

Linfangiectasia intestinal en un paciente afectado de síndrome de Sanfilippo B

Intestinal lymphangiectasia in a patient with Sanfilippo B syndrome

Lic. Sara M. Barbed Ferrández^a, Dra. Ruth García Romero^b, Lic. Raquel Pérez Delgado^c,
Lic. Inés Romagosa Sánchez-Monge^d, Dr. Ignacio Ros Arnal^b y Dra. Nerea Torrecilla Idoipe^e

RESUMEN

La mucopolisacaridosis tipo IIIB es una enfermedad de depósito lisosomal causada por la deficiencia de la enzima N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa, implicada en el catabolismo del heparán sulfato, que produce su acúmulo en diversos tejidos. Se presenta a un paciente de 8 años, afectado de mucopolisacaridosis tipo III B, con historia de diarrea crónica y hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con linfangiectasia intestinal. Tras tratamiento dietético con restricción de ácidos grasos de cadena larga y rica en triglicéridos de cadena media, presentó mejoría clínica, mantenida hasta la actualidad. La patogenia de la diarrea crónica en pacientes con mucopolisacaridosis tipo III B es aún desconocida. Debe investigarse la presencia de linfangiectasia intestinal en estos pacientes e iniciar, en caso de confirmarse, un tratamiento dietético adecuado para mejorar así su calidad de vida.

Palabras clave: mucopolisacaridosis III B, N-acetil-alfa-D-glucosaminidasa, diarrea, linfangiectasia, pediatría.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type IIIB is a lysosomal storage disease caused by a deficiency of the N-acetyl-alpha-D-glucosaminidase enzyme involved in the catabolism of heparan sulfate, causing its accumulation in various tissues. We present an 8-year-old patient with mucopolysaccharidosis type IIIB, with a history of chronic diarrhea and endoscopic and histological findings compatible with intestinal lymphangiectasia. After a dietary treatment with a low-fat diet supplemented with medium-chain triglyceride, our patient presents clinical improvement until today. The pathogenesis of chronic diarrhea in patients with mucopolysaccharidosis type IIIB is still unknown. The

presence of intestinal lymphangiectasia in these patients should be investigated, and appropriate dietary treatment should be initiated, if confirmed, to improve their quality of life.

Key words: mucopolysaccharidosis IIIB, alpha-N-acetylglucosaminidase, diarrhea, lymphangiectasia, pediatrics.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e138>

Cómo citar: Barbed Ferrández SM, García Romero R, Pérez Delgado R, Romagosa Sánchez-Monge I, et al. Linfangiectasia intestinal en un paciente afectado de síndrome de Sanfilippo B. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(2):e138-e141.

INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo III o síndrome de Sanfilippo es una enfermedad de depósito lisosomal, causada por el déficit de una de las cuatro enzimas encargadas del catabolismo de un glucosaminoglicano, el heparán sulfato.¹ Como resultado, se produce su acumulación en diversos tejidos, con una clínica extremadamente variable.² Se clasifica en cuatro tipos (A, B, C y D), en función del déficit enzimático. El patrón de herencia es autosómico recesivo, con más de 300 mutaciones descritas.³ La prevalencia estimada es de 0,3-4,1 : 100 000 recién nacidos, dependiendo del subtipo.¹

Es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por una degeneración progresiva del sistema nervioso central (SNC), con discapacidad intelectual grave, regresión del neurodesarrollo y otras alteraciones neurológicas, que incluyen trastornos del espectro autista, de conducta y trastornos del sueño.⁴ Tanto el fenotipo como las manifestaciones músculo-esqueléticas son más sutiles que en otras mucopolisacaridosis,⁵ motivo por el cual el diagnóstico podría retrasarse. Junto con la clínica neurológica, se suceden otras manifestaciones cuya patogénesis no es bien conocida hasta la fecha, como ocurre con las gastrointestinales.

Se presenta el caso de un varón, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo III B (MPS III B), derivado a consulta de Gastroenterología Infantil por diarrea crónica de varios años de evolución.

