaux Lamy y MPS tipo VII.

En los 3 casos presentados la tipificación de MPS en orina reveló un exceso de heparan sulfato, lo que certificó el diagnóstico de Síndrome de Sanfilippo. Para intentar incluir a estos pacientes en uno de los 3 tipos de Sanfilippo, se midió actividad enzimática en plasma, lo cual permitió descartar un Sanfilippo B, pero no a un A o C. Para llegar al diagnóstico de uno de estos dos tipos, sería necesario medir actividad enzimática en fibroblastos, por no estar presentes en plasma o suero las enzimas deficitarias en estos 2 grupos. El estudio enzimático es necesario para el diagnóstico preciso de las mucopolisacaridosis y ha permitido comprobar variabilidad en el cuadro clínico de un mismo tipo de mucopolisacaridosis y signología similar entre los diferentes tipos.

La determinación enzimática en células de lí-

quido amniótico permite un diagnóstico prenatal preciso.^{11, 15, 16} En recién nacidos fallecidos con Síndrome Sanfilippo diagnosticados en la etapa prenatal se ha demostrado escaso o nulo compromiso del S.N.C.¹⁵ Conociendo que este Síndrome daña en forma severa y progresiva el S.N.C. resulta de gran interés el diagnóstico y tratamiento precoz de esta patología.

Se han descrito varios tratamientos para evitar acúmulo de MPS en los diferentes órganos de pacientes. Los primeros intentos terapéuticos se hicieron con corticoides, vitamina A y dietas escorbogénicas con resultados negativos en humanos. Posteriormente se ha intentado el reemplazo enzimático a través de transfusiones de sangre, plasma y leucocitos, publicándose resultados que difieren en su efectividad.^{17, 18} postulándose una posible formación de anticuerpos contra la enzima aportada en los casos de fracaso.^{19, 20}

Los mejores resultados han sido obtenidos por Diferrante y Knudson²¹ especialmente con infusiones de Leucocitos, con cambios espectaculares en el cuadro clínico que se mantienen casi por tres meses post transfusión a pesar que la excreción de MPS vuelve rápidamente a los valores altos previos al tratamiento. En muchos casos considerados como fracaso, si bien no se ha obtenido mejoría en el aspecto físico se ha logrado detener e incluso impedir el compromiso del S.N.C.²²

En los casos presentados creemos que vale la pena intentar un tratamiento por la posibilidad de detener o quizás mejorar el compromiso del S.N.C. que indudablemente ya existe pero que de no mediar tratamiento, este compromiso irá progresando rápidamente.

RESUMEN

Se presentan 3 casos clínicos de Sanfilippo o Mucopolisacaridosis tipo III, en los que se efectuó tipificación de MPS en orina que reveló un exceso de Heparan Sulfato y determinación enzimática en plasma que reveló normalidad en los niveles de Alfa-Hexosaminidasas, lo cual descartó un Sanfilippo B, siendo necesaria la determinación enzimática en fibroblastos para poder concluir si se trata de un Sanfilippo A o B. Se discute la importancia de la precisión diagnóstica con estas técnicas de laboratorio en los diferentes tipos de Mucopolisacaridosis y específicamente el pronóstico y posibilidad terapéuticas del Síndrome de Sanfilippo.

¹Legum, C. P., Schorr, S. and Ferman, E. R. The Genetic Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses. *Advances in Pediatric*. Vol. 22: 305, 1976. Review and Comment.

²Lorincz, A. E. The Mucopolysaccharidoses: Advances in understanding and treatment. *Pediatric Annals* 7: 104, 1978.

³Rich, C., Diferrante, N., and Archibald, R. M. Acid mucopolysaccharides excretion in the urine of children. *J. Lab. Clin. Med.* 50: 686, 1957.

⁴Dorfman, A. and Lorincz, A. E. Occurrence of urinary acid mucopolysaccharides in the Hurler Syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 43: 443, 1957.

