

Mucopolysaccharidose de type III

Auteurs: Docteurs Roseline Froissart¹ et Irène Maire

Date de création : avril 1999

Mises à jour : février 2002

juillet 2003

février 2005

Editeur scientifique : Professeur Jean-Marie Saudubray

¹Service de biochimie pédiatrique, Hôpital Debrousse, 29 Rue Soeur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 5, France. roseline.froissart@chu-lyon.fr

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Critères diagnostiques et définition](#)

[Fréquence](#)

[Description clinique](#)

[Mode de prise en charge incluant les traitements](#)

[Etiologie](#)

[Méthodes de diagnostic biologique](#)

[Conseil génétique](#)

[Diagnostic prénatal](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

La mucopolysaccharidose de type III (MPS III) ou maladie de Sanfilippo est une maladie de surcharge lysosomale, du groupe des mucopolysaccharidoses. Le déficit de quatre enzymes, nécessaires à la dégradation de l'héparane sulfate (HS), est responsable des différents sous-types de MPS III : héparane sulfamidase pour la MPS IIIA, alpha-N-acétylglucosaminidase pour la MPS IIIB, acétyl-CoA : alpha-glucosaminide-N-acétyltransférase pour la MPS IIIC, et N-acétylglucosamine-6-sulfatase pour la MPS IIID. Les gènes de ces 4 enzymes ont été localisés, clonés (MPS IIIA en 17q25 ; MPS IIIB en 17q21 ; MPS IIIC dans la région péricentromérique du chromosome 8 et MPS IIID en 12q14) et des mutations identifiées, améliorant l'identification des hétérozygotes dans les familles. Le gène de la MPS IIIC n'est pas connu (2 chromosomes candidats : 14 et 21). La transmission de chacune se fait sur le mode récessif autosomique et l'incidence est difficile à estimer (maladie sous-diagnostiquée), de l'ordre de 1/86.000 (Hollande) à 1/120.000 naissances (Australie) dans le type IIIA, beaucoup plus faible pour les types IIID et IIIC (inférieure à 1/1.000.000). Les premiers symptômes apparaissent entre 2 et 6 ans : dégradation intellectuelle et troubles du comportement (hyperkinésie, agressivité) avec des signes dysmorphiques très modérés. Quelques cas d'une forme atténuée ont été reportés. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'excrétion urinaire accrue de HS et du déficit enzymatique (leucocytes, fibroblastes, trophoblaste ou amniocytes). Il existe seulement des traitements symptomatiques. L'allogreffe de moelle osseuse est déconseillée car elle ne ralentit pas la détérioration mentale, même chez les patients greffés à la période présymptomatique. Des essais d'enzymothérapie substitutive et de thérapie génique sont en cours d'étude dans le modèle animal.

Mots-clés

Maladie de Sanfilippo, Mucopolysaccharidose de type III, Lysosome, Héparane sulfate

Nom de la maladie et ses synonymes

Mucopolysaccharidoses de type IIIA, IIIB, IIIC, IIID, ou Maladie de Sanfilippo

Critères diagnostiques et définition

La maladie de Sanfilippo ou mucopolysaccharidose (MPS) de type III est une maladie de surcharge lysosomale caractérisée par un défaut de dégradation de l'héparane sulfate entraînant son accumulation dans les tissus et son excrétion urinaire accrue. Le déficit de l'une des 4 enzymes lysosomales suivantes peut être responsable de ce défaut de catabolisme:

- le déficit en héparane sulfamidase (ou héparane-N-sulfatase) ([EC 3.10.1.1](#)): MPS IIIA ([MIM #252900](#))
- le déficit en alpha-N-acétylglucosaminidase ([EC 3.2.1.50](#)): MPS IIIB ([MIM #252920](#))
- le déficit en acétylCoA:alpha-glucosaminide N-acétyltransférase ([EC 2.3.1.78](#)): MPS IIIC ([MIM #252930](#))
- le déficit en N-acétylglucosamine-6-sulfatase ([EC 3.1.6.14](#)): MPS IIID ([MIM #252940](#))
- La transmission est récessive autosomique pour les 4 sous-types.

