


# Síndrome de Sanfilippo: Diretrizes de Consenso de Cuidados Clínicos

Nicole Muschol<sup>1</sup>, Roberto Giugliani<sup>2</sup>, Simon A. Jones<sup>3</sup>, Joseph Muenzer<sup>4</sup>, Nicholas J. C. Smith<sup>5</sup>, Chester B. Whitley<sup>6</sup>, Megan Donnell<sup>7</sup>, Elise Drake<sup>8</sup>, Kristina Elvidge<sup>7</sup>, Lisa Melton<sup>7</sup> and Cara O'Neill<sup>8\*</sup>  on behalf of MPS III Guideline Development Group

O presente artigo é resultado de uma tradução integral de “*Sanfilippo Syndrome: consensus guidelines for clinical care*”, publicado pelos autores acima referidos, que pode ser consultado em: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6>. Esta tradução foi integralmente aprovada pelo Conselho Científico da [ASFP-Associação Sanfilippo Portugal](#) e revista no que respeita ao conteúdo científico (Sandra Alves, M. Francisca Coutinho, Lúcia Lacerda) e ao conteúdo clínico (Mónica Pinto, José Pedro Vieira).

## Resumo

A síndrome de Sanfilippo agrupa um conjunto de doenças lisossomais de sobrecarga, todas elas neurodegenerativas, raras, complexas e progressivas, que se caracterizam por demência infantil. A gestão clínica de doentes com declínio neurológico progressivo e envolvimento multissistémico requer uma equipa multidisciplinar com experiência na gestão de doenças neurodegenerativas. As diretrizes para as melhores práticas na gestão clínica de doentes com estes tipos de doenças raras são fundamentais para assegurar um diagnóstico rápido e o início atempado de cuidados apropriados. No entanto, não existem publicadas diretrizes padrão de cuidados clínicos globais para doentes com síndrome de Sanfilippo. Para abordar esta questão, foi realizada uma revisão bibliográfica para avaliar o estado atual do conhecimento científico nesta área e para identificar as lacunas existentes. Os resultados foram revistos pelo comité diretivo internacional, que é composto por peritos clínicos com vasta experiência na gestão de doentes com síndrome de Sanfilippo. O objetivo era criar um conjunto consensual de diretrizes clínicas básicas que estivessem acessíveis e fossem transmitidas pelos clínicos a nível global, bem como fornecer um recurso prático, para as famílias partilharem com a sua equipa de cuidados local, que pode não ter experiência com esta doença rara. Esta revisão converte 178 orientações num documento de fácil compreensão que fornece recomendações baseadas em evidência científica, propostas por especialistas sobre como abordar os desafios comuns de gestão e a calendarização apropriada dos procedimentos de monitorização no tratamento destes doentes.

**Palavras-chave:** Mucopolissacaridose tipo III, síndrome de Sanfilippo, Diagnóstico, Gestão, Recomendações

## Antecedentes

A síndrome de Sanfilippo (mucopolissacaridose tipo III [MPS III]) é um grupo de doenças lisossomais de sobrecarga hereditárias, com afetação progressiva do sistema nervoso central (SNC) e doença sistémica na infância, seguida de uma deterioração neurocognitiva progressiva e perda de capacidades funcionais, culminando em morte prematura [1]. Existem quatro subtipos de síndrome de Sanfilippo de transmissão autossómica recessiva de (tipos A, B, C e D). Cada subtipo é causado pela deficiência de uma enzima diferente que degrada um glicosaminoglicano (GAG) ubíquo, o sulfato heparano (Quadro 1), o que leva à acumulação de substratos e disfunção celular [2].

A prevalência combinada estimada da síndrome de Sanfilippo (tipos A, B, C e D) situa-se entre 1:50.000 e 1:250.000, dependendo da população estudada [3]. A síndrome de Sanfilippo tipo A é o subtipo mais comum a nível mundial; contudo, a prevalência de subtipos pode variar dependendo da região, sendo a síndrome de Sanfilippo tipo A mais prevalente no Norte da Europa e na Europa de Leste do que nos países mediterrânicos [4-6]. Em contrapartida, a síndrome de Sanfilippo tipo B é o subtipo mais prevalente na Europa do Sul [4, 7]. As síndromes de Sanfilippo tipo C e D são muito menos comuns em geral, com incidências globais de 1:1,500,000 e 1:1,000,000, respetivamente [1]. Contudo, o número total de doentes com síndrome de Sanfilippo é muito provavelmente subestimado devido a diagnósticos

atrasados ou não realizados, particularmente para os fenótipos que progridem mais lentamente.

A idade de início e a extensão e taxa de progressão da doença variam muito em doentes com os diferentes subtipos de síndrome de Sanfilippo (isto é, tipos A, B, C e D) e dentro daqueles com o mesmo subtipo (por exemplo, apenas tipo A). Os sintomas comportamentais, cognitivos e físicos de doentes com síndrome de Sanfilippo apresentam um largo espetro clínico, sendo uma doença que vai desde formas de aparecimento muito precoce e progressão rápida, com morte numa fase tardia da infância ou na adolescência, até formas de progressão mais lenta que surgem na terceira infância e com sobrevivência até à idade adulta. Em casos raros, também se pode verificar uma apresentação mais tardia da doença com início na idade adulta [2]. A história natural da síndrome, embora seja tradicionalmente dividida em três fases sintomáticas bastante alargadas, varia bastante entre indivíduos e deve ser considerada como um contínuo fenotípico. Normalmente, a doença manifesta-se em doentes de 1-4 anos de idade, apresentando-se como um ligeiro atraso no desenvolvimento global ou na fala, habitualmente após um período de desenvolvimento normal com manifestações somáticas como problemas recorrentes nos ouvidos, nariz e garganta (ORL) e/ou distúrbios intestinais [2]. As dificuldades comportamentais incluem: hiperatividade, (hiper)oralidade e/ou movimentos mastigatórios persistentes, birras temperamentais, falta de medo (do perigo),

desobediência ou falta de resposta à disciplina, e comportamento destrutivo [8-11]. As manifestações físicas em doentes com síndrome de Sanfilippo podem incluir complicações músculo-esqueléticas, respiratórias, gastrointestinais, cardiovasculares, perda de visão e audição, e problemas dentários;

estas manifestações podem exacerbar ainda mais as dificuldades neurocognitivas e comportamentais nestes doentes [2, 9, 12]. Numa fase mais avançada da síndrome de Sanfilippo, os doentes mostram um declínio no envolvimento com o seu ambiente, demência e perda progressiva da função motora.

**Tabela 1** Classificação e deficiências enzimáticas subjacentes dos subtipos da síndrome de Sanfilippo [39-42]

Subtipo de doença	Gene afetado	Enzima deficiente	Número OMIM
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	Heparano-N-sulfatase	252900
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	N-acetil- $\alpha$ -glucosaminidase	252920
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	$\alpha$ -glucosaminidase N-acetiltransferase	252930
MPS IIID	<i>GNS</i>	N-acetilglucosamina 6-sulfatase	252940

MPS mucopolissacaridose, OMIM hereditariedade mendeliana em humanos on-line

Os doentes podem desenvolver convulsões, disfagia e ficar totalmente acamados [2, 13-15]. Para doentes com formas graves da doença de Sanfilippo, a morte ocorre normalmente na sua segunda década de vida [2, 16-18]. Contudo, os doentes com fenótipos atenuados da doença têm uma esperança de vida mais variável podendo, em casos raros, sobreviver até à sua sétima década de vida [14, 19].

Os cuidados de saúde dos doentes requerem uma equipa de proximidade multidisciplinar, colaborativa e especializada com experiência na gestão da síndrome de Sanfilippo. Atualmente não está disponível qualquer terapia capaz de alterar/modificar a história natural da doença dos doentes com síndrome de Sanfilippo. Contudo, estão a ser estudadas terapias específicas para a síndrome de Sanfilippo (incluindo formas de terapia de substituição enzimática, terapia de redução do substrato, transplante de células estaminais hematopoiéticas, e terapia genética), com alguns estudos nas fases intermédia e/ou final do desenvolvimento clínico. Em vez destas terapias emergentes, a gestão centra-se em intervenções de apoio para manter a função, otimizar a capacidade, e maximizar a qualidade de vida dos doentes com síndrome de Sanfilippo e das suas famílias.

Ter as melhores diretrizes práticas para a gestão clínica de doenças raras é fundamental para assegurar um diagnóstico rápido bem como o início atempado dos cuidados apropriados. Tais diretrizes permitem aos médicos e a outros profissionais de saúde fazer recomendações baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis, para melhorar a consistência do diagnóstico e da gestão clínica em todos os centros de tratamento, e permitir que as famílias afetadas tomem decisões informadas relativamente à terapia. De momento, não há normas e orientações clínicas globais publicadas sobre os cuidados clínicos para doentes com síndrome de Sanfilippo.

Neste sentido, em meados de 2017 foi iniciada uma colaboração entre a *Cure Sanfilippo Foundation* (EUA) e a *Sanfilippo Children's Foundation* (Austrália) para investigar as melhores práticas atuais na gestão clínica de doentes com síndrome de Sanfilippo. Foi realizada uma revisão bibliográfica e uma análise de lacunas para avaliar a atual base de evidência, e os resultados foram revistos por um comité diretivo internacional composto por peritos clínicos com

grande experiência no seguimento de doentes com esta síndrome. O objetivo era criar um conjunto consensual de diretrizes clínicas básicas para os doentes com síndrome de Sanfilippo que fossem acessíveis e transmitidas pelos clínicos globalmente, bem como fornecer um recurso prático para as famílias partilharem com a sua equipa de cuidados local que poderá não ter experiência com esta doença rara. Neste artigo, reunimos as diretrizes de 178 publicações, condensadas num documento de fácil compreensão que fornece recomendações baseadas em evidências e conhecimentos clínicos consensuais sobre como abordar os desafios comuns de gestão no cuidado dos doentes com síndrome de Sanfilippo. Esta revisão é o primeiro passo para estabelecer orientações de cuidados básicos e necessitará de atualizações à medida que a síndrome de Sanfilippo se torne ainda melhor caracterizada e caso surjam novas terapias.

## Métodos

Foi utilizada uma técnica baseada em inquéritos consultivos para chegar a um consenso sobre as melhores práticas para a gestão de doentes com síndrome de Sanfilippo. Uma visão geral do processo de consenso é mostrada na Fig. 1.

Foi formado um comité de direção, constituído por peritos da Austrália (incluindo membros da *Sanfilippo Children's Foundation*), Brasil, Alemanha, Reino Unido, e EUA (incluindo membros da *Cure Sanfilippo Foundation*), cada um com uma vasta experiência na gestão de doentes com Síndrome de Sanfilippo. Uma revisão completa de literatura e análise de lacunas foi conduzida por membros do comité diretivo para consolidar a melhor informação publicada disponível sobre a gestão de doentes com Sanfilippo e para identificar lacunas na evidência. A lista de termos utilizados nessa pesquisa pode ser encontrada na informação suplementar [link no final deste documento]. As publicações revistas em pormenor incluem qualquer artigo publicado contendo informação sobre doentes com Sanfilippo (tipos A, B, C e D), incluindo artigos que referenciam mucopolissacaridoses (MPS) em geral para delinear informação específica sobre a síndrome de Sanfilippo.

Uma rede de médicos especialistas foi convidada a juntar-se a um Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes para considerar as conclusões da revisão

de literatura e redigir declarações iniciais de orientação para a sua área de especialização. Para além dos membros do comité diretivo, o Grupo do Desenvolvimento das Diretrizes incluía 29 clínicos (35 no total) com experiência na síndrome de Sanfilippo de nove países (Informação suplementar: Tabela S1). Coletivamente, os médicos especialistas representaram as seguintes áreas de enfoque: neurologia, doenças metabólicas e/ou genéticas, ortopedia, gastroenterologia, oftalmologia, cardiologia, odontologia, otorrinolaringologia (incluindo audiologia), terapias reabilitativas (terapia da fala, terapia ocupacional, terapia comportamental, e fisioterapia), pediatria do desenvolvimento, anesthesiologia, endocrinologia, e medicina integrativa (incluindo nutrição e suplementos). Um total de 185 projetos de declarações de linhas orientadoras foram desenvolvidas pelo Grupo de Desenvolvimento de Diretrizes e refinado ou expandido pelo comité diretivo. Os projetos de declarações de linhas orientadoras foram enviados a 166 clínicos dos cinco continentes com um inquérito, solicitando para avaliar o seu nível de concordância com cada declaração numa escala de 5 pontos Likert, como se segue: Concordo totalmente, Concordo, Neutro, Discordo, ou Discordo totalmente. O questionário incluía ainda a opção 'Não é a minha área de especialização' e solicitava comentários, em particular nos casos em que os clínicos tivessem discordado de uma declaração.

O consenso foi definido como  $\geq 75\%$  das respostas sendo 'Concordo totalmente' ou 'Concordo', excluindo as respostas de 'Não a minha área de especialização'. Este limiar de consenso foi determinado por uma revisão bibliográfica e aplicada à área da doença rara pelo comité diretivo. A definição de consenso mais comum para os estudos Delphi é a percentagem de acordo, sendo  $\geq 75\%$  o limiar mediano para definir consenso [20]. Nenhum participante foi compensado pelo seu envolvimento.