- Centro de Salud Ejea de los Caballeros. Zaragoza, España.
- Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, España.
- Unidad de Neurometabolismo Pediátrico, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, España.
- Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet. Zaragoza, España.
- Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Lic. Sara M. Barbed Ferrández: sarabarbed@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 27-4-2020

Aceptado: 7-10-2020

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 8 años. Embarazo gemelar por fecundación *in vitro*, sin incidencias. Nació tras una cesárea urgente a la 32⁺⁴ semanas de gestación, por el riesgo de pérdida de bienestar fetal de su gemelo. Nació vital, sin requerir reanimación, con antropometría adecuada para su edad y exploración física normal, salvo un fenotipo peculiar. Se hospitalizó el primer día de vida por enfermedad de membrana hialina. Presentó una evolución adecuada y obtuvo el alta hospitalaria a los 2 meses de vida.

Durante los primeros 2 años, se le diagnosticó alergia a la proteína de la leche de vaca no mediada por inmunoglobulina E (IgE). Además, presentó otitis repetidas, sordera neurosensorial bilateral y una insuficiencia mitral sin repercusión cardiovascular. Neurológicamente, se observó retraso del desarrollo psicomotor, con tendencia a la irritabilidad, y se mostró menos sociable que su hermano gemelo.

Los rasgos evolucionaron hacia un fenotipo tosco (boca grande, raíz nasal ancha, cejas pobladas y cifosis dorsal). Se sospechó la presencia de una enfermedad de depósito lisosomal, por lo que se realizó un estudio metabólico orientado, con los siguientes resultados: excreción aumentada de glucosaminoglicano en orina (272,5 mg/dl; valor normal para su edad: $37,4 \pm 14,6$ mg/dl), test cualitativo de Berry positivo, test cuantitativo de 1,9 azul de dimetilmileno por espectrofotometría positivo (48,69 mg/mmol/creatinina; valor normal: 0,27-9,35). El estudio enzimático de tipificación en sangre seca mostró una deficiencia de la enzima

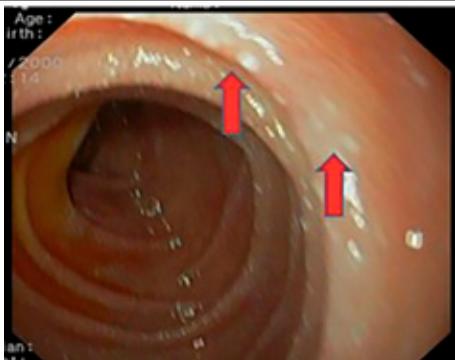
N-acetil-alfa-glucosaminidasa, compatible con MPS III B (0,0 nmol/h/spot) y se confirmó el diagnóstico mediante genética molecular, detectando una delección (c.351delG) en el exón 1 del gen *NAGLU* en homocigosis.

A los 6 años, los padres mostraron su preocupación por el ritmo deposicional del paciente y refirieron 5-6 deposiciones diarias, tipo 6, en la escala Bristol. Inicialmente, se implementó una dieta de exclusión de la proteína de la leche de vaca, ya que la familia lo relacionaba con la toma de lácteos, y se observó una discreta mejoría.

Dada la persistencia de la diarrea y ante la sospecha de posible sobrecrecimiento bacteriano, se realizó una prueba terapéutica con tandas de metronidazol, sin observarse resolución. Se realizó un análisis de sangre que incluyó el despistaje de enfermedad celíaca, estudio microbiológico en heces (virus, parásitos, bacterias y *Clostridium difficile*), test de hidrógeno espirado con lactosa y ecografía abdominal, sin hallazgos patológicos, salvo un déficit puntual de vitamina D, que se resolvió con suplemento.

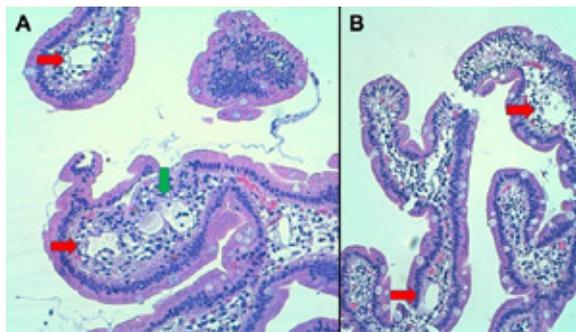
Ante la persistencia de la clínica, se realizó una endoscopia digestiva alta, que mostró, en la segunda porción duodenal, una mucosa con agregados blanquecinos milimétricos distribuidos por toda la superficie (Figura 1). A nivel histológico, se visualizaron vellosidades intestinales con estructuras vasculares dilatadas, luces vacías o con material proteináceo y escasos linfocitos, con un endotelio fino y con células monótonas y poco prominentes (Figura 2).