Fréquence

Les études sont toutes rétrospectives et la maladie n'est sans doute pas toujours diagnostiquée. Les chiffres les plus récents varient d'une prévalence de 1/53.000 naissances vivantes en Hollande (Poorthuis *et al* 1999), à 1/70.000 en Australie (Meikle *et al* 1999) et 1/280.000 en Irlande du Nord (Nelson *et al* 1997).

Les pourcentages des différents sous-types varient selon les pays avec une fréquence particulièrement élevée du sous-type A en Angleterre (Whiteman et Young 1977) et en Hollande (1/86.000) (Poorthuis *et al* 1999), et du sous-type B en Grèce (Michelakakis *et al* 1995) et au Portugal. Dans notre série de 131 familles, nous avons retrouvé 61% de type A, 17% de type B, 17% de type C et 5% de type D, ce qui est proche de la répartition rapportée dans l'étude hollandaise.

Description clinique (Neufeld et Muenzer 2001)

La MPS III est caractérisée par une dégradation intellectuelle sévère débutant par des troubles du comportement et contrastant avec une atteinte somatique modérée.

La maladie débute le plus souvent entre 2 et 6 ans ; on note d'abord un retard de développement et des troubles du comportement. Le retard de développement

porte sur le langage (Ozand *et al* 1994): les troubles de la parole avec une articulation défectueuse et un vocabulaire pauvre sont très fréquents et certains enfants dans les formes les plus sévères n'apprennent jamais à parler. Les troubles du comportement incluent classiquement un défaut d'attention, une hyperactivité, une agressivité. La régression intellectuelle est rapide et sévère. L'atteinte somatique est au contraire modérée avec au début une macrocéphalie et une avance statur pondérale ; la dysmorphie faciale est modérée ou absente ; les cheveux sont parfois épais et drus ; l'atteinte squelettique est discrète et relativement tardive (L1 en rostre) ; une hépatosplénomégalie modérée est souvent présente chez les jeunes enfants mais disparaît ensuite le plus souvent ; une surdité profonde est classique même dans les formes modérées.

A partir de 10 ans, les enfants sont généralement plus calmes, développent des troubles orthopédiques (chaise roulante), des troubles de l'alimentation et du transit, des troubles du sommeil (insomnies), des convulsions, et les surinfections respiratoires sont fréquentes. Dans la phase finale, les malades grabataires perdent tout contact avec leur entourage et développent une démence profonde. Le décès survient habituellement vers 20 ans, souvent au décours d'une infection respiratoire, mais des cas avec survie prolongée ont été rapportés.

Il existe en effet une grande variabilité intertype, intratype (Perkins *et al* 2001), voire parfois intrafamiliale (Di Natale *et al* 1991, Mc Dowell *et al* 1993): le type A est considéré comme le plus sévère, mais des formes modérées ont cependant été décrites (Lindor *et al* 1994); les types B et D sont très hétérogènes; le type C est généralement intermédiaire.

Mode de prise en charge incluant les traitements**Traitement symptomatique**

Le traitement des troubles du comportement et des troubles du sommeil est difficile et il existe d'importantes variations individuelles de réponse aux différents médicaments (Cleary et Wraith 1993). Au cours de l'évolution, les traitements de la tétraplégie spastique, des déformations orthopédiques, des troubles digestifs et respiratoires, des convulsions et de la dénutrition sont indispensables pour essayer d'améliorer la qualité de vie du malade et de sa famille. Dans quelques cas, une dérivation du liquide céphalo-rachidien a permis d'améliorer des troubles du comportement réfractaires au traitement pharmacologique (Robertson *et al* 1998).

Traitement spécifique

La greffe de moelle n'a jamais donné de résultats convaincants (Vellodi *et al* 1992, Sivakumur et Wraith 1999). La greffe chez des malades totalement asymptomatiques (fratrie de malades) ne fait que retarder un peu l'évolution défavorable. Il a été suggéré que l'absence d'effet bénéfique serait due à l'incapacité des monocytes-macrophages du donneur à transférer l'enzyme aux cellules déficitaires.