## Resultados

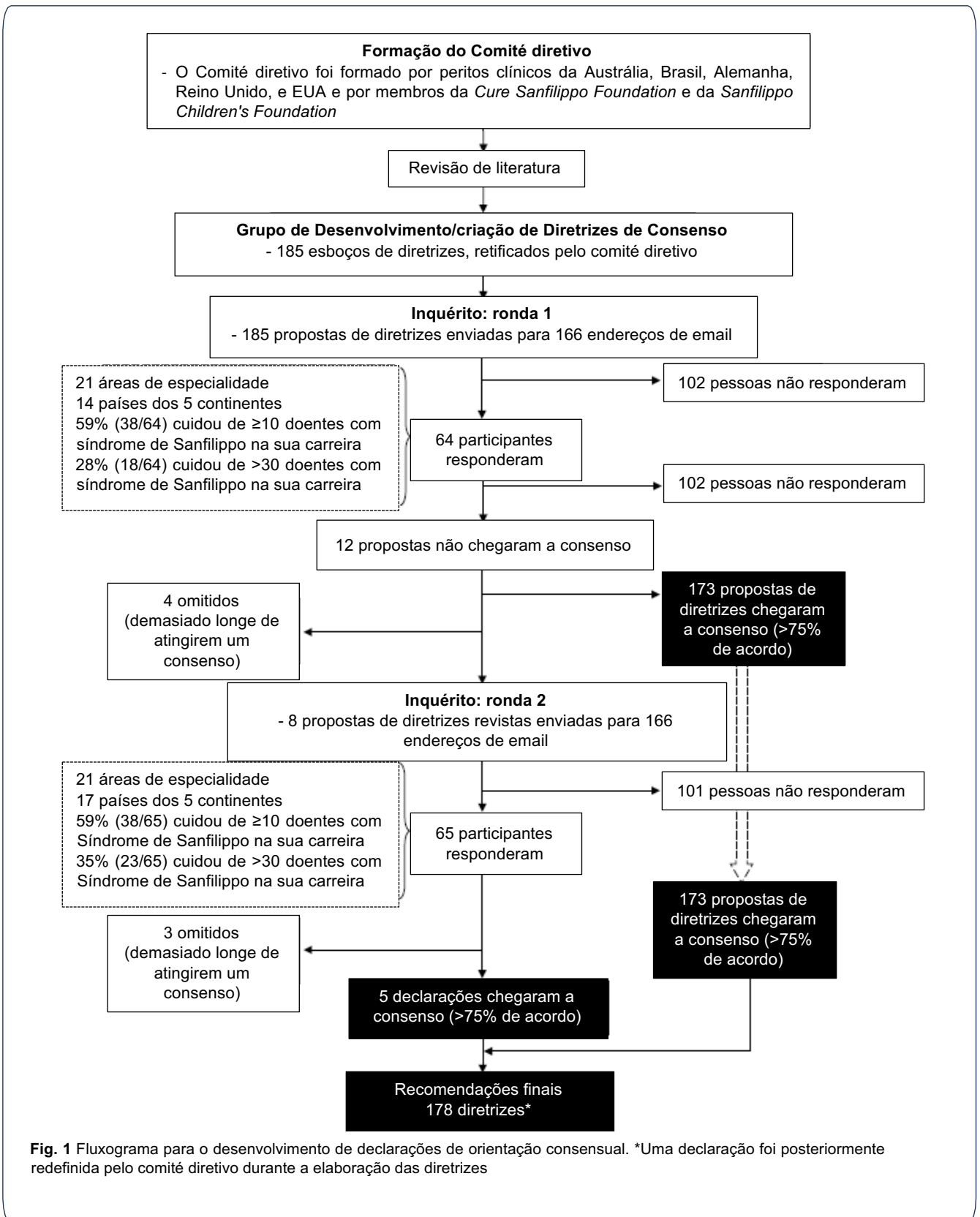
Foram recebidas respostas de 64 clínicos representativos de 21 áreas de especialidade. Os médicos estavam sediados em 14 países dos cinco continentes, como se segue: 29,7% (n=19) na América do Norte, 26,6% (n=17) na Europa, 23,4% (n=15) na Austrália, 12,5% (n=8) na América do Sul, e 7,8% (n=5) na Ásia. Dos clínicos inquiridos, 59% (n=38) tinham acompanhado  $\geq 10$  doentes com síndrome de Sanfilippo na sua carreira, e 28% (n=18) acompanharam  $>30$  doentes com síndrome de Sanfilippo. O consenso (definido como  $\geq 75\%$  de respostas de 'Concordo totalmente' ou 'Concordo', excluindo 'Não é a minha área de especialização') foi alcançado para 173 (94%) das 185 declarações. Após uma revisão dos 12 itens não consensuais pelo comité diretivo, não se chegou a consenso sobre quatro das declarações e estas foram omitidas. As restantes oito declarações foram revistas com base em comentários dos participantes e recomendações do comité diretivo. As oito revisões foram depois distribuídas para a mesma lista de email global dos clínicos. Destas oito declarações, chegou-se a um consenso para cinco, enquanto três foram retiradas. A lista completa de todas as declarações de

orientação e do nível de consenso obtido para cada uma pode ser encontrada no ficheiro adicional 1: Tabela S2.

Na sequência do processo de formar consenso, o comité diretivo reuniu-se para rever as 178 declarações de orientação e discutir como distribuí-las para um formato prático e de fácil utilização. Como parte deste processo, as recomendações de consenso foram divididas em 156 declarações centrais que abordam as necessidades mais prementes enfrentadas pelos doentes com síndrome de Sanfilippo, e 22 declarações suplementares que abordam alguns dos aspetos menos comuns do diagnóstico e da gestão da doença, ou áreas que requerem mais evidências. Os peritos clínicos do comité diretivo aperfeiçoaram ainda mais o resultado das orientações, colocando-as em áreas selecionadas com base na sua experiência clínica coletiva e na consideração de quaisquer riscos associados aos procedimentos recomendados. Estes casos pontuais são assinalados à medida que ocorrem.

## A gestão ótima depende de um diagnóstico precoce

O diagnóstico precoce da síndrome de Sanfilippo é fundamental para assegurar os melhores cuidados aos doentes e suas famílias, permitindo o acesso a intervenções de apoio específicas para maximizar o pico das capacidades, atrasar ou tornar mais lenta a taxa de declínio, e melhorar a qualidade de vida. Para além de permitir o acesso à educação especial e a terapias de desenvolvimento adequadas, o diagnóstico precoce permite aos doentes participar em ensaios clínicos e/ou receber tratamentos à medida que estes forem surgindo, e proporciona aconselhamento genético atempado às famílias afetadas. Contudo, são comuns atrasos no diagnóstico superiores a 2 anos em doentes com síndrome de Sanfilippo [21-24]. As razões mais prováveis para esses atrasos incluem a falta de conhecimento da doença, a ausência ou apresentação subtil de sintomas somáticos, e a presença de sintomas neurológicos que podem ser considerados, de forma errónea, como atrasos de desenvolvimento idiopáticos e desafios comportamentais [23]. Além disso, a síndrome de Sanfilippo não está incluída nos programas de rastreio neonatal e os doentes recebem muitas vezes outros diagnósticos tais como atraso de desenvolvimento idiopático, perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA), e/ou autismo sem investigação médica suficiente para identificar a síndrome de Sanfilippo como a perturbação genética subjacente [18, 25, 26].



**Fig. 1** Fluxograma para o desenvolvimento de declarações de orientação consensual. \*Uma declaração foi posteriormente redefinida pelo comité diretivo durante a elaboração das diretrizes

Um processo recente de formação de consenso identificou oito sinais e sintomas que se apresentavam precocemente em recém-nascidos e lactentes que, isolados ou em conjunto, podem levantar suspeitas de síndrome de Sanfilippo [27]. Esses sinais e sintomas incluíam traços faciais grosseiros, hirsutismo persistente e/ou sobrancelhas proeminentes, que foram relatados como sinais sugestivos da síndrome de Sanfilippo e que deveriam induzir ao encaminhamento para um médico metabólico e/ou especialista em desenvolvimento [27]. Os sinais somáticos também devem ser considerados no contexto de características neurocognitivas. Por exemplo, os primeiros sinais somáticos que não são específicos da síndrome de Sanfilippo (por exemplo, bossas frontais e macrocefalia) tornam-se evidentes quando presentes juntamente com características neurocognitivas (por exemplo, atraso na fala). Do mesmo modo, embora a irritabilidade episódica e o desconforto gastrointestinal, a hérnia umbilical ou inguinal, e a congestão respiratória superior sejam consideradas prevaletentes entre recém-nascidos e bebês [28], qualquer uma destas condições, incluindo as enumeradas anteriormente, devem levantar suspeitas de MPS, mas particularmente para a síndrome de Sanfilippo quando presentes juntamente com as características neurocomportamentais. A tabela 2 mostra uma lista de características neurológicas e somáticas que (isoladamente ou em conjunto) devem levantar suspeitas de síndrome de Sanfilippo. A síndrome de Sanfilippo deve ser considerada em doentes de todas as idades, e não apenas em crianças pequenas, uma vez que há registo de formas mais lentas de progressão da doença. Por exemplo, a investigação da síndrome de Sanfilippo justifica-se em adultos que mostram sinais de demência precoce, perda de visão com retinite pigmentosa, e/ou cardiomiopatia manifestada na idade adulta [29]. Quando tais suspeitas existem, os testes de rastreio e/ou diagnóstico devem ser iniciados pelo prestador de cuidados primários para evitar atrasos de diagnóstico, em conjunto com o encaminhamento para um especialista apropriado.

### **Confirmação de um diagnóstico de síndrome de Sanfilippo**

Em indivíduos com características clínicas sugestivas de síndrome de Sanfilippo, a confirmação de um diagnóstico requer a presença simultânea de pelo menos dois marcadores bioquímicos ou genéticos da síndrome: evidência de acumulação de glicosaminoglicanos (GAGs) (por exemplo, aumento de GAGs totais ou do componente mais específico do substrato acumulado, o sulfato de heparano, na urina ou no sangue), diminuição da atividade enzimática lisossomal, e/ou evidência de variantes patogénicas ou provavelmente patogénicas através de testes moleculares [30, 31].

### **Análise de GAG**

Os testes bioquímicos de diagnóstico aceites para a análise da excreção urinária de GAGs são feitos através de abordagens quantitativas e qualitativas da primeira colheita de urina da manhã, podendo

também ser aceites amostras de outros períodos do dia. Não é necessária uma amostra estéril. A análise quantitativa da urina para a presença de biomarcadores GAG pode muitas vezes ser feita utilizando um composto espectrofotométrico, o azul de dimetilmetileno como teste de primeira linha para as MPS [32-35]. É muito importante a utilização de intervalos de referência dependentes da idade devido à diminuição natural dos níveis de GAG com a idade, tanto em indivíduos afetados como em indivíduos saudáveis. O ensaio qualitativo recomendado para a medição de GAG é a eletroforese de GAG [31, 36, 37]. Contudo, importa referir que tanto os testes quantitativos como qualitativos de GAG urinários podem falhar em termos de sensibilidade, especialmente se a urina for diluída. Portanto, não se pode excluir o diagnóstico de síndrome de Sanfilippo com base unicamente nesses testes, devido à sua taxa de falsos-negativos, que é significativa [31-37]. Por conseguinte, em casos de elevada suspeita clínica com um rastreio negativo de GAG de urina, recomenda-se o seguimento do caso pela análise enzimática ou testes genéticos. Os ensaios de rastreio urinários semi-quantitativos utilizando corantes catiónicos em papel de filtro (por exemplo, o teste Berry spot) têm taxas relativamente elevadas de falsos positivos e falsos negativos, portanto, já não se recomenda a sua utilização [30].

A análise dos GAGs está a ser substituída pela análise de tipos específicos de GAGs (por exemplo, sulfato de heparano) utilizando a espectrometria de massa em tandem devido a uma maior sensibilidade e especificidade a estas espécies [38]. A espectrometria de massa em tandem é agora utilizada como rotina em alguns laboratórios e deverá tornar-se a estratégia predominante para a análise de GAGs no futuro.

### **Análise enzimática**

Tal como supracitado, a síndrome de Sanfilippo é causada por deficiências em uma de quatro enzimas todas elas associadas a um defeito no metabolismo do sulfato de heparano [39-42]. As análises enzimáticas utilizando leucócitos sanguíneos ou fibroblastos em cultura são o exame de referência para confirmação do diagnóstico da síndrome de Sanfilippo e podem ser consideradas como um teste de primeira linha, particularmente quando há dificuldades na obtenção de uma amostra de urina adequada e/ou expedição em condições adequadas (ou seja < 4 °C, entregue no/ao laboratório em menos de 24 h) [43]. No mínimo, a análise enzimática deve ser realizada em doentes com GAGs aumentados (sulfato de heparano) ou se a suspeita clínica for elevada [43]. A atividade enzimática e a presença de fragmentos de sulfato de heparano também pode ser medida através da espectroscopia de massa em manchas de sangue seco (DBS, do inglês 'dried blood spot'), o que oferece vantagens consideráveis em termos práticos (por exemplo, recolha, armazenamento e transporte de amostras), e podem ser realizados testes de atividade enzimática múltipla numa única amostra [44, 45]. Além disso, parâmetros tais como viscosidade da amostra, nível de hematócrito e contaminação durante o processo de

secagem podem afetar a sensibilidade, reprodutibilidade, e precisão geral da medição de atividades enzimáticas em DBS [46]. Portanto, um resultado enzimático sugestivo de deficiência/deficit de atividade enzimática em amostras de DBS deve ser confirmado através de um ensaio enzimático em leucócitos ou fibroblastos, e/ou de análises de genética molecular [31]. Até ao momento, não foram relatados falsos negativos nos estudos-piloto de rastreio neonatal utilizando esta metodologia, mas a suspeita clínica para além do período neonatal deve sempre desencadear testes laboratoriais.

A espectrometria de massa em tandem multiplex fornece o potencial para testar todas as enzimas simultaneamente através de rastreio de alto rendimento [47]. Em alternativa, cada enzima pode ser avaliada individualmente e ordenada numa sequência de acordo com a frequência relativa dos subtipos de doenças na região; contudo, este ensaio é trabalhoso e requer um controlo de qualidade muito eficaz [43]. As características clínicas da síndrome de Sanfilippo são semelhantes a outras doenças, tais como a deficiência múltipla de sulfatases e a mucopolidose. Portanto, se as enzimas sulfatases associadas a síndrome de Sanfilippo tipo A (heparano-N-sulfatase) ou tipo D (N-acetilglucosamina 6-sulfatase) estiverem deficientes, deve ser testada pelo menos uma outra sulfatase, de modo a excluir a uma deficiência múltipla de sulfatases [31]. Pelo contrário, se as atividades de várias enzimas lisossomais estiverem elevadas, deve considerar-se a possibilidade de um diagnóstico de mucopolidose, seguida de confirmação por testes de ADN.

### **Testes genéticos moleculares**

Uma suspeita de diagnóstico de síndrome de Sanfilippo pode ser confirmada por testes genéticos moleculares (i.e. diagnóstico molecular) ou análise das mutações [31]. Os testes genéticos moleculares devem ser oferecidos a todos os doentes, uma vez que permitem o rastreio molecular em cascata de irmãos não diagnosticados ou de membros da família alargada e de membros da família portadores [31], permitindo assim um aconselhamento genético adequado e um planeamento familiar informado [30]. Além disso, os resultados dos testes moleculares podem dar informação quanto à progressão clínica da doença de acordo com a patogenicidade da mutação e o conhecimento sobre a correlação do genótipo com o fenótipo [30]. Os resultados dos testes moleculares podem também ter impacto na elegibilidade do doente para ensaios clínicos e terapias futuras.