⁵Linker, A., and Terry, K. D. Urinary acid mucopolysaccharides in the normal man and in Hurler's Syndrome. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 11: 743, 1963.

⁶Kaplan, D. Classification of mucopolysaccharidoses based on the pattern of mucopolysacchariduria. *Amer. J. Med.* 47: 721, 1969.

⁷McKusick, V. A. Heritable disorders of connective tissue. (3d. ed.): St. Louis: Ed. McKusick, V. A. The C. V. Mosby Company, 1966.

⁸Kresse, H., Von Figura, K. and Klein, U. A new biochemical subtype of the Sanfilippo Syndrome: Characterization of the storage material in cultured fibroblast of Sanfilippo C patients. *European J. Biochem.* 92: 333, 1978.

⁹Klein, U., Kresse, H. and Von Figura, K. Sanfilippo Syndrome type C: Deficiency of acetylcoa: Alfa-glucosaminide-N-Acetyltransferase in skin fibroblast. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 75: 5185, 1978.

¹⁰Hall, C. W., Liebaers, I., Di Natale P., Neufeld, E. F. Enzymic diagnosis of the Genetic Mucopolysaccharide storage disorders. *Methods Enzymol.* 50: 439, 1978.

¹¹Frantantoni, J. C., Neufeld, E. F., Unlendorf, B. W. and Jacobson, C. B. Intrauterine diagnosis of the Hurler and Hunter Syndromes. *N. England J. Med.* 280: 686, 1969.

¹²Sly, W. S., Quinton, B. A., McAlister, W. H. and Rimoin, D. L. Beta-Glucuronidase deficiency: Report of clinical, radiological and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J. Pediatr.* 82: 249, 1973.

¹³Matalon, R. and Dorfman, A. Acid mucopolisaccharides in cultured human fibroblast. *LANCET* II: 838, 1969.

¹⁴Frantantoni, J. C., Hall, C. W., and Neufeld, E. F. Mutual correction of the defect in cultured fibroblast. *Science* 162: 570, 1968b.

¹⁵Greenwood, R. S., Hillman, R. E., Alcalá, H. and Sly, W. S. Sanfilippo. A syndrome in the fetus. *Clinical Genetics* 13: 241, 1978.

¹⁶Harper, P. S., Lawrence, K. M., Parkes, A., Wusteman, F. S., Kree, H., Von Figura, K., Ferguson-Smith, M. A., Duncan, D. M., Logan, R. W., Hall, E., and Whiteman, P. Sanfilippo A. Disease in the fetus. *J. Med. Genet.* 11: 123, 1974.

¹⁷Diferrante, N., Nichols, B. L., Donnelly, P. V., Neri, G., Hrgovcic, R., and Berglund, R. K. Induced degradation of glycosaminoglycans in Hurler's and Hunter's syndromes by plasma infusion. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68: 303, 1971.

¹⁸Dekaban, A. S., Holden, K. R. and Constantopoulos, G. Effects of fresh plasma or whole blood transfusions on patients with various types of mucopolysaccharidosis. *Pediatrics* 50: 688, 1972.

¹⁹Erickson, R. P., Sandman, R., Robertson, W., Van B., and Epstein, C. J. Inefficacy of fresh frozen therapy of mucopolysaccharidosis. *Pediatrics* 50: 693, 1972.

²⁰Dean, M. F., Benson, P. F. and Muir, H. The effects of infusions of normal plasma in three patients Sanfilippo syndrome. *Biochem. Soc. Trans.* 1: 284, 1974.

²¹Knudson, A. G., Jr., Diferrante, N. and Curtis, J. E. Effect of leukocyte transfusion in a child with type II mucopolysaccharidosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68: 1738, 1971.

²²Booth, L. W., and Nadler, H. C. Plasma infusions in a infant with Hurler's syndrome. *J. Pediatrics* 82: 273, 1973.