Des essais de production d'enzyme recombinante à visée thérapeutique ont été réalisés pour le type A (Bielicki *et al* 1998, Perkins *et al* 1999) et pour le type B (Yogalingam *et al* 2000, Zhao et Neufeld 2000), mais la barrière hémato-méningée reste un problème pour ce type d'approche. La thérapie génique devrait bénéficier dans le futur des travaux sur d'autres maladies à atteinte neurologique

Etiologie

La MPS III est due à un défaut de dégradation de l'héparane sulfate, par suite du déficit d'une des enzymes impliquées dans son catabolisme. L'héparane sulfate, partiellement dégradé, s'accumule dans les lysosomes, et est excrété en quantité importante dans les urines.

Le système nerveux central est plus sévèrement atteint en raison du rôle capital de l'héparane sulfate dans son développement et dans les processus de régulation cellulaire (Turnbull *et al* 2001), ainsi que dans l'accumulation secondaire de divers glycosphingolipides dans le système nerveux central (Jones *et al* 1997, Liour *et al* 2001).

Méthodes de diagnostic biologique

La mise en évidence de cellules de surcharge (cellules de Gasser...) dans le sang ou la moelle peut constituer un élément d'orientation.

L'étude de l'excrétion urinaire des mucopolysaccharides permet de montrer une excrétion anormale d'héparane sulfate. Les spots tests colorés ou les tests quantitatifs sont insuffisants (faux négatifs) et une étude qualitative des fractions excrétées doit toujours compléter l'étude quantitative.

La mise en évidence de l'un des 4 déficits enzymatiques dans les leucocytes (ou les fibroblastes) est indispensable pour confirmer le diagnostic et préciser le sous-type. Enfin dans le cas d'un déficit d'une sulfatase (type IIIA ou IIID), une autre sulfatase doit être mesurée pour éliminer un déficit multiple en sulfatases (ou maladie d'Austin).

Les gènes de trois de ces enzymes sont connus et localisés :

- Le gène de l'héparane sulfamidase (MPS IIIA) a été localisé en 17q25.3 (Scott *et al* 1995). Il couvre environ 11 kb et comprend 8 exons. Plus de 60 mutations différentes ont déjà été décrites (Yogalingam *et al* 2001). Quelques mutations sont prédominantes et fonction de l'origine géographique: mutation R245H (58% des allèles en Hollande, 41% en Australie, 35% en Allemagne), mutation 1091delC (46% des allèles en Espagne), mutation S66W (29% des allèles en Italie), mutation R74C (56% en Pologne), mutation R456H (43% en Australie, 32% en Espagne).

L'immunoquantification de l'héparane sulfamidase couplée à la mesure de l'activité de l'enzyme mutante vis à vis d'un substrat spécifique permet dans une certaine mesure de prédire la sévérité clinique chez les patients atteints de MPS IIIA (Perkins *et al* 2001).

- Le gène de l'alpha-N-acétyl-glucosaminidase (MPS IIIB) a été localisé en 17q21.1 (Weber *et al* 1996). Il a une taille d'environ 8,5 kb et contient 6 exons. Environ 90 mutations différentes ont été identifiées à ce jour, et la plupart sont des mutations privées (Yogalingam *et al* 2001).

- Le gène humain de la N-acétylglucosamine-6-sulfatase (MPS IIID) a été localisé en 12q14 et l'ADNc cloné (Robertson *et al* 1992).

Le gène de l'acétylCoA:alpha-glucosaminide N-acétyl transférase (MPS IIIC) a été localisé dans la région péricentromérique du chromosome 8. (Ausseil J *et al*, 2004)

Des modèles animaux naturels existent pour le type A: chien (Fischer *et al* 1998), souris (Bhaumik *et al* 1999); le type B: oiseau (Giger *et al* 1997) et le type D: chèvre (Jones *et al* 1998). Un modèle murin de MPS IIIB a également été créé (Li *et al* 1999). Ces modèles animaux rendent possible l'évaluation de nouvelles thérapies, et une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette maladie.