Nos casos em que o diagnóstico primário de um doente é feito com base num diagnóstico genético molecular, deve ser realizado um ensaio bioquímico confirmatório para confirmar a patogenicidade das mutações [48, 49]. Quando um doente é identificado como homocigótico para uma mutação que é patogénica para a síndrome de Sanfilippo ou heterocigóticos para duas mutações patogénicas conhecidas, pode ser feito um diagnóstico de síndrome de Sanfilippo com um grau razoável de

confiança, se o doente tiver um fenótipo clínico consistente com a doença.

### **Diagnóstico pré-natal**

O diagnóstico pré-natal é viável para a síndrome de Sanfilippo, no contexto de um diagnóstico familiar já conhecido. Os principais métodos utilizados para recolher material para testes pré-natais são a amniocentese e a amostragem de vilosidades coriônicas, que permitem testes bioquímicos e moleculares de tecidos derivados do(s) feto(s). Se houver um irmão mais velho com um diagnóstico confirmado de síndrome de Sanfilippo e cujas duas mutações causais sejam já conhecidas, o diagnóstico pré-natal pode ser realizado apenas com base em testes de mutações moleculares [1, 27, 44].

### **Rastreio neonatal**

O rastreio neonatal oferece a oportunidade de diagnosticar doentes o mais cedo possível permitindo assim uma intervenção rápida com resultados ótimos quando há terapias específicas para a doença aprovadas [31]. Dada a natureza progressiva e aparentemente irreversível das manifestações neurológicas da síndrome de Sanfilippo, devem adotar-se todas as medidas disponíveis para detetar doentes o mais cedo possível. A maioria dos recém-nascidos com síndrome de Sanfilippo são assintomáticos à nascença; portanto, a identificação de marcadores bioquímicos ou genéticos da síndrome em recém-nascidos é crucial [50].

Para um método ser considerado adequado para o rastreio neonatal, ele tem de ser rápido, rentável, sensível e amplamente disponível [50]. O rastreio de recém-nascidos para MPS tem vindo a ser testado com vários métodos, incluindo o ensaio de GAG na urina, ensaio de GAG em DBS através/por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês *ultra-performance liquid chromatography*) combinada com espectrometria de massa em tandem, ensaio fluorimétrico de atividade enzimática, ensaio enzimático por microfluidica digital, e ensaio de atividade enzimática e/ou de quantificação do substrato por espectrometria de massa em tandem (MS/MS) [50]. Em geral, a abordagem recomendada para o rastreio de MPS é a análise da atividade enzimática em DBS usando MS/MS ou fluorimetria para identificar os diferentes subtipos de MPS, o que não é possível apenas com ensaios de GAG. O rastreio neonatal utilizando ferramentas de genética molecular também está a ser ponderado. Contudo, estas ferramentas não estão tão facilmente disponíveis quando comparadas com os testes bioquímicos [50].

Geralmente, em países com programas de rastreio neonatal, a síndrome de Sanfilippo não está geralmente incluída na rotina de rastreio; contudo, estão em curso estudos-piloto para os tipos A e B da síndrome. À medida que forem surgindo terapias específicas para estas doenças que sejam capazes de melhorar a vida de doentes com síndrome de Sanfilippo, tornar-se-á eticamente imperativo o estabelecimento de um diagnóstico mais precoce (i.e. pré-sintomático). Além disso, embora o rastreio

**Tabela 2** - Sinais clínicos que devem levantar suspeitas de síndrome de Sanfilippo quando presentes sozinhos ou em combinação [9, 12, 27]

<b>Tipo de sinal clínico</b>	<b>Manifestação</b>
<i>Neurológico</i>	
Cognitivo	Atraso na fala Atraso de desenvolvimento não específico Deficiência intelectual com perda progressiva de competências cognitivas e da vida diária
Comportamental	Comportamento agressivo e/ou destrutivo Hiperatividade Hiperoralidade Obstinações ou birras de temperamento Falta de medo (do perigo) Desobediência/falta de resposta à disciplina Perturbação de hiperatividade/ déficit de atenção Agitação psicomotora Sensibilidade ao toque ou a mudanças de temperatura Comportamentos autísticos Perturbações do sono
Motor	Atrasos motores Perturbações da marcha Espasticidade
Outros	Convulsões
<i>Somático</i>	
Aparência craniofacial e física	Características faciais grosseiras Cabelo mais espesso Hirsutismo Pele grossa Bossas frontais Macrocefalia
Abdominal/gastrointestinal	Episódios semelhantes a cólicas Diarreia Obstipação Desconforto gastrointestinal Hérnia umbilical ou inguinal Hepatoesplenomegalia
Ouvido, nariz e garganta	Perda de audição Otites recorrentes Requer mais do que um conjunto de tubos transtimpânicos para a efusão ou infecção persistente do ouvido médio Congestão nasal crônica Necessidade de adenotonsilectomia mais cedo do que o habitual
Olhos	Retinite pigmentosa
Coração	Arritmia Cardiomiopatia Valvulopatia
Muscoesquelético	Pés em rotação interna Andar em bicos dos pés Rigidez nas articulações Osteonecrose da cabeça femoral Escoliose
Respiratório	Taquipneia persistente no recém-nascido Pneumonia Apneia do sono

neonatal não possa determinar a gravidade da doença, esses programas fornecem informação atempada que pode permitir um melhor planeamento às famílias afetadas, mesmo antes de haver tratamentos comercialmente aprovados.

### **Princípios gerais e objetivos de gestão**

Na ausência de um tratamento modificador da síndrome de Sanfilippo, o objetivo principal da gestão deve ser a otimização da qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. Isto requer uma abordagem holística que considere as necessidades médicas abrangentes e complexas dos doentes com esta condição. Um passo fundamental neste processo é o estabelecimento de uma equipa multidisciplinar de profissionais de saúde para trabalhar em colaboração e parceria com os doentes e as suas famílias. Esta equipa multidisciplinar deverá incluir (mas não estar limitada a) médicos, enfermeiros, terapeutas (por exemplo, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e da fala), nutricionistas, psicólogos, assistentes sociais e educadores especiais. Um médico supervisor deverá supervisionar a coordenação dos cuidados de saúde. Os cuidados abrangentes devem ser iniciados o mais cedo possível, idealmente logo após o diagnóstico e a frequência das visitas e avaliações clínicas deve ser adaptado de modo a satisfazer as necessidades individuais de cada doente e da sua família. A comunicação frequente com as famílias é importante para alinhar os objetivos e planos de cuidados e para assegurar que os melhores interesses e valores dos doentes e das suas famílias se mantêm no centro do processo de tomada de decisões. São necessárias diferentes avaliações e intervenções para doentes com síndrome de Sanfilippo, dependendo do seu nível de progressão da doença (Tabela 3), e os planos de tratamento devem ser modificados de acordo com as necessidades de cada doente. Por exemplo, nos períodos anteriores ao início dos sintomas, bem como nas suas fases iniciais, é importante estabelecer uma equipa multidisciplinar de cuidados, iniciar medidas de apoio, conduzir um planeamento antecipado em conjunto com as famílias em torno das necessidades de cuidados futuros, e fornecer aconselhamento genético como parte do plano de acompanhamento familiar à medida que a doença progride, as medidas de cuidados de apoio precisam ser aumentadas para aliviar o peso dos sintomas e para apoiar o envolvimento nas atividades diárias tanto quanto possível. Para doentes que apresentem sinais de dor, angústia ou alterações comportamentais de etiologia indeterminada, são recomendadas avaliações sistémicas das causas prováveis da dor (Tabela 4). Nas fases posteriores da doença, a manutenção da qualidade de vida e a prevenção das complicações tornam-se as prioridades dos cuidados de saúde.

Para além do seu impacto no doente, doenças neurodegenerativas como a síndrome de Sanfilippo podem ter um forte impacto negativo no funcionamento psicossocial e na qualidade de vida de todos membros da família [51-55]. Os pais e os

prestadores de cuidados enfrentam eventos clínicos potencialmente traumáticos, seguidos pelo stress a curto e longo prazo [56], pondo-os em risco de desenvolver perturbação de stress pós-traumático (PSPT) parental [56-58]. Por exemplo, 22% dos pais de crianças com síndrome de Sanfilippo nos Países Baixos sofreram de PSPT, em comparação com 3,8% dos pais na população geral do mesmo país [59]. A presença do PSPT parental pode, por sua vez, ter uma influência significativa sobre o bem-estar psicológico da criança afetada [60]. Assim, é imperativa a adoção de uma abordagem informada sobre o trauma no que diz respeito à prestação de cuidados e apoio às famílias afetadas pela síndrome de Sanfilippo [61].

### **Gerir os desafios neurológicos da Síndrome de Sanfilippo**

#### **Monitorização do neurodesenvolvimento**

A degeneração progressiva do SNC é uma apresentação muito característica em doentes com síndrome de Sanfilippo, com um quadro de estabilização neurológica e eventual regressão, que se segue a ganhos normativos iniciais no neurodesenvolvimento [1, 62]. A heterogeneidade clínica existe entre e dentro dos quatro subtipos de doença e a taxa de declínio neurocognitivo varia. Embora tenham sido reconhecidas algumas correlações genótipo-fenótipo mais genéricas [15], elas estão longe de ser universais [1, 62]. Os doentes devem, por conseguinte, ser submetidos a um exame neurológico detalhado perante o diagnóstico e acompanhamento regular (por exemplo a cada 6-12 meses) a seguir, para detetar alterações na cognição, função motora, e comportamento.

Os fenótipos neurocognitivos melhor caracterizados são os subtipos de Sanfilippo A e B. Nestas formas da doença, os doentes continuam geralmente a adquirir capacidades cognitivas até à idade de 2,5 - 4 anos, dependendo do subtipo e da gravidade do fenótipo [62]. Os dados para a síndrome de Sanfilippo tipos C e D são limitados [63]. No entanto, sabe-se que dependendo do fenótipo, o momento do pico de desenvolvimento e o ritmo de declínio podem variar. O atraso da fala e da linguagem são os sintomas iniciais mais frequentes, e esse atraso da linguagem pode ser aparente até aos 2 anos de idade, ainda antes de se iniciar o declínio cognitivo [21, 64]. A perda auditiva de condução, secundária à doença do ouvido médio, costuma surgir como comorbilidade, juntamente com o desenvolvimento da perda auditiva neurosensorial de alta frequência [21], tendo ainda impacto na aquisição de competências linguísticas críticas precocemente. Neste contexto, uma gestão eficaz da doença do ouvido médio e da perda auditiva neurosensorial costuma resultar em melhorias significativas. Recomenda-se a monitorização da função neurocognitiva numa base contínua (ou com uma frequência adequada às necessidades individuais) de modo a ajudar as famílias a identificar pontos fortes e a perda de competências. Além disso, esta monitorização ajudará a apoiar discussões centradas em ajudar as famílias a ajustarem-se à progressão da doença, às necessidades educativas,



e a intervenções de apoio nas fases posteriores da doença. Há muitas medidas psicométricas que podem ser utilizadas para avaliar a função cognitiva em doentes com síndrome de Sanfilippo [65]. A *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, Terceira Edição (Bayley-III) é uma das mais frequentemente utilizadas em estudos clínicos [62]. No entanto, a utilização de um instrumento específico para fins de cuidados clínicos não gerou consenso no nosso estudo. Os médicos podem utilizar uma ferramenta disponível que seja mais adequada para monitorizar o seu doente ao longo do tempo; reconhecendo no entanto/porém que a utilização de medidas que se alinhem com estudos publicados pode permitir uma melhor comparação informada dos resultados do doente em causa, com aqueles que nos são dados através da história natural da doença.

Para além de avaliar a função neurocognitiva, a ressonância magnética (RM) do cérebro deve ser conduzida na avaliação inicial (baseline) e de acordo com o que for clinicamente indicado. A neurodegeneração em doentes com síndrome de Sanfilippo pode surgir sob a forma de diminuições no volume cortical e do parênquima subcortical, com aumentos secundários do volume ventricular na RM ao longo do tempo [63]. Estas alterações ocorrem em paralelo com o declínio cognitivo e são muito mais graves em doentes com fenótipos com progressão rápida do que nos fenótipos que progridem lentamente [64]. Sinais para solicitar uma RM do cérebro, para além da avaliação inicial (baseline), pode incluir alterações comportamentais extremas, dor ou angústia inexplicável, suspeita de dores de cabeça, suspeita de pressão intracraniana elevada, e declínios neurológicos ou funcionais súbitos. A neuroimagem também pode ser considerada durante a anestesia por algum outro motivo, desde que os riscos e os benefícios sejam ponderados e discutidos com a família.

### **Função motora**

A avaliação da motricidade global e da motricidade fina é recomendada no diagnóstico da síndrome de Sanfilippo a cada 6-12 meses, ou mais frequentemente se for clinicamente indicado. As capacidades motoras finas atingem o pico aproximadamente aos 2-3 anos de idade em doentes com tipos A e B da síndrome de Sanfilippo com progressão típica da doença (à semelhança do declínio cognitivo), enquanto o desenvolvimento das capacidades motoras globais tendem a ser preservadas até mais tarde. Neste sentido, um estudo de doentes com síndrome de Sanfilippo dos tipos A, B, e C relatou o início da dificuldade em caminhar com uma idade média de 7 anos, 7,5 anos, e 9 anos, respetivamente, e perda da capacidade de sentar sem apoio aos 10,5 anos, 14 anos, e 13,5 anos, respetivamente [22]. Dado o défice cognitivo e a perda de audição, dificuldades em seguir instruções juntamente com dificuldades na imitação podem prejudicar a capacidade dos doentes com Sanfilippo para executar tarefas motoras após esta idade.

A marcha e o padrão da marcha devem ser inicialmente avaliadas e a cada 6-12 meses, ou

conforme necessário. Os médicos devem estar particularmente atentos aos défices funcionais e ao desenvolvimento de perturbações do movimento, tais como distonia, ataxia e discinesias (incluindo tiques, mioclonias e coreoatetose). À medida que a doença progride, os doentes podem requerer mais tempo para iniciar ou completar uma tarefa devido ao desenvolvimento da apraxia motora e aos desafios da coordenação motora. Este tempo adicional deve ser incorporado em exames clínicos, testes formais, e durante atividades educativas e terapêuticas. Deve ter-se em consideração as necessidades de equipamento médico, tais como ortóteses e o encaminhamento para ortopedia, fisioterapia, ou outras terapias de reabilitação e apoio.