FIGURA 1. Imagen endoscópica procedente de la segunda porción duodenal del paciente



Se observa una mucosa con agregados blanquecinos de escasos milímetros, distribuidos a lo largo de toda la superficie duodenal.

FIGURA 2. Imagen de microscopía óptica de la biopsia de intestino delgado del paciente



Vellosidades del intestino delgado con estructuras vasculares dilatadas y luces vacías (flechas rojas) o con pocos linfocitos o material proteináceo en su interior (flechas verdes), que se encuentran revestidas por un endotelio fino y con células monótonas y poco prominentes. No se observa ninguna otra particularidad en el epitelio.

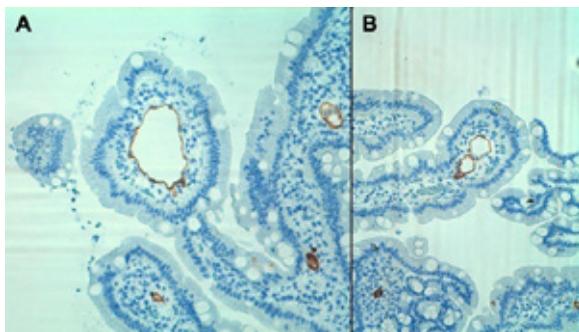
Se realizó la técnica inmunohistoquímica específica para el endotelio linfático, que marcó el revestimiento de los espacios vasculares (Figura 3). Los hallazgos endoscópicos e histológicos eran compatibles con el diagnóstico de linfangiectasia intestinal (LI).

Tras el diagnóstico endoscópico, se decidió iniciar una prueba terapéutica con dieta baja en grasas saturadas y rica en triglicéridos de cadena media (*medium-chain triglyceride*; *MCT*, por sus siglas en inglés), con aporte diario de un complemento nutricional de bajo contenido lipídico, a base de proteína de suero de leche de vaca suplida con aminoácidos esenciales, hidratos de carbono, lípidos (el 90 % de *MCT*), vitaminas, minerales y oligoelementos. Con esta dieta, el paciente mostró la resolución de la diarrea de forma progresiva, presentó deposiciones normales hasta la fecha y controles analíticos seriados dentro de la normalidad, y la familia manifestó, en la consulta, una menor alteración en las actividades básicas de la vida diaria del núcleo familiar.

DISCUSIÓN

La MPS III B (OMIM # 252920) es causada por una mutación del gen *NAGLU*, que codifica la enzima N-acetil-alfa-d-glucosaminidasa, localizada en el cromosoma 17q21.2.¹⁻³ Se trata de un subtipo heterogéneo, con una amplia variabilidad clínica, incluso dentro de una misma familia. En el caso de nuestro paciente, por tener un gemelo sano, las manifestaciones fueron detectadas tempranamente, al comparar su desarrollo psicomotor con el de su hermano.

FIGURA 3. Examen histológico mediante la técnica inmunohistoquímica de la biopsia de intestino delgado del paciente



Técnica inmunohistoquímica D2-40 (podoplanina) que detecta de forma específica endotelios linfáticos y se ve como marca (en color marrón) el revestimiento de los espacios vasculares.

El carácter neurodegenerativo progresivo de este trastorno produce un enorme impacto psicológico en las familias de los pacientes.¹ Además, aunque las manifestaciones somáticas no son tan importantes como en otros tipos de mucopolisacaridosis, tienen un impacto relevante tanto para el paciente como para su familia y añaden una carga negativa importante durante el desarrollo de la enfermedad, como puede ocurrir con las manifestaciones gastrointestinales.⁶

La aparición de diarrea recurrente o crónica ha sido descrita en pacientes afectados de MPS II y III, que alcanzó, en España, al 50 % de los pacientes con diagnóstico de MPS III A, B y C.³ Sin embargo, su patogenia no es del todo conocida. Se cree que se debe al depósito de glucosaminoglicanos en las neuronas del plexo mientérico, lo que ocasiona una motilidad anormal.^{7,8} El depósito de glucosaminoglicanos en estas células ha sido observado en biopsias intestinales de pacientes; sin embargo, la motilidad no ha sido estudiada.^{7,9}

Un estudio de serie de casos de pacientes con MPS III detectó la aparición de diarrea en 36/62 pacientes. Sin embargo, solo fueron estudiados por la gravedad de la diarrea 3 de ellos, en los que no se especificaron los estudios realizados, salvo la prueba del sudor y biopsia yeyunal, sin observar su causa en ninguno.⁹