Conseil génétique

Le diagnostic précis du sous-type est essentiel avant tout conseil génétique (2 hétérozygotes pour des sous-types différents n'ayant bien sûr aucun risque d'avoir un enfant atteint). La détection des hétérozygotes dans les familles à risque est peu fiable par l'étude de l'activité enzymatique (surtout dans le type A), mais elle peut être facilement réalisée par l'étude mutationnelle dans les types A et B.

Diagnostic prénatal

Le diagnostic prénatal est la seule possibilité offerte aux familles à risque en l'absence de tout traitement efficace. Il repose sur l'étude de

l'activité enzymatique en cause dans le sous-type diagnostiqué, dans des villosités choriales étudiées en direct ou des cellules amniotiques cultivées. Il peut être également réalisé avec fiabilité par l'étude mutationnelle lorsque les deux mutations ont été identifiées chez le cas index.

Questions non résolues et commentaires

A ce jour, le problème majeur à résoudre est celui d'un traitement efficace. D'autre part, il reste à identifier le gène de l'acétylCoA:alpha-glucosaminide N-acétyl transférase (sous-type C). Enfin, une enzyme indispensable au catabolisme de l'héparane sulfate, la glucuronate-2-sulfatase, a été purifiée mais son déficit n'a jamais été mis en évidence dans une maladie de Sanfilippo (Freeman et Hopwood 1991).

Références

Ausseil J, Loredó-Osti JC, Verner A, Darmond-Zwaig C, Maire I, Poorthuis B, van Diggelen OP, Hudson TJ, Fujiwara TM, Morgan K, Pshezhetsky AV. Localisation of a gene for mucopolysaccharidosis IIIC to the pericentromeric region of chromosome 8. *J Med Genet.* 2004 Dec;41(12):941-5.

Bhaumik M., Muller V., Rozaklis T. *et al* (1999). A mouse model for mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome). *Glycobiol.* 9: 1389-1396.

Bielicki J., Hopwood J.J., Melville E.L., Anson D.S. (1998). Recombinant human sulphamidase: expression, amplification, purification and characterization. *Biochem. J.* 329: 145-150.

Cleary M.A., Wraith J.E. (1993). Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch. Dis. Child.* 69, 403-406.

Di Natale P. (1991). Sanfilippo B disease: a re-examination of a sibship after 12 years. *J. Inher. Metab. Dis.* 14:23.

Fischer A., Carmichael K.P., Munnell J.F. *et al* (1998). Sulfamidase deficiency in a family of dachshunds: a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediat. Res.* 44: 74-82.

Freeman C., Hopwood J.J. (1991). Glucuronate-2-sulfatase activity in cultured human skin fibroblast homogenates. *Biochem. J.* 279: 399-405.

Giger U., Shivaprasad H., Wang P. *et al* (1997). Mucopolysaccharidosis type IIIB (Sanfilippo B syndrome) in emus. *Vet. Pathol.* 14: 473.

Jones M.Z., Alroy J., Rutledge J.C., *et al.* (1997). Human mucopolysaccharidosis IIID: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 56(10): 1158-1167.

Jones M.Z., Alroy J., Boyer P.J. *et al* (1998). Canine mucopolysaccharidosis-IIID: clinical, biochemical, morphological and immunohistochemical characteristics. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 57(2): 148-157.

Li H.H., Yu W.H., Rozengurt N. *et al* (1999). Mouse model of Sanfilippo syndrome type B produced by targeted disruption of the gene encoding alpha-N-acetylglucosaminidase. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 96:14505-14510.

Lindor N.M., Hoffman A., O'Brien J.F. *et al.* (1994). Sanfilippo syndrome type A in two adults sibs. *Am. J. Hum. Genet.* 53, 241-244

Liour S.S., Jones M.Z., Suzuki M., Bieberich E., Yu R.K. (2001). Metabolic studies of glycosphingolipid accumulation in mucopolysaccharidosis IIID. *Mol. Genet. Metab.* 72(3): 239-247.