### **Considerações para os cuidados neuro-comportamentais, psicológicos e psiquiátricos**

As alterações neurocognitivas aos 2-4 anos de idade coincidem normalmente com o aparecimento de dificuldades comportamentais, incluindo hiperatividade, hiperoralidade e/ou movimentos mastigatórios persistentes, birras temperamentais, desobediência ou falta de resposta à disciplina, diminuição da atenção e graves perturbações do sono [4, 8, 10, 19, 66-68]. A maioria dos doentes com síndrome de Sanfilippo desenvolve comportamentos semelhantes aos do autismo (principalmente déficits sociais e emocionais) aproximadamente a partir dos 4 anos de idade [25, 69], e com o declínio da função cognitiva, muitos apresentam desinibição do comportamento [70]. Em doentes com progressão lenta da doença e que sobrevivem até à idade adulta, foram descritos problemas comportamentais que incluem agitação motora, gritos, sensibilidade ao toque ou a mudanças de temperatura, ansiedade, choro incontrollável, comportamento agressivo, discurso estereotipado, e irritabilidade [19]. Outro estudo concluiu que os adultos com síndrome de Sanfilippo tendem a envolver-se menos em interações e a tornar-se socialmente isolados [9].

A gestão dos sintomas comportamentais requer uma abordagem holística, entendendo o comportamento no contexto da capacidade cognitiva, criando um ambiente seguro em casa e na escola para o doente, e proporcionando uma rotina e uma estrutura para além de qualquer abordagem farmacológica [9, 71]. Os testes de desenvolvimento devem ser conduzidos num ambiente que seja familiar ao doente, por um profissional que tenha uma relação estabelecida com o mesmo e esteja familiarizado com as características comportamentais da síndrome de Sanfilippo antes de aplicar os testes. Quando se proceder à avaliação e monitorização das capacidades de comportamento adaptativo, deve-se utilizar a Escala de Comportamento Adaptativo de Vineland, pelo menos como uma das medidas de avaliação [72-74]. Ao considerar-se a utilização de medicação para modificar o comportamento, é necessário, para formular uma estratégia de tratamento adequado, considerar cuidadosamente as seguintes questões: qualquer problema físico (por exemplo dor), problemas músculo-esqueléticos, distúrbios

gastrointestinais, convulsões, problemas dentários, e desafios de comunicação.

É necessária a identificação de estímulos negativos (por exemplo, dor, uma situação ou ambiente desconhecidos, ou a associação de um sentimento desagradável com um local específico) para prevenir ou mitigar comportamentos anormais [9, 71]. Deve ser encorajado o contributo dos pais e cuidadores para ajudar a acalmar e confortar o doente enquanto realiza os testes e os exames médicos necessários. Se necessário, os testes podem ser efetuados sob anestesia quando coordenada com outros procedimentos.

A identificação precoce de alterações comportamentais e problemas de sono ajudarão a permitir uma gestão mais eficaz do tratamento e o encaminhamento para os serviços de especialidade médica apropriados [4, 15]. São recomendadas avaliações neurológicas regulares no início (baseline) e depois a cada 6-12 meses, e mais frequentemente se for clinicamente indicado [18]. As avaliações devem monitorizar o aparecimento ou qualquer alteração das perturbações do sono, das convulsões, do tónus neuromuscular, de doenças do movimento, e do comportamento.

A identificação de grupos de sintomas psiquiátricos no contexto do perfil de desenvolvimento equivalente à idade de cada doente, é útil ao considerar as intervenções para controlar os aspetos neurocomportamentais da síndrome de Sanfilippo. Estes grupos incluem alterações do sono, PHDA e comportamentos autísticos, dificuldades de comunicação, dificuldades da fala e da linguagem, dificuldades sensoriais e ansiedade.

A análise comportamental aplicada (método ABA), é uma terapia que, quando disponível e adaptada à individualidade do doente, deve ser utilizada para melhorar as capacidades de comunicação, manter as capacidades motoras, reduzir os comportamentos perigosos, e reduzir os comportamentos que interfiram na aprendizagem e no empenho, dado ter sido considerada benéfica para alguns doentes com síndrome de Sanfilippo [75].

Vários grupos de medicamentos modificadores do comportamento têm sido administrados a doentes com MPS; no entanto, a evidência científica que suporta a utilização e a eficácia a longo prazo destes agentes em doentes com síndrome de Sanfilippo é limitada e poucos dados estão publicados [9]. Por conseguinte, a prescrição de medicamentos psiquiátricos destinados a mitigar os sintomas comportamentais deve ser acompanhada por uma avaliação dos riscos das contraindicações. Tal avaliação é particularmente importante dado que a síndrome de Sanfilippo é uma doença multissistémica e o impacto da medicação psicotrópica nos sistemas cardíaco, hepático e renal precisa de ser tomada em consideração. A utilização de medicamentos estimulantes, estabilizadores do humor, antipsicóticos, e medicamentos anti-ansiedade devem ser considerados caso a caso e com períodos experimentais de curto prazo seguidos de uma revisão com a família do doente dos potenciais riscos e benefícios.

## Gestão de convulsões

A ocorrência de convulsões está descrita em doentes com MPS nos quais se especula que a acumulação de GAG no cérebro possa desencadear alterações na conectividade neuronal e na sinalização, e libertação de mediadores inflamatórios [4, 76]. Aproximadamente 26-52% dos doentes com Sanfilippo irão desenvolver convulsões e epilepsia numa fase mais avançada da doença [4, 14, 15, 68, 76]. Enquanto a prevalência de convulsões não difere muito entre doentes com os quatro subtipos da síndrome de Sanfilippo, a idade de início de convulsões parece ser um pouco mais precoce em doentes do tipo A do que naqueles com outros subtipos [4, 14, 15, 17, 19, 22, 77] e foi também descrito um aumento na incidência de convulsões com o avanço da deterioração neurocognitiva [4].

Os doentes com síndrome de Sanfilippo normalmente apresentam convulsões tónico-clónicas generalizadas [19, 22, 78, 79]. Um estudo que analisou os registos eletroencefalográficos (EEG) de doentes em diferentes fases da síndrome de Sanfilippo revelou correlação entre as alterações progressivas do EEG e a idade e progressão da doença [80]. Enquanto os doentes com menos de 3 anos de idade tinham uma atividade de fundo normal quando estavam acordados, após os 6 anos de idade pôde ser observada a desaceleração do ritmo occipital-dominante e da atividade de fundo em vigília, tornando-se mais grave após os 11 anos de idade. O estado não-convulsivo também foi observado em alguns doentes [80]. Também foram relatadas anomalias do EEG durante o sono [79]. As convulsões noturnas podem perturbar a higiene do sono, o que por sua vez pode exacerbar e contribuir para sonolência diurna, concentração perturbada e labilidade neuro-comportamental [76].

Para otimizar a gestão dos doentes com convulsões epiléticas é necessário um diagnóstico correto. Os médicos devem ter um alto índice de suspeita na monitorização da atividade epilética (convulsiva e não convulsiva) em doentes com Síndrome de Sanfilippo. No entanto, as convulsões podem ser difíceis de detetar em doentes com síndrome de Sanfilippo, uma vez que muito frequentemente se manifestam através de alterações e/ou perturbações do estado mental, comportamento, e/ou cognição, que são características inerentes à doença [81, 82]. A ocorrência de crises de ausência e de estado de mal epilético não convulsivo pode ser subtil e difícil de detetar. O protocolo de diagnóstico de convulsões em doentes com síndrome de Sanfilippo deve incluir o exame eletrofisiológico (EEG), e a monitorização por vídeo-EEG ou EEG ambulatório de 24h no domicílio pode ser necessária para detetar uma atividade de convulsões mais subtil e convulsões noturnas.

Tanto a epilepsia convulsiva como a não convulsiva devem ser tratadas adequadamente de acordo com as necessidades individuais do doente e histórico de medicação. A literatura científica acerca do tratamento de crises epiléticas em doentes com a síndrome de Sanfilippo é limitada. Evidência anedótica (isto é, informal) baseada na experiência

**Tabela 3** - Principais avaliações para o controlo da síndrome de Sanfilippo no diagnóstico e ao longo do curso da doença\*

Área de avaliação	No diagnóstico	Regularidade	Indicação clínica
Neurodesenvolvimento/ Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Função cognitiva (avaliação formal)</li> <li>• Aptidões de comportamento adaptativo (avaliação formal com VABS)</li> <li>• Função motora global</li> <li>• Habilidades de motricidade fina</li> <li>• Timbre</li> <li>• Sono</li> <li>• Atividade de convulsões</li> <li>• Movimento (caminhar/andar)</li> <li>• Sintomas do comportamento</li> <li>• Ressonância magnética de alta resolução</li> </ul>	<p>A cada 6-12 meses (por exame físico/história e/ou avaliação formal):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Motricidade global</li> <li>• Motricidade fina</li> <li>• Timbre</li> <li>• Sono</li> <li>• Atividade de convulsões</li> <li>• Movimento (caminhada/andar)</li> <li>• Alterações no comportamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ressonância magnética (RM) de alta resolução (desencadeada por alterações extremas no comportamento, dor ou angústia inexplicável, suspeita de dores de cabeça, suspeita de pressão intracraniana elevada, declínios neurológicos ou funcionais súbitos)</li> <li>• Avaliação para terapia comportamental</li> </ul>
Convulsão			<ul style="list-style-type: none"> <li>• EEG (desencadeado por suspeita de atividade de convulsão; ver a secção de gestão de convulsões)</li> </ul>
Otorrinolaringologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame de Otorrinolaringologia (ORL)</li> <li>• Teste audiológico</li> </ul>	<p>Pelo menos a cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame otorrinolaringológico</li> <li>• Testes audiológicos</li> </ul>	<p>Exame otorrinolaringológico e testes audiológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A ocorrerem otites médias recorrentes ou suspeitas de alterações na audição</li> <li>• Pelo menos a cada 6 meses se for identificada perda auditiva ou otite média com efusão</li> </ul> <p>Endoscopia flexível antes de anestesia geral:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• desencadeada por suspeita de obstrução das vias aéreas</li> </ul>
Vias respiratórias/ Respiratória	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais vitais</li> <li>• Exame respiratório</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação do sono (desencadeada por distúrbios do sono)</li> <li>• Investigação clínica (desencadeado por distúrbios do sono, pneumonia recorrente, gestão deficiente das secreções)</li> </ul>
Cirurgia			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação pré-operatória: revisão anestésica, avaliação das vias respiratórias, revisão cardiológica, revisão respiratória, revisão hematológica, revisão neurológica, cuidados paliativos, e revisão de enfermagem</li> </ul>
Oftalmologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação oftalmológica completa</li> </ul>	<p>De 12 em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação oftalmológica completa com dilatação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação oftalmológica completa (desencadeada por dor persistente e inexplicável, angústia ou agitação, quedas)</li> <li>• Eletroretinograma (desencadeado por suspeita de retinopatia)</li> </ul>
Dentária		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame dentário pelo menos a cada 6 meses, ou a cada 12 meses se for necessária sedação</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame dentário (desencadeado por dor persistente e inexplicável, angústia ou agitação)</li> </ul>

Nutrição e Gastroenterologia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação de capacidades como comer, beber e engolir</li> <li>• Testes de eletrólitos e função hepática</li> </ul>	<p>Pelo menos de 12 em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação de capacidades como comer, beber e engolir</li> <li>• Testes de eletrólitos e função hepática</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorização do refluxo gastroesofágico (desencadeada por aumento da angústia e/ou stress comportamental, distúrbios do sono, e/ou outros sinais clínicos)</li> <li>• Avaliação da dieta (desencadeada por perda de peso ou falta de crescimento)</li> <li>• Imagiologia abdominal (desencadeadas por dor persistente inexplicável, angústia ou agitação)</li> </ul>
Cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma</li> <li>• ECG</li> </ul>	<p>De 12 em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG</li> </ul> <p>A cada 24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ecocardiograma (pelo menos a cada 12 meses se existirem anomalias nas avaliações iniciais ou subsequentes)</li> <li>• Monitorização Holter (desencadeada por ECG anormal)</li> </ul>
Ortopédica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame físico</li> <li>• Série de raio-X da escoliose</li> <li>• Raio-x bilateral da anca</li> <li>• Raio-X de Coluna Total</li> <li>• Alcance do movimento (extremidades superior e inferior)</li> </ul>	<p>De 6 em 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance do movimento</li> </ul> <p>A cada 1-2 anos a partir dos 7 anos de idade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame físico</li> <li>• Raio-X (escoliose e anca bilateral)</li> <li>• Monitorização do dedo em gatilho, genu valgus (ou joelho valgo), anteversão femoral, torção tibial</li> <li>• Utilização de ferramentas de medição validadas para monitorizar a trajetória das capacidades motoras e necessidades subsequentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame físico e radiográfico (escoliose e quadril bilateral; desencadeado pela progressão rápida das manifestações ortopédicas ou sinais inexplicáveis de desconforto ou dor)</li> <li>• Nível sérico de vitamina D (em doentes com deficiência mobilidade)</li> <li>• Densidade mineral óssea (em doentes com imobilidade funcional, para quando existe preocupação de risco de fratura)</li> </ul>
Dor		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliações padronizadas da dor</li> <li>• Avaliações por inquérito ao prestador de cuidados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliação clínica para investigar a etiologia (ver quadro 4)</li> </ul>
Hematologia			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos (desencadeado por dor persistente inexplicável, angústia ou agitação, ou hemorragia invulgar e/ou prolongada)</li> <li>• Tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina, e contagem de sangue completa antes dos procedimentos invasivos (se não for feito no mês anterior)</li> </ul>
Terapia Ocupacional***	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar e apoiar a motricidade fina**</li> </ul>	<p>De 6 em 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidades de equipamento de apoio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorização contínua através de sessões terapêuticas para adaptar estratégias e suportes terapêuticos**</li> </ul>
Fisioterapia***	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliar e apoiar a motricidade fina**</li> <li>• Alcance do movimento nas extremidades superior e inferior</li> </ul>	<p>De 6 em 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcance do movimento nas extremidades superior e inferior</li> <li>• Necessidades de equipamento de apoio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorização contínua através de sessões terapêuticas para adaptar estratégias e suportes terapêuticos**</li> </ul>

Terapia da Fala***	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliar e apoiar a comunicação e a alimentação/ capacidade de beber/engolir**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fala e competências linguísticas</li> <li>Avaliar a necessidade de dispositivos e estratégias de comunicação aumentativa e alternativa (CAA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorização contínua através de sessões terapêuticas para adaptar estratégias e suportes terapêuticos**</li> <li>As estratégias CAA devem ser implementadas o mais cedo possível antes da perda do discurso verbal</li> </ul>
Crescimento		<ul style="list-style-type: none"> <li>Parâmetros de crescimento (altura, peso e circunferência da cabeça) medidos em visitas de rotina e anotados sobre curvas de crescimento específicas da síndrome de Sanfilippo [122, 123]</li> </ul>	
Puberdade		<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorizar o desenvolvimento pubertário</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encaminhamento para a endocrinologia pediátrica (desencadeado por desenvolvimento pubertário prematuro notado no exame)</li> </ul>
Apoio à família	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia</li> <li>Avaliação da ansiedade, depressão e stress traumático crónico</li> <li>Necessidades de serviços tais como cuidados temporários, apoio na prestação de cuidados, encaminhamento para programas sociais e benefícios governamentais, e ligações a grupos de associações de doentes**.</li> </ul>	