En el caso de nuestro paciente, los padres manifestaron su preocupación acerca de este aspecto a los 6 años, motivo por el cual, tras evaluar y tratar las causas más frecuentes de diarrea crónica, ante la sospecha de una LI, fue derivado a la Unidad de Gastroenterología. Los hallazgos endoscópicos obtenidos tras el estudio resultaban desconcertantes, ya que tanto a nivel macroscópico como histológicamente, eran compatibles con el diagnóstico de LI. Sin embargo, no presentaba los signos típicos de una enteropatía perdedora de proteínas, pues no se detectaban las alteraciones analíticas características de dicha entidad (linfopenia, hipoalbuminemia, hipogammaglobulinemia) ni clínicas (ascitis, edemas, retraso de crecimiento), manifestaciones habituales fruto de un bloqueo de los vasos linfáticos, con la consecuente pérdida de linfa en el tracto gastrointestinal.^{10,11}

En la revisión bibliográfica realizada, solo se ha encontrado un caso publicado hasta la fecha en un paciente afectado de MPS III B, con hallazgos intestinales similares a los de nuestro paciente, tanto endoscópicos como histológicos.⁶ Dicho paciente tampoco presentaba

las manifestaciones clínicas ni bioquímicas habituales de la LI. Los autores del caso referido sugirieron como explicación la posibilidad de que la LI se detectara de forma tan incipiente que todavía no se hubiesen producido estas manifestaciones referidas. Sin embargo, tanto en su caso como en el que se describe en este trabajo, la diarrea persistía desde hacía varios años cuando se realizó el diagnóstico de LI como causa posible, tiempo que se considera suficiente como para producir los signos típicos de una enteropatía perdedora de proteínas, por lo que se rechaza dicha hipótesis. El hecho de estos dos casos descritos sugiere una posible asociación entre LI y MPS III B, ya que las incidencias de ambas son bajas, y la fisiopatología de la LI es desconocida.

El carácter prolongado de la diarrea de nuestro paciente, junto con los hallazgos endoscópicos y la similitud con el caso encontrado en la literatura, nos llevó a realizar una prueba terapéutica con restricción de ácidos grasos de cadena larga y suplemento con MCT. Obtuvo una respuesta clínica completa que se mantiene en la actualidad.

Se enfatiza la importancia de estudiar los cuadros de diarrea crónica en pacientes afectados de mucopolisacaridosis y evaluar la realización precoz de endoscopía y, en caso de encontrar hallazgos similares a los descritos, iniciar una dieta controlada en grasas, con suplemento de ácidos grasos de cadena media. No obstante, son necesarios más estudios para caracterizar el papel verdadero de los glucosaminoglicanos en la función intestinal de estos pacientes. ■

REFERENCIAS

1. Andrade F, Aldámiz-Echevarría L, Llarena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: Overall review. *Pediatr Int*. 2015; 57(3):331-8.
2. Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis Type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019. [Acceso: 3 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546574/>.
3. Delgadillo V, O'Callaghan MM, Gort L, Coll MJ, et al. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:189.
4. Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: Clinical features and diagnosis. In E. TePas (ed.), *Upto Date Inc*. 2019. [Acceso: 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-clinical-features-and-diagnosis>.
5. Nijmeijer SCM, Ingeborg van den Born L, Kievit AJA, Stepien KM, et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a nonneuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2019; 14(1):249.
6. Sibilio M, Miele E, Ungaro C, Astarita L, et al. Chronic Diarrhea in Mucopolysaccharidosis IIIB. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(4):477-80.
7. Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: complications. In: E. TePas (ed.), *Upto Date. Inc*. 2019. [Acceso: 2 de noviembre de 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-complications?search=Jones%20S,%20Wynn%20R.%20Mucopolysaccharidoses:%20complications.&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1.
8. Elsner B. Ultrastructure of the rectal wall in Hunter's syndrome. *Gastroenterology*. 1970; 58(6):856-62.
9. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child*. 1993; 69(3):403-6.
10. Valdovinos-Oregón D, Ramírez-Mayans J, Cervantes-Bustamante R, Toro-Monjaraz E, et al. Linfangiectasia intestinal primaria: 20 años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Gastroenterol Méx*. 2014; 79(1):7-12.
11. Alshiko MJ, Talas JM, Noureldine SI, Zazou S, et al. Intestinal Lymphangiectasia: Insights on Management and Literature Review. *Am J Case Rep*. 2016; 17: 512-22.