McDowell G. A., Cowan T.M., Blitzer, M.G., Greene C.L. (1993). Intrafamilial variability in Hurler syndrome and Sanfilippo syndrome type A: implications for evaluation of new therapies. *Am. J. Med. Genet.* 47: 1092-1095.

Meikle P.J., Hopwood J.J., Clague A.E., Carey W.F. (1999). Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281(3), 249-254.

Michelakakis H., Dimitriou E., Tsagaraki S. *et al.* (1995). Lysosomal storage diseases in Greece. *Genet. Couns.* 6: 43-47.

Nelson J. (1997). Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum. Genet.* 101: 355-358.

Neufeld E.F., Muenzer J. (2001). The mucopolysaccharidoses. Dans "The metabolic bases of inherited disease". Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., éditeurs. McGraw-Hill, New-York, 8ème édition, p. 3421-3452.

Ozand P.T., Thompson J.N., Gascon G.G. (1994). Sanfilippo type D presenting with acquired language disorder but without features of mucopolysaccharidosis. *J. Chil. Neurol.* 9: 408-411.

Perkins K.J., Byers S., Yogalingam G., Weber B., Hopwood J.J. (1999). Expression and characterisation of wild type and mutant recombinant human sulfamidase. *J. Biol. Chem* 274: 37193-37199.

Perkins K.J., Muller V., Weber B., Hopwood J.J. (2001). Prediction of Sanfilippo phenotype severity from immunoquantification of heparan-N-sulfamidase in cultured fibroblasts from mucopolysaccharidosis type IIIA patients. *Mol. Genet. Metab.* 73(4): 306-312.

Poorthuis B.J.H.M., Wevers R.A., Kleijer W.J. *et al.* (1999). The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands. *Hum. Genet.* 105: 151-156.

- Robertson** D.A., Freeman C., Morris P., Hopwood J.J. (1992). A cDNA clone for human glucosamine 6-sulphatase reveals differences between arylsulfatases and non arylsulfatases. *Biochem. J.* 288, 539-544.
- Robertson** S.P., Klug G.L., Rogers J.G. (1998). Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III).
- Scott** H. S., Blanch L., Guo X.-H. *et al* (1995). Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome. *Nature Genet.* 11: 465-467.
- Sivakumur** P., Wraith J.E. (1999). Bone marrow transplantation in mucopolysaccharidosis type IIIA: a comparison of an early treated patient with his untreated sibling. *J. Inherit. Metab. Dis.* 22: 849-850.
- Turnbull** J., Powell A., Guimond S. (2001). Heparan sulfate: decoding a dynamic multifunctional cell regulator. *Trends Cell Biol.* 11(2): 75-82.
- Vellodi** A., Young E., New M. *et al* (1992). Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B. *J. Inher. Metab. Dis.* 15, 911-918.
- Weber** B., Blanch L., Clements P.R., Scott H.S., Hopwood J.J. (1996). Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syndrome (mucopolysaccharidosis IIIB). *Hum. Mol. Genet.* 5: 771-777.
- Whiteman** P., Young E. (1997). The laboratory diagnosis of Sanfilippo disease. *Clin. Chim. Acta* 76: 139-147.
- Yogalingam** G., Weber B., Meehan J., Rogers J., Hopwood J.J. (2000). Mucopolysaccharidosis type IIIB: characterisation and expression of wild-type and mutant recombinant β -N-acetylglucosaminidase and relationship with Sanfilippo phenotype in an attenuated patient. *Biochim. Biophys. Acta* 1502: 415-425.
- Yogalingam** G., Hopwood J.J. (2001). Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 18:264-281.
- Zaremba** J., Kleijer W.J., Huijmans J.G.M. *et al* (1992). Chromosomes 14 and 21 as possible candidates for mapping the gene for Sanfilippo disease type IIIC. *J. Med. Genet.* 29: 514.
- Zhao** K.W., Neufeld E.F. (2000). Purification and characterisation of recombinant β -N-acetylglucosaminidase secreted by Chinese hamster ovary cells. *Protein Express. Purif.* 19: 202-211.