\*Avaliação clínica pode ser utilizada para determinar se é adequado um desvio ao calendário acima descrito, com base na história clínica do doente, na extensão das manifestações nos órgãos, na variabilidade do fenótipo da doença e em colaboração com a família quanto à eventual sobrecarga das várias avaliações

\*\*Indica as áreas em que o comité diretivo de peritos clínicos acrescentou conteúdo derivado das orientações consensuais

\*\*\*Os instrumentos de avaliação das terapias de reabilitação podem ser escolhidos pelo especialista local, com base na disponibilidade e em qual instrumento é mais adequado para cada indivíduo - CAA, comunicação aumentativa e alternativa; EEG, eletroencefalograma; ENT, ouvido, nariz e garganta; RM, ressonância magnética

**Tabela 4** - Avaliações chave para doentes em dor, angústia ou com alterações comportamentais de etiologia indeterminada

Área de avaliação	Avaliações
Neurodesenvolvimento/ neuroológica	RM de alta resolução: avaliação de causas de dores de cabeça, sinais de pressão intracraniana elevada e/ou outras anomalias agudas ou intermitentes que possam ser causa de dor, angústia ou alterações comportamentais
ORL	Exame ORL: avaliar as potenciais causas de dor inexplicável, incluindo infeção
Oftalmologia	Avaliação oftalmológica completa: avaliação das causas potenciais de dor, angústia, agitação ou quedas inexplicáveis
Dentária	Exame dentário: avaliar as causas potenciais de dor, angústia ou agitação inexplicáveis
Nutricional e gastroenterologia	Avaliação do refluxo gastroesofágico como causa potencial de angústia comportamental e/ou perturbação do sono Imagens abdominais: avaliar as causas potenciais de dor, angústia ou agitação inexplicáveis

Ortopedia	Exame físico e radiografias: avaliar as causas potenciais de sinais inexplicáveis de desconforto ou dor, particularmente na doença da anca
Dor	Avaliações padronizadas da dor Avaliações através do prestador de cuidados
Investigação laboratorial	Hemograma completo, eletrólitos, soroquímicos e análise de urina
Exame físico detalhado e história	Exame e história para incluir áreas descritas acima, bem como avaliação da pele e geniturinária (incluindo avaliação para retenção urinária)*

\*Indica as áreas em que o comité diretivo de peritos clínicos acrescentou ao conteúdo, derivado das declarações de orientação consensual

- Otorrinolaringologia, ouvido, nariz e garganta; RM, ressonância magnética

de peritos no tratamento de epilepsia em doentes com MPS indicam que não existem diferenças clinicamente significativas no controlo e gestão das convulsões entre doentes com síndrome de Sanfilippo e outros doentes com epilepsia [76]. Por conseguinte, devem ser seguidos os protocolos padrão para o tratamento de convulsões [53]. Deve ser dada preferência à medicação antiepiléptica com menos interações medicamentosas e que não exija a monitorização dos níveis dos fármacos terapêuticos.

### **Sono**

As alterações do sono são uma característica quase constante da síndrome de Sanfilippo, afetando 87-92% dos doentes [67, 83]. As alterações do sono incluem dificuldades em adormecer, acordar e vaguear frequentemente durante a noite, e um sono diurno mais intenso, quando comparado com indivíduos saudáveis [2, 10, 84]. A natureza implacável das perturbações do sono coloca um fardo pesado tanto sobre o doente como sobre a sua família, e pode causar grande angústia [10, 84].

Em doentes com distúrbios do sono, a avaliação médica deve considerar a presença de doenças do movimento ou atividade de convulsões [85], a deficiência de ferro no caso da síndrome das pernas inquietas, dor ou doenças intercorrentes, refluxo esofágico, doença dentária, e perturbações na respiração ou apneia do sono durante o sono. A perturbação do sono deve ser abordada com uma estratégia multimodal que inclua aconselhamento sobre higiene do sono, implementação de estratégias comportamentais, abordando a segurança do ambiente (por exemplo, trancar a porta para evitar danos resultantes no doente, vaguear fora de casa, removendo artigos que possam causar asfixia, remoção ou cobertura de superfícies duras, utilização de camas fechadas, e evitar mobiliário que possa ser tombado), tratando alguma perturbação do ritmo circadiano, e outras comorbilidades. É aconselhado o uso de diários de sono para a monitorizar as alterações, a evolução da perturbação do sono e a resposta às várias intervenções.

A apneia do sono está amplamente descrita como sendo uma causa de perturbações do sono em doentes com MPS [86, 87]. Um historial de apneia do sono e ronco devem ser procurados em todos doentes com síndrome de Sanfilippo que também apresentem perturbações do sono [87], e tanto o diagnóstico como a gestão da apneia do sono devem ser efetuados sob a orientação de um pneumologista e/ou otorrinolaringologista, dependendo da etiologia. Se o doente tem sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono simultaneamente com a hipertrofia dos adenoides e/ou amigdalina, a remoção de adenoides e/ou amígdalas deve ser realizada sem demora. Estes procedimentos podem ter de ser repetidos no caso de o tecido voltar a crescer e a apneia obstrutiva do sono voltar a surgir mais tarde. Deve ser considerada a terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) para doentes que manifestem a presença de apneia obstrutiva do sono que persiste após a

adenoidectomia e/ou amigdalectomia. A implementação do CPAP irá provavelmente necessitar a longo prazo de mais apoio a nível comportamental ou de outro tipo, para ajudar a aumentar a aceitação do dispositivo por parte do doente. Recomenda-se o acompanhamento contínuo dos doentes que estão a receber medicação para doenças respiratórias e do sono, cuja frequência dependerá da gravidade da doença respiratória e da alteração respiratória presente no sono.

Os doentes com síndrome de Sanfilippo podem sofrer perturbações no seu ritmo circadiano [86, 88], que podem ser parcialmente tratadas através da suplementação com melatonina [9, 10, 71]. Se a melatonina for introduzida como tratamento, recomenda-se começar com uma dose baixa (0,5-2 mg) e depois ir aumentando até doses mais elevadas de acordo com a resposta do doente [10, 89]. A dose tipicamente recomendada é de 2-10 mg à hora de deitar, porém ocasionalmente é necessária uma dose mais elevada.

### **Gestão da via aérea**

#### ***Gestão respiratória***

As infeções das vias respiratórias e sinopulmonares são comuns na síndrome de Sanfilippo [12], e complicações respiratórias como a pneumonia têm sido descritas como a principal causa de morte desta síndrome [90]. No entanto, as perturbações comportamentais em doentes com a síndrome de Sanfilippo podem mascarar os sinais típicos da infeção respiratória, fazendo com que o diagnóstico apenas aconteça quando a infeção respiratória já tiver progredido. Por conseguinte, os clínicos devem considerar um diagnóstico de pneumonia em doentes com síndrome de Sanfilippo e devem solicitar um diagnóstico radiológico assim que exista uma suspeita de uma infeção respiratória, e efetuar tratamento imediato com antibióticos assim que a pneumonia é confirmada.

Como parte dos cuidados clínicos de rotina, os doentes com síndrome de Sanfilippo devem ser submetidos a avaliações clínicas regulares e exames físicos para facilitar a deteção precoce de complicações respiratórias, ou outras. Estas etapas devem incluir a avaliação de sinais vitais (por exemplo, frequência respiratória, frequência cardíaca, altura e peso) e exame de rotina da respiração (incluindo o nariz e a orofaringe). A investigação do historial clínico deve incluir a higiene do sono, a sua qualidade e duração, sintomas de doença respiratória do sono, historial de sintomas respiratórios (por exemplo, tosse crónica), historial de pneumonia, historial de secreções orais, historial de dificuldades na alimentação, historial de doença gastroesofágica, e historial de secreções nasais e/ou congestão nasal. Achados alterados podem implicar a necessidade de medição da saturação de oxigénio ou monitorização não invasiva de dióxido de carbono, se disponível. As secreções orais excessivas podem ser geridas por sucção manual e/ou medicamentos, tais como atropina ou glicopirrolato [84, 91, 92].

As vacinas de rotina para crianças devem ser dadas consoante o plano nacional destes cuidados, incluindo as vacinas de gripe anuais. De acordo com as diretrizes, o Pneumovax 23 é recomendado para doentes com síndrome de Sanfilippo que estão em risco acrescido de doença pneumocócica [12]. Embora seja considerado provável um potencial aumento do risco de doença grave devido à infeção por COVID-19 em doentes com síndrome de Sanfilippo, a experiência nestes doentes é limitada e a vacinação é recomendada de acordo com os protocolos globalmente aceites.

### **Anestesia e cuidados peri-operatórios**

Os doentes com síndrome de Sanfilippo podem necessitar de anestesia para intervenções cirúrgicas que ajudam a controlar a sua doença (ex. extrações dentárias e amigdalectomia) ou para realizar avaliações tais como ressonância magnética, punção lombar, ou ecocardiografia [93, 94]. Durante a anestesia e a cirurgia destes doentes, podem ocorrer complicações [94, 95], embora normalmente a uma taxa mais baixa do que em doentes com outras MPS [96].

Uma análise retrospectiva de 126 casos de anestesia em 37 doentes com síndrome de Sanfilippo descobriu que as complicações mais comuns relacionadas com a anestesia foram bradicardias ou taquicardias (2,4% dos eventos anestésicos), insuficiência respiratória (1,6%), hipoxemia (1,6%), e atelectasia (1,6%) [96].

Para mitigar os riscos respiratórios em doentes com síndrome de Sanfilippo, a sedação e a administração de anestésicos devem ser sempre conduzidas em ambiente hospitalar que tenha disponível profissionais experientes em anestesia e preparados para gerir emergências complexas das vias respiratórias. Nas situações em que a realização de um procedimento ou de uma avaliação seja mais eficiente e humana se decorrer sob anestesia, o número de eventos anestésicos deve ser minimizado dentro do razoável, combinando procedimentos e coordenando esforços com a equipa multidisciplinar, na medida do possível.

Para doentes com problemas comportamentais e cognitivos, devem ser consideradas soluções de internamento centradas no doente de forma a garantir a sua segurança e bem-estar antes e depois da anestesia [93–95, 97]. Tais soluções podem incluir: permitir o acesso dos pais/responsáveis ao doente durante a indução da anestesia e após uma situação de emergência/recuperação; proporcionar um ambiente com poucos estímulos e com portas de segurança/fecho para reduzir o risco de fuga do doente; a utilização de técnicas e artigos de distração; considerar preocupações de segurança no que diz respeito à impulsividade, hiperatividade, e risco de fuga do doente; e disponibilização de pessoal suplementar para supervisionar, de acordo com o que for adequado para satisfazer as necessidades de cada doente.

Antes da anestesia, os prestadores de cuidados de enfermagem e médicos devem rever as diretrizes atualizadas, avaliar a dor basal, e as necessidades de conforto dos doentes e suas famílias. A revisão

pré-operatória das condições de anestesia e a avaliação das vias respiratórias devem ser realizadas antes do dia programado para o procedimento, com o intuito de dar tempo para renuir todo o equipamento e todos os profissionais necessários para o evento de sedação. A menos que contraindicados, os medicamentos crónicos devem ser administrados no dia da anestesia, de acordo com as orientações de jejum, em particular os anticonvulsivos e os medicamentos neuro-comportamentais.

Enquanto os problemas das vias respiratórias relacionadas com a anestesia são menos comuns na síndrome de Sanfilippo do que em outras mucopolissacaridoses, quando ocorrem, podem ser graves. Ao preparar um doente com Síndrome de Sanfilippo para anestesia, a equipa deve estar preparada para uma laringoscopia e intubação potencialmente difíceis [93–95, 97]. Se houver suspeita de uma obstrução das vias respiratórias superiores que possa complicar a entubação, é recomendada uma endoscopia pré-operatória flexível (nasofaringolaringoscopia) a fim de inspecionar as vias respiratórias superiores. As máscaras laríngeas são uma boa alternativa à entubação traqueal para muitos doentes em que é inviável a utilização da via aérea nativa ou se o procedimento for curto e não invasivo (por exemplo, ressonância magnética). Pode ser considerada a anestesia geral por via aérea nativa (sem entubação faríngea ou laríngea) para doentes com síndrome de Sanfilippo; no entanto, a utilização de manobras básicas para as vias respiratórias (por exemplo, elevação do queixo, rotação do ombro, CPAP e vias orais ou nasais) e outros adjuvantes (por exemplo CPAP) podem ser necessários [93–95, 97].

### **Manifestações somáticas de MPS III Considerações otorrinolaringológicas e audiológicas**

A perda de audição é comum em doentes com síndrome de Sanfilippo e pode contribuir para o atraso da fala, problemas comportamentais e de aprendizagem [9]. A perda auditiva pode ser de condução, neurosensorial, ou mista devido a uma combinação de disostose dos ossículos do ouvido médio, anomalias no ouvido interno, otites médias frequentes e alterações na função neurológica [12]. Para assegurar a deteção precoce, deve ser efetuada uma avaliação pela otorrinolaringologia e realizados testes audiológicos imediatamente após o diagnóstico, com um acompanhamento pelo menos a cada 12 meses e com maior frequência se houver episódios recorrentes de otites ou suspeitas de alterações na audição. Quando há perda auditiva ou identificação de otite média com efusão, o acompanhamento pode precisar de ser mais frequente, e de acordo com as características de cada doente.

Quando detetada, deve ser realizada a gestão clínica precoce e agressiva da deficiência auditiva e da efusão auditiva de forma a otimizar o desenvolvimento linguístico durante os períodos críticos de desenvolvimento. A cirurgia otorrinolaringológica continua a ser um procedimento



terapêutico fundamental para reduzir a frequência e a gravidade das infecções dos ouvidos, mesmo que estas intervenções não resultem na sua cura [86, 98]. Se for detetada uma perda auditiva de condução causada por efusão no ouvido (com duração superior a 2 meses se bilateral ou a 4 meses se unilateral), os tubos transtimpânicos devem ser inseridos sem demora de forma a maximizar a audição e a reduzir os sintomas.

A avaliação audiológica deve incluir avaliações tanto da condução aérea como da condução óssea. Quando é necessária a avaliação auditiva e não é possível realizar os testes comportamentais, deve ser considerada a realização de um exame de potenciais evocados auditivos do tronco cerebral sob sedação ou anestesia geral. As decisões sobre a utilização de aparelhos auditivos devem ser feitas em estreita colaboração com a família e as necessidades auditivas do doente devem ser sempre claramente documentadas nos seus registos e planos de cuidados e acompanhadas de conselhos sobre comunicação e suporte auditivo, principalmente em contexto educacional. Deve ser considerada a utilização de aparelhos auditivos do tipo “por detrás do ouvido” para doentes com perda auditiva. O comportamento desafiante dos doentes não deve ser usado como desculpa para não experimentar a utilização de um aparelho auditivo, especialmente em contexto educacional.

A doença do ouvido pode também traduzir-se em alterações no equilíbrio. Os problemas de equilíbrio podem ter um impacto significativo na qualidade de vida, particularmente na mobilidade, e pode ser negligenciada em doentes incapazes de comunicar os seus sintomas eficazmente. Considerar a doença do ouvido como um fator no surgimento ou no agravamento de problemas de equilíbrio pode revelar uma etiologia potencialmente tratável. Os otorrinolaringologistas podem ajudar numa avaliação especializada destas preocupações.

### **Considerações oftalmológicas**

Uma proporção de doentes com síndrome de Sanfilippo tem a visão afetada, mas tanto a altura de início como a progressão da deficiência visual não têm sido muito estudadas até à data. A retinopatia pigmentar é considerada uma manifestação ocular muito comum em doentes com síndrome de Sanfilippo [29], com uma gravidade que vai desde manifestações subclínicas apenas visíveis por eletrorretinografia até à doença clínica moderada a grave que leva a problemas como a nictalopia (cegueira noturna) e visão geral diminuída [99-102]. As córneas dos doentes com síndrome de Sanfilippo tipo A e tipo B parecem límpidas, mas apresentam aumento do diâmetro médio e do espaçamento das suas fibrilhas [101, 103]. Também foram descritos casos com atrofia ótica e edema do disco [104].

Recomenda-se um exame oftalmológico de rotina a cada 12 meses ou com maior frequência se clinicamente indicado. A avaliação oftalmológica deve incluir a avaliação da visão em ambos os olhos, avaliação ortóptica, refração, exame dos segmentos anterior e posterior do olho (incluindo o exame da córnea, retina, e nervo ótico), e medição da pressão

intraocular. Os doentes com problemas comportamentais podem necessitar de exame sob anestesia, pelo que neste caso devem ser ponderados os riscos e os benefícios.

Dado que os sinais clínicos de perda de visão podem ser difíceis de detetar ou podem não existir em doentes com dificuldades de comunicação, a contribuição dos seus cuidadores é essencial. Um eletrorretinograma pode confirmar o diagnóstico quando há suspeita de retinopatia devido a sintomas de cegueira noturna ou visão deficiente em baixa luz, perda de campo visual ou redução da visão, ou sinais de alteração pigmentar da retina, mas devem ser ponderados os benefícios de conhecer o diagnóstico versus o risco de anestesia.

Doentes com síndrome de Sanfilippo e deficiência visual devem ter acesso a apoios e serviços para pessoas com deficiência visual em vários contextos, em casa, na comunidade e na escola. O apoio à deficiência visual deve ser incluído no contexto escolar como parte do plano educativo individual de cada criança/jovem com Sanfilippo.

### **Cuidados dentários**

As características dentárias dos doentes com síndrome de Sanfilippo não estão tão bem descritas como as de outras MPS [105], com as observações específicas da doença limitadas à obliteração generalizada das câmaras pulpares e dos canais radiculares [106, 107]. No entanto, os doentes com MPS são tipicamente considerados de alto risco para a ocorrência de doença dentária [105]. Por conseguinte, recomenda-se uma boa higiene oral básica com escovagem bi-diária assim como evitar a ingestão regular de bebidas açucaradas.

As visitas regulares ao dentista, as aplicações preventivas de flúor, e o tratamento dentário devem ser incluídos na abordagem multidisciplinar da equipa. Os problemas de saúde oral devem ser descartados no cenário de alterações do comportamento, agitação, angústia, mudanças nos padrões de sono, mudanças nos hábitos alimentares, ou uma mudança nos comportamentos sensoriais orais.

Aos doentes com dificuldades em limpar os alimentos da cavidade oral ou que tomam diariamente medicamentos líquidos adoçados, deve ser oferecida água ou então, proceder à limpeza dos dentes depois das refeições e snacks. Uma vez que escovar os dentes pode ser um desafio em doentes que têm uma aversão sensorial ou que não compreendem esta tarefa, outras estratégias tais como escovas de dentes trilaterais, blocos de mordedura e técnicas de distração podem ser úteis. Recomenda-se a utilização de selantes dentários para evitar e/ou deter cáries dentárias nos molares primários e/ou permanentes, que devem ser monitorizados quanto à sua integridade em cada visita ao dentista e restaurados conforme indicado. Se for necessária sedação para a realização dos procedimentos dentários, os cuidados dentários devem ser realizados num estabelecimento hospitalar com profissionais experientes em anestesia.

### **Gestão nutricional e gastrointestinal**

Os problemas gastrointestinais são comuns nos doentes com síndrome de Sanfilippo e tipicamente incluem fezes fluidas de causa não infecciosa que podem ser crônicas ou recorrentes e/ou obstipação [12].

Os problemas intestinais podem ser uma fonte de desconforto e angústia para os doentes e podem manifestar-se através de um aumento dos distúrbios comportamentais, aumento das perturbações do sono, ou outras expressões alternativas de dor. Para mitigar o desconforto e a angústia, os regimes de manutenção terapêutica devem visar a eliminação adequada e consistente das fezes de forma a manter o conforto e a saúde do doente. A diarreia é geralmente episódica em doentes com síndrome de Sanfilippo, mas pode ser persistente em alguns indivíduos e pode ser exacerbada por frequentes tratamentos com antibióticos ou infeções recorrentes. O tratamento da diarreia pode incluir, quando necessário, medicamentos (por exemplo, opiáceos sintéticos para reduzir a motilidade intestinal). O plano de cuidados deve fazer notar, particularmente para todos os prestadores de cuidados nos contextos educativo e terapêutico, que a diarreia não infecciosa relacionada à síndrome de Sanfilippo não deve ser uma causa de exclusão das atividades educativas e terapêuticas.

Para esta síndrome, não foi estudado nenhum plano dietético específico que possa fornecer orientações e recomendações dietéticas, para além dos conselhos gerais para uma dieta saudável. É recomendada a monitorização e a restauração de carências de micronutrientes para apoiar as funções metabólicas. Os doentes também devem ser monitorizados para o refluxo gastroesofágico, que pode contribuir para o aumento dos distúrbios comportamentais ou das perturbações do sono. Quando presente, deve ser considerado testar a utilização de medicação anti-refluxo, a modificação da dieta, ou uma combinação das duas.

A avaliação da capacidade de comer, beber e engolir deve ser realizada por um terapeuta da fala e da linguagem no momento do diagnóstico, e ser depois monitorizada pelo menos anualmente, se for clinicamente indicado. Os clínicos do comité diretivo recomendam ainda que os prestadores de cuidados primários obtenham, durante as consultas de rotina, o historial sobre quaisquer preocupações de segurança com a ingestão de alimentos sólidos, líquidos e a deglutição, solicitando encaminhamento adicional se necessário. As avaliações clínicas fornecem a melhor informação quando conduzidas durante as refeições e numa variedade de ambientes (por exemplo, casa e escola) para observar qualquer alteração comportamental e cognitiva que surja na hora das refeições. O encaminhamento para um nutricionista é recomendado para os doentes com síndrome de Sanfilippo, que tenham uma dieta substancialmente autolimitada, perda de peso ou atraso no crescimento, que apresentem alterações sensoriais que limitem uma nutrição adequada, ou experienciem um declínio das suas competências oro-motoras que prejudique um consumo calórico

normal durante um período de tempo razoável. Tal encaminhamento deve ser feito em conjunto com o encaminhamento para um especialista em linguagem, fala e alimentação. As modificações da dieta e dos fluidos devem ser feitas utilizando a *International Dysphagia Diet Standardization Initiative framework* (<https://iddsi.org/framework/>) e estar a cargo de um terapeuta especialista em linguagem, fala e alimentação. Nos casos em que a alimentação oral esteja associada a uma nutrição inadequada ou quando existe risco significativo de aspiração ou histórico de pneumonia por aspiração, deve ser considerada, em conjunto com a família do doente, a colocação de uma sonda nasogástrica de alimentação. Quando existem sinais de alerta para disfunções faríngeas (por exemplo, tosse, voz molhada, ou infeções recorrentes do trato respiratório inferior), o doente deve ser encaminhado para um exame de Videofluoroscopia da Deglutição em consulta com um terapeuta da fala-linguagem-alimentação.

Outras manifestações gastrointestinais da síndrome de Sanfilippo incluem elevações nas enzimas hepáticas (alanina aminotransferase  $\leq 3,5$  vezes o limite superior do normal [ULN]; aspartato aminotransferase  $\leq 1,5 \times$  ULN) e hepatomegalia, que normalmente não requerem intervenção. As hérnias umbilicais e inguinais devem ser monitorizadas durante os exames de rotina e podem exigir intervenção, caso se tornem problemáticas.

### **Manifestações cardíacas**

Em casos raros, as manifestações cardíacas podem requerer intervenção em doentes com síndrome de Sanfilippo. A acumulação de GAG pode levar a cardiomiopatia, doença valvular de grau baixo e/ou válvulas displásicas, arritmia, devido à acumulação de sulfato de heparano no sistema de condução, e outras complicações que podem ser problemáticas nos doentes que sobrevivam até à idade adulta [108, 109]. Por exemplo, pelo menos dois estudos de caso descrevem adultos com os tipos A e C da síndrome de Sanfilippo que apresentavam um bloqueio atrioventricular sintomático que exigiu a implantação de um pacemaker [110, 111].

Num estudo de 30 doentes com síndrome de Sanfilippo ( $n = 16$  idade  $< 18$  anos), nenhum dos indivíduos tinha sinais ou sintomas de doença cardíaca, mas eram predominantes situações subclínicas de disfunção sistólica e diastólica e anomalias valvulares, e em cerca de 16% foi observado na eletrocardiografia (ECG) um bloqueio atrioventricular de primeiro grau [108].

Todos os indivíduos com síndrome de Sanfilippo devem fazer uma avaliação cardíaca de base no momento do diagnóstico que deve incluir um exame físico, aos sinais vitais (por exemplo pressão arterial), um ecocardiograma e um ECG.

A partir daí, é recomendado um ecocardiograma a cada 24 meses se não existirem anomalias no ecocardiograma inicial. Se forem detetadas anomalias no ecocardiograma inicial ou nos seguintes, a frequência deve aumentar para um ecocardiograma a cada 12 meses.

Recomenda-se a realização de um ECG de 12 derivações e a obtenção de um electrocardiograma a cada 12 meses em doentes com síndrome de Sanfilippo, e, sempre que necessário, devido à dificuldade de avaliar os sintomas nestes doentes. Se um ECG for anormal, deve ser colocado um monitor Holter durante pelo menos 24-48h para uma avaliação exaustiva.

### **Gestão de complicações ortopédicas**

As complicações ortopédicas são uma fonte de desconforto e angústia em doentes com síndrome de Sanfilippo, envolvendo frequentemente alterações nas ancas e na coluna [112]. A osteonecrose da cabeça femoral e a displasia da anca podem ser uma fonte particularmente grave de desconforto, e uma possível intervenção deve ser considerada caso a caso. Complicações que requerem uma intervenção cirúrgica são por exemplo a presença de escoliose progressiva [112]. A baixa densidade óssea e a insuficiência ou deficiência de vitamina D são prevalentes, e os doentes com mobilidade reduzida ou um historial de medicação antiepiléptica estão em risco de osteoporose e fraturas [113].

Os doentes com síndrome de Sanfilippo devem ser submetidos a um exame ortopédico completo no momento do diagnóstico. As diretrizes de consenso também recomendam a avaliação radiográfica das ancas e da coluna vertebral no momento do diagnóstico e a cada 1-2 anos a partir dos 7 anos de idade, ou mais cedo se clinicamente indicado. No entanto, após uma análise ponderada, o comité diretivo de médicos especialistas recomenda o aperfeiçoamento destas orientações com base na acessibilidade aos especialistas e aos riscos associados aos procedimentos. Considera-se que para doentes sem sintomas musculoesqueléticos evidentes, a avaliação ortopédica inicial pode ser realizada pelo clínico de cuidados primários através da realização de um exame musculoesquelético e de uma radiografia das ancas e da coluna vertebral. Pesando os riscos de exposição cumulativa à radiação devido à realização periódica de radiografias aquando da monitorização, o comité de médicos especialistas sugere que deve ser realizada uma radiografia no momento do diagnóstico e depois apenas quando for clinicamente indicado. A menos que haja suspeita clínica, a monitorização da instabilidade da coluna cervical não é recomendada. Para além do exame músculo-esquelético de rotina, as visitas anuais devem também monitorizar a presença de dedos em gatilho (trigger finger), joelho valgo, curvatura anormal da coluna, anteversão femoral e torção tibial que não pareçam melhorar ou que piorem com a idade, com encaminhamento para um ortopedista de acordo com o que for clinicamente indicado. Dado que a dor pode ser difícil de avaliar e localizar em doentes com deficiência cognitiva e distúrbios comportamentais, deve considerar-se a realização de estudos radiográficos das ancas na avaliação de outros sinais inexplicáveis de desconforto ou dor.

### **Facilitar as atividades de vida diária e manter a qualidade de vida**

#### **Gestão da dor e da angústia**

Embora as características neurológicas da síndrome de Sanfilippo possam ser o foco principal dos cuidados a prestar ao doente, manifestações físicas como a dor e o desconforto devido a problemas músculo-esqueléticos ou gastrointestinais, podem exacerbar os desafios neurocognitivos e comportamentais experienciados por indivíduos com esta doença [9].

Assim, após uma avaliação apropriada das complicações médicas tratáveis, a gestão da dor deve ser uma parte fundamental do tratamento de doentes com síndrome de Sanfilippo, com o objetivo de melhorar a sua qualidade de vida e manter a mobilidade. Nomeadamente, os doentes com défices cognitivos podem expressar dor ou desconforto através de uma gama de comportamentos não comuns e específicos à sua individualidade [114].

Deve haver um limiar baixo para dar início a uma investigação de fontes de dor em doentes que apresentem uma escalada das anomalias comportamentais ou o agravamento das perturbações do sono, ou que apresentem um aumento significativo da agitação. A investigação para fontes de dor ou desconforto podem incluir a consideração de dores de cabeça (com consideração de alterações na pressão intracraniana ou sintomas de hidrocefalia de pressão normal), desconforto abdominal (ex. refluxo ácido, úlceras, dores derivadas a gás intestinal, e obstipação), doença articular (por exemplo, artralgia, artrite, e osteonecrose da cabeça femoral), problemas de ORL (por exemplo otite e sinusite) e dores relacionadas com a dentição (Tabela 4). Nos casos de dor persistente, angústia ou agitação em que a avaliação em ambulatório for pouco esclarecedora, recomenda-se o internamento hospitalar para uma avaliação médica rigorosa e completa. Esta avaliação deve incluir a radiografia da anca e da coluna vertebral; exame dentário para sinais de cáries; ecografias abdominais para investigar uma potencial obstipação ou outra obstrução; exame oftalmológico tendo em consideração a análise de sinais de pressão intracraniana elevada ou pressão intraocular; hemograma completo com diferencial para verificar se há infeção ou anemia; medição de eletrólitos; e se outras investigações não forem conclusivas sugere-se a realização de imagiologia cerebral (ressonância magnética ou tomografia computadorizada) para a pesquisa de ventriculomegalia, atrofia, ou hemorragia intracraniana [115]. É reconhecido que a hidrocefalia comunicante (devido a uma reabsorção defeituosa do líquido cefalorraquidiano) é menos comum em doentes com síndrome de Sanfilippo do que em outras MPS e pode ser difícil de distinguir de atrofia cerebral nos exames de ressonância magnética [116]. No entanto, dado que doentes com acumulação de GAG nas MPS I e MPS II também apresentam reabsorção anormal do líquido cefalorraquidiano [117, 118], é razoável considerar a hidrocefalia comunicante como uma potencial causa de dor e angústia em doentes com síndrome de

Sanfilippo e a sua presença deve ser investigada. Na avaliação do aumento da pressão intracraniana, a evidência de papiledema pode indicar pressão elevada, mas não é um indicador fiável de pressão intracraniana cronicamente elevada; portanto, um fundo ocular normal não exclui a presença de sintomas relacionados com a pressão intracraniana. Devem ser incluídas avaliações padronizadas da dor apropriadas para o nível cognitivo do doente e/ou avaliações dos cuidadores nas consultas regulares de acompanhamento destes doentes. Para doentes que apresentem uma capacidade de comunicação limitada, é recomendado o *Non-Communicating Children's Pain Checklist* [119].

### **Educação especial, fisioterapia, terapia ocupacional, linguagem e intervenções terapêuticas complementares**

Os doentes com síndrome de Sanfilippo têm necessidades únicas e trajetórias de desenvolvimento que requerem uma reflexão cuidada e informada durante todo o seu percurso de cuidados. As alterações na neurocognição, linguagem e nas competências motoras podem ser subtis e não evidentes de dia para dia ou mesmo de mês para mês. Sem uma monitorização cuidada e consistente destes resultados por profissionais treinados, é impossível determinar que intervenções estão a beneficiar um doente e se abordagens alternativas precisam de ser adaptadas. Neste sentido, é recomendada a utilização consistente de ferramentas de medição já estabelecidas de forma a acompanhar as capacidades motoras ao longo do tempo (por exemplo, o *Peabody Developmental Motor Scales II*, o *Bayley-III motor domain* e o *Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency*, segunda edição) [74], com a seleção das medidas mais apropriadas para o doente [120].

Enquanto para muitas crianças que não têm doenças neurodegenerativas os objetivos para receber intervenções de apoio são definidos com base numa melhoria antecipada em competências relevantes, na síndrome de Sanfilippo o curso natural da doença leva a que as crianças para além de um certo ponto, ou percam, ou nunca adquiram tais competências. Assim, as intervenções de apoio devem focar-se em manter os níveis de competências existentes em vez de exigir melhoria das capacidades do doente para que se qualifique para continuar a ter acesso a tais tratamentos. Do mesmo modo, os objetivos terapêuticos para as terapias de reabilitação, físicas ou da fala, devem concentrar-se em prolongar as competências por tanto tempo quanto possível e melhorar a qualidade de vida e o acesso funcional a ambientes educativos e sociais. O défice cognitivo e a natureza progressiva da síndrome não devem impedir o acesso de um doente a serviços de apoio à visão, audição, comportamento, ou quaisquer outros serviços; deve ser recomendado o acesso a estes serviços ao doente, mesmo após um declínio nas competências e nas capacidades relevantes.

A existência de um ambiente educacional enriquecedor e de alta qualidade, no qual o envolvimento dos pares ocorra de forma regular,

ajuda a assegurar e a maximizar os ganhos no desenvolvimento e a manutenção de competências [9, 12, 67, 71]. Rotinas consistentes e horários estruturados podem ter uma influência positiva sobre o comportamento e qualidade de vida dos doentes com síndrome de Sanfilippo. Na medida do possível, estes doentes merecem ser estimulados e incluídos, mesmo quando os processos de deterioração já começaram. Proporcionar um acompanhamento individualizado no ambiente escolar é útil e muitas vezes necessário para manter a segurança do doente e dos restantes alunos na sala de aula, bem como para maximizar a atenção da criança, reforçar adequadamente as suas tentativas de comunicação, e apoiá-la durante as atividades educativas.

A regressão da fala pode contribuir para a angústia e frustração do doente e da sua família, sendo a disfluência e a apraxia da fala, os sinais de aviso prévio de regressão em doentes com síndrome de Sanfilippo [11]. Uma série de métodos de comunicação aumentativa e alternativa (CAA) podem ser utilizados para aumentar, complementar, ou substituir a fala de doentes com necessidades de comunicação complexas [121]. Tais métodos variam entre ferramentas básicas (por exemplo quadros com imagens e botões de saída de voz única), a dispositivos inteligentes e dispositivos de CAA que integrem hardware e software para apoiar as necessidades de comunicação do doente. Os potenciais benefícios destas abordagens devem ser considerados caso a caso, fazendo notar que os doentes com síndrome de Sanfilippo podem requerer uma terapia mais longa e mais intensiva para alcançar o sucesso com estes métodos. As abordagens acima referidas devem ser aplicadas a doentes com síndrome de Sanfilippo o mais cedo possível (ou seja, durante a capacidade cognitiva máxima e mesmo antes da perda do discurso verbal). Os métodos de CAA devem ser iniciados por um profissional formado e numa base experimental para determinar a sua adequação e viabilidade, depois, tão rápido quanto possível, a sua utilização deve ser generalizada e devem ser utilizados em casa e em contextos educativos. O tipo de CAA pode precisar de ser ajustado ao longo do tempo de acordo com a necessidade, capacidade e nível de envolvimento do doente. A sua conjugação com terapias comportamentais será útil para aumentar a aceitação e reforçar positivamente a utilização destes instrumentos de comunicação.

A fisioterapia regular pode reduzir o desconforto físico e apoiar alguns aspetos da mobilidade dos doentes com Síndrome de Sanfilippo, o que pode ter efeitos benéficos sobre a desatenção ou outros comportamentos que possam ser motivados por dor ou frustração, bem como sobre a saúde óssea, a motilidade gastrointestinal, pode também evitar feridas de pressão e permitir que os doentes mantenham acesso ao seu ambiente. Assim, na nossa opinião, a fisioterapia deve ser considerada o mais cedo possível e ser executada regularmente antes, durante, e para além do declínio das capacidades motoras globais para manter a mobilidade e o funcionamento, e reduzir o desenvolvimento de contraturas. A amplitude de

movimento da parte superior e das extremidades inferiores devem ser avaliadas no diagnóstico, na primeira visita a qualquer novo profissional de fisioterapia, e pelo menos de 6 em 6 meses. A órtese pode ajudar no equilíbrio, posicionamento dos pés e tornozelos, e a melhorar e manter a função de marcha e mobilidade por mais tempo.

Para ajudar a facilitar as atividades diárias destes doentes, a cada 6 meses devem ser discutidas as necessidades de equipamento de apoio, e feitas as prescrições e os encaminhamentos apropriados às necessidades dos doentes. É importante haver uma abordagem proativa e virada para o futuro para assegurar que o equipamento adaptativo necessário é garantido quando necessário, incluindo cadeira de rodas ou carrinho de passeio médico, bipedestador (*stander*), cadeira de banho, cadeira de atividades, camas de segurança, elevadores, ou assentos de automóvel especializados. Do mesmo modo, as adaptações ao ambiente doméstico ou escolar podem ser necessárias devido à falta de noção do perigo e ao declínio cognitivo do doente, mas com capacidades motoras preservadas.

### **Crescimento**

Embora os doentes com síndrome de Sanfilippo tenham geralmente um peso e altura normais para a sua idade gestacional à nascença, os adultos com síndrome de Sanfilippo são geralmente de baixa estatura [122, 123]. Num estudo de 182 doentes com síndrome de Sanfilippo na Alemanha, foi observado um crescimento acelerado no primeiro ano de vida, seguido de uma desaceleração do crescimento a partir dos 4,5 - 5,0 anos de idade. Na idade adulta, estes doentes são mais baixos do que o esperado com base na altura dos seus respetivos pais [123]. Do mesmo modo, os gráficos de crescimento dos doentes com síndrome de Sanfilippo nos Países Baixos mostraram um abrandamento significativo do crescimento a partir dos 6 anos de idade [122]. Os gráficos de crescimento específicos de doenças são ferramentas importantes para acompanhar o crescimento e reconhecer o desvio do padrão e ajudar os médicos a aconselhar os pais sobre as expectativas de crescimento. Por conseguinte, o crescimento deve ser monitorizado e devem traçar-se curvas de crescimento específicas da síndrome de Sanfilippo [123].

### **Puberdade**

O início da puberdade pode ser precoce em doentes com síndrome de Sanfilippo [124, 125]. Se houver sinais de puberdade precoce, é necessário o encaminhamento para um endocrinologista pediátrico. O uso de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofina não é contraindicado para doentes com síndrome de Sanfilippo e deve ser considerado em consulta com o doente e a sua família.

### **Apoio à família**

A aceitação de um diagnóstico de síndrome de Sanfilippo - uma doença da qual que muitas pessoas podem nunca ter ouvido falar - pode ser extremamente desafiante para os membros da

família. Os cuidadores devem receber aconselhamento sobre a história natural da progressão da doença na ausência de um tratamento modificador da doença, tanto no momento do diagnóstico, como ao longo do curso da mesma. Compreender quais são os sintomas esperados desta doença pode ajudar a 'normalizar' os comportamentos difíceis do doente, o sono, e outras preocupações durante outros momentos de elevado stress ou de alteração dos padrões de sintomas [53, 126, 127]. No entanto, isto não deve suprimir a necessidade de avaliar a utilização de modificadores dos sintomas que podem melhorar a qualidade de vida do doente e da sua família.

Dado que os membros da família que vivem ou cuidam de um indivíduo com síndrome de Sanfilippo sofrem de stress psicológico e desafios sociais significativos, é necessária uma avaliação frequente e proactiva da ansiedade, depressão, e stress traumático crónico dos cuidadores conjuntamente com um encaminhamento adequado [126]. As associações de doentes fornecem fóruns de apoio entre pares e podem facilitar a prestação de serviços e a concessão de apoios financeiros por parte do governo e a obtenção de outros recursos disponíveis na comunidade. Devem ser envolvidas equipas de cuidados paliativos, com acompanhamento regular das necessidades do serviço a prestar à família e ao doente, pois estas necessidades variam em intensidade e tipo, dependendo da idade e da extensão da progressão da doença.

### **Discussão**

Embora não existam terapias aprovadas para doentes com Síndrome de Sanfilippo, várias terapias específicas para estas doenças estão a ser desenvolvidas e foram realizados ou estão em curso uma série de ensaios clínicos (por exemplo, terapia de substituição enzimática com administração intravenosa e intratecal, terapia de redução do substrato, terapia génica na qual células estaminais autólogas são modificadas com lentivírus e terapia génica com vírus adeno-associados). Apesar da promessa que estas novas terapias trazem, este documento visa difundir as melhores orientações disponíveis sobre como reconhecer, diagnosticar e cuidar dos doentes com esta doença devastadora, progressiva e que reduz a esperança de vida, e tem por base um amplo consenso de um painel multidisciplinar de médicos especialistas de nove países.

De acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro exemplo de um guia consensual para a gestão de doentes com a síndrome de Sanfilippo. O seu desenvolvimento foi liderado por um comité diretivo, composto por peritos de renome internacional na síndrome de Sanfilippo. As recomendações aqui descritas refletem o conhecimento atual e a experiência existente nos cuidados aos doentes com esta patologia. Enquanto estas diretrizes pretendem que haja consistência nos cuidados a prestar a estes doentes, deve ser utilizado o juízo clínico para determinar eventuais desvios na calendarização proposta, tendo por base a história clínica do doente, a extensão das manifestações ao nível dos diversos órgãos

afetados, a variabilidade do fenótipo da doença, também em colaboração com a família, dado o potencial fardo das diversas avaliações que são propostas efetuar.

Reconhece-se que uma potencial limitação destas diretrizes é o facto de não integrarem totalmente variações locais nas terminologias e diferentes sistemas de cuidados de saúde, sendo que foram necessárias algumas modificações aos conteúdos das diretrizes para garantir a sua aplicabilidade a nível mundial. Além disso, dado o elevado número de conteúdos/informações que é necessário recolher para reunir a evidência científica publicada disponível e a experiência da prática clínica atual, nem todas as questões e teorias associadas à gestão da síndrome de Sanfilippo poderiam ser abordadas no âmbito desta revisão, embora seja fornecida uma lista completa das recomendações que chegaram a consenso no ficheiro adicional 1: Tabela S2. Algumas das diretrizes apresentadas para consideração não chegaram a consenso devido a variações nas práticas locais ou à falta de provas de apoio. Por exemplo, não se chegou a consenso sobre a adequação da monitorização de rotina da densidade óssea através da técnica de absorciometria por raios-X com dupla energia, para avaliar o risco de fratura em doentes com imobilidade funcional prolongada. Do mesmo modo, a monitorização de rotina para doenças da retina através de eletrorretinograma e/ou tomografia de coerência ótica em doentes que não têm deficiência visual explícita continua a ser um tema de debate. No entanto, não consideramos que as orientações fornecidas neste documento sejam substancialmente afetadas pela omissão destas recomendações. Como é comum na maioria das doenças raras, algumas características da doença não estão tão bem descritas na literatura como outras. Nessas áreas, existe um risco acrescido de enviesamento da opinião dos peritos baseada na experiência clínica individual de cada médico. Tentámos mitigar o impacto deste potencial enviesamento ao incluir um grande número de clínicos com experiência na síndrome de Sanfilippo, de uma vasta gama de especialidades e de localizações geográficas diferentes para que a sua experiência coletiva ofereça uma perspetiva mais abrangente.

O fardo para a família e para o doente é uma consideração importante na tomada de decisões médicas. A extensão do fardo que é experienciado ou antecipado por cada doente e seu agregado familiar é única. Além disso, os benefícios dos procedimentos de monitorização podem não ser imediatamente evidentes, podendo ser apreciados num momento posterior, quando os sintomas da doença evoluem e a equipa tem então uma linha de base para comparar, permitindo decisões clínicas mais informadas. Neste conjunto de orientações, o nosso objetivo é respeitar a autonomia dos doentes e das famílias, apresentando recomendações consensuais para o cuidado proativo da doença, compiladas num único documento, permitindo-lhes assim tomar as suas próprias decisões individuais e informadas, relativamente à avaliação de risco-

benefício-fardo em conjunto com a sua equipa de prestação de cuidados.

Como a experiência clínica de gestão de doentes com síndrome de Sanfilippo continua a crescer, juntamente com a compreensão das vias metabólicas subjacentes à doença, as estratégias descritas nesta revisão irão muito provavelmente requerer atualizações, para, assim, irem refletindo o colmatar das lacunas que restam no conhecimento acerca desta doença. A continuação do estudo de doentes com síndrome de Sanfilippo via estudos observacionais, registos clínicos, e estudos pré-clínicos é essencial para assegurar que o progresso continua a ser feito. Numa última análise, a disponibilidade das primeiras terapias específicas para a síndrome de Sanfilippo resultará numa grande transformação do panorama clínico e nas perspetivas para os doentes e famílias afetadas por esta doença. As orientações contidas aqui devem, portanto, ser revistas e atualizadas regularmente por um conjunto de peritos devidamente qualificados.

## Conclusões

A síndrome de Sanfilippo é uma doença neurodegenerativa complexa que, até à data, não tinha qualquer guia de cuidados clínicos publicado. Este documento, criado através da colaboração entre a *Cure Sanfilippo Foundation* (EUA) e a *Sanfilippo Children's Foundation* (Austrália), converte 178 diretrizes de orientação num documento de fácil compreensão, que fornece recomendações efetuadas por especialistas e baseadas em evidência científica atual. Esta revisão destina-se a ajudar a prestação de cuidados consistentes aos doentes e famílias afetadas pela síndrome de Sanfilippo, bem como facilitar intervenções para melhorar a sua qualidade de vida.

## Informação Suplementar

A versão online contém o material de informação suplementar disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6> em **Additional file 1**. Supplementary methods and results.

## Acknowledgements

The authors are grateful to Jonathan Morton PhD of Comradis Limited (Oxford, UK) for his assistance in writing this manuscript, funded by Cure Sanfilippo Foundation, and to the many clinicians globally who participated in the online survey to establish consensus.

## Author contributions

MD and CO'N devised the project and the main conceptual ideas and were in charge of overall direction and planning. KE performed the literature review and devised, distributed, and analyzed the survey. CO'N revised guideline statements and ED, LM, and KE provided administrative and technical support. CO'N, MD, and ED additionally provided the caregiver perspective. RG, SAJ, JM, NM, NJCS, and CBW were members of the steering committee who guided the direction of the project. They recommended members for the Guideline Development Group, reviewed guideline statements, and identified and filled gaps in recommendations. CO'N and NM took the lead in writing the manuscript with help from JM. All authors provided critical feedback and helped shape the research, analysis, and manuscript.

## Funding

Funding to support development of these consensus guidelines was provided in part by Global Genes, BioMarin Pharmaceutical Inc, Cure Sanfilippo Foundation, and Sanfilippo Children's

Foundation. Global Genes and BioMarin were not involved in any stages of the process and did not influence the design or content of the resulting guidance statements or manuscript.

#### Availability of data and materials

All data generated or analyzed during this study are included in this published article and its supplementary information files.

#### Declarations

##### Ethics approval and consent to participate.

Not applicable.

##### Consent for publication

Not applicable.

#### Competing interests

Nicole Muschol, Roberto Giugliani, Joseph Muenzer, Chester B. Whitley, Nicholas J. C. Smith, and Simon A. Jones have no competing interests in relation to this manuscript. Megan Donnell is on the Board of Sanfilippo Children's Foundation and has no competing interests in relation to this manuscript. Kristina Elvidge and Lisa Melton are employees of Sanfilippo Children's Foundation and have no competing interests in relation to this manuscript. Cara O'Neill is an employee of Cure Sanfilippo Foundation and has no competing interests in relation to this manuscript. Elise Drake is a volunteer of Cure Sanfilippo Foundation and has no competing interests in relation to this manuscript.

#### Author details

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, International Center for Lysosomal Disorders (ICLD), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. <sup>2</sup>DASA, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Casa dos Raros, Porto Alegre, Brazil. <sup>3</sup>University of Manchester, Manchester, UK. <sup>4</sup>University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA. <sup>5</sup>Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Women's and Children's Health Network and the Discipline of Paediatrics, University of Adelaide, Adelaide, Australia. <sup>6</sup>University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. <sup>7</sup>Sanfilippo Children's Foundation, Freshwater, NSW, Australia. <sup>8</sup>Cure Sanfilippo Foundation, Columbia, SC, USA.

Received: 7 April 2022 Accepted: 15 August 2022

#### Referências

- Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, Larena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: overall review. *Pediatr Int*. 2015;57(3):331–8.
- Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inher Metab Dis*. 2008;31(2):240–52.
- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;121(3):227–40.
- Heron B, Mikaeloff Y, Froissart R, Caridade G, Maire I, Caillaud C, et al. Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(1):58–68.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Human Genet*. 1999;105(1–2):151–6.
- Zelei T, Csetneki K, Voko Z, Siffel C. Epidemiology of Sanfilippo syndrome: results of a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):53.
- Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr*. 2008;97(11):1577–81.
- Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child*. 1995;73(1):77–81.
- Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, Horovitz DDG, Lampe C, Amartino H. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:35–40.
- Fraser J, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a survey of managing clinicians. *Clin Genet*. 2002;62(5):418–21.
- Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuus M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:43.
- Wagner VF, Northrup H. Mucopolysaccharidosis type III. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *Gene Reviews* ©. Seattle (WA) 1993.
- Valstar MJ, Bertoli-Avella AM, Wessels MW, Ruijter GJ, de Graaf B, Olmer R, et al. Mucopolysaccharidosis type IIID: 12 new patients and 15 novel mutations. *Hum Mutat*. 2010;31(5):E1348–60.
- Valstar MJ, Bruggenwirth HT, Olmer R, Wevers RA, Verheijen FW, Poorthuis BJ, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(6):759–67.
- Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, Olmer R, Ruijter GJ, Wevers RA, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype–phenotype correlations. *Ann Neurol*. 2010;68(6):876–87.
- Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ullrich K, Brulke T, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics*. 2007;120(5):e1255–61.
- Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, van der Helm RM, Durand S, van Diggelen OP, et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab*. 2008;93(2):104–11.
- Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, Tytki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2013;102(5):462–70.
- Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein HMJ, Valk L, Spaapen L, Maaskant MA, Curfs LMG. Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):293–301.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401–9.
- Buhrman D, Thakkar K, Poe M, Escolar ML. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(3):431–7.
- Delgado V, del Mar OM, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:189.
- Kuiper GA, Meijer OLM, Langereis EJ, Wijburg FA. Failure to shorten the diagnostic delay in two ultra-orphan diseases (mucopolysaccharidosis types I and III): potential causes and implications. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):2.
- Vieira T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: what happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet A*. 2008;146A(13):1741–7.
- Shapiro E, King K, Ahmed A, Rudser K, Rumsey R, Yund B, et al. The neurobehavioral phenotype in mucopolysaccharidosis type IIIB: na exploratory study. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;6:41–7.
- Wolfenden C, Wittkowski A, Jones SA, Rust S, Hare DJ. Autism spectrum disorder symptomatology in children with mucopolysaccharide disease type III. *Br J Learn Disabil*. 2019;47:5–11.
- Escolar M, Bradshaw J, Tharp Byers V, Giugliani R, Golightly L, Marques Lourenco C, et al. Development of a clinical algorithm for the early diagnosis and mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8: e20200002.
- Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*. 2013;93(5):1255–67.
- Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA, Stepien KM, Langendonk J, Marchal JP, et al. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):249.
- Bodamer OA, Giugliani R, Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): a changing landscape. *Mol Genet Metab*. 2014;113(1–2):34–41.
- Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(Suppl 5):v41–8.
- de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem*. 1992;38(6):803–7.
- Komosinska-Vassev K, Błat D, Olczyk P, Szeremeta A, Jura-Poltorak A, Winsz-Szczotka K, et al. Urinary glycosaminoglycan (uGAG) excretion in healthy pediatric and adolescent population. *Clin Biochem*. 2014;47(13–14):1341–3.
- Whitley CB, Draper KA, Dutton CM, Brown PA, Severson SL, France LA. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. II. Rapid

- quantification of glycosaminoglycan in urine samples collected on a paper matrix. *Clin Chem*. 1989;35(10):2074–81.
35. Whitley CB, Ridnour MD, Draper KA, Dutton CM, Neglia JP. Diagnostic test for mucopolysaccharidosis. I. Direct method for quantifying excessive urinary glycosaminoglycan excretion. *Clin Chem*. 1989;35(3):374–9.
  36. Byers S, Rozaklis T, Brumfield LK, Ranieri E, Hopwood JJ. Glycosaminoglycan accumulation and excretion in the mucopolysaccharidoses: characterization and basis of a diagnostic test for MPS. *Mol Genet Metab*. 1998;65(4):282–90.
  37. Giudici TA, Sunico H, Blaskovics M. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses types I-VII by fluorophore-labelled carbohydrate PAGE. *J Inher Metab Dis*. 1996;19(2):263–6.
  38. Kubaski F, Osago H, Mason RW, Yamaguchi S, Kobayashi H, Tsuchiya M, et al. Glycosaminoglycans detection methods: applications of mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):67–77.
  39. Fedele AO. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. *Appl Clin Genet*. 2015;8:269–81.
  40. Klein U, Kresse H, von Figura K. Sanfilippo syndrome type C: deficiency of acetyl-CoA:alpha-glucosaminide N-acetyltransferase in skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75(10):5185–9.
  41. Kresse H. Mucopolysaccharidosis 3 A (Sanfilippo A disease): deficiency of a heparin sulfamidase in skin fibroblasts and leucocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1973;54(3):1111–8.
  42. von Figura K. Human alpha-N-acetylglucosaminidase. 1. Purification and properties. *Eur J Biochem*. 1977;80(2):525–33.
  43. Karpova EA, Voznyi Ya V, Keulemans JL, Hoogeveen AT, Winchester B, Tsvetkova IV, et al. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS IIIA). *J Inher Metab Dis*. 1996;19(3):278–85.
  44. Yi F, Hong X, Kumar AB, Zong C, Boons GJ, Scott CR, et al. Detection of mucopolysaccharidosis III-A (Sanfilippo Syndrome-A) in dried blood spots (DBS) by tandem mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):59–63.
  45. Khaledi H, Gelb MH. Tandem mass spectrometry enzyme assays for multiplex detection of 10-mucopolysaccharidoses in dried blood spots and fibroblasts. *Anal Chem*. 2020;92(17):11721–7.
  46. Zakaria R, Allen KJ, Koplin JJ, Roche P, Greaves RF. Advantages and challenges of dried blood spot analysis by mass spectrometry across the total testing process. *EJIFCC*. 2016;27(4):288–317.
  47. Wolfe BJ, Ghomashchi F, Kim T, Abam CA, Sadilek M, Jack R, et al. New substrates and enzyme assays for the detection of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo Syndrome) types A, B, C, and D by tandem mass spectrometry. *Bioc njug Chem*. 2012;23(3):557–64.
  48. Selmer KK, Giffilan GD, Stromme P, Lyle R, Hughes T, Hjorthaug HS, et al. A mild form of mucopolysaccharidosis IIIB diagnosed with targeted next-generation sequencing of linked genomic regions. *Eur J Human Genet*. 2012;20(1):58–63.
  49. Zeng Q, Fan Y, Wang L, Huang Z, Gu X, Yu Y. Molecular defects identified by whole exome sequencing in a child with atypical mucopolysaccharidosis IIIB. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30(4):463–9.
  50. Arunkumar N, Langan TJ, Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, Singh R, et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Human Genet*. 2020;65(7):557–67.
  51. Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, van Praag BM, Grootenhuys MA. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life: results from the Care Project. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1030–8.
  52. Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii KO, Kato T, Orii T, Kondo N. Psychological status of patients with mucopolysaccharidosis type II and their parents. *Pediatr Int*. 2009;51(1):41–7.
  53. Malcolm C, Hain R, Gibson F, Adams S, Anderson G, Forbat L. Challenging symptoms in children with rare life-limiting conditions: findings from a prospective diary and interview study with families. *Acta Paediatr*. 2012;101(9):985–92.
  54. Somanadhan S, Larkin PJ. Parents' experiences of living with, and caring for children, adolescents and young adults with mucopolysaccharidosis (MPS). *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):138.
  55. Weber SL, Segal S, Packman W. Inborn errors of metabolism: psychosocial challenges and proposed family systems model of intervention. *Mol Genet Metab*. 2012;105(4):537–41.
  56. Kazak AE, Kassam-Adams N, Schneider S, Zelikovsky N, Alderfer MA, Rourke M. An integrative model of pediatric medical traumatic stress. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(4):343–55.
  57. Pinquart M. Posttraumatic stress symptoms and disorders in parents of children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *J Trauma Stress*. 2019;32(1):88–96.
  58. Stuber ML, Shemesh E. Post-traumatic stress response to life-threatening illnesses in children and their parents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2006;15(3):597–609.
  59. Conijn T, Nijmeijer SCM, van Oers HA, Wijburg FA, Haverman L. Psychosocial functioning in parents of MPS III patients. *JIMD Rep*. 2019;44:33–41.
  60. Selimbasic Z, Sinanovic O, Avdibegovic E. Psychosocial problems among children of parents with posttraumatic stress disorder. *Med Arch*. 2012;66(5):304–8.
  61. Conijn T, Haverman L, Wijburg FA, De Roos C. Reducing posttraumatic stress in parents of patients with a rare inherited metabolic disorder using eye movement desensitization and reprocessing therapy: a case study. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):126.
  62. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: a review. *Mol Genet Metab*. 2021;133(1):8–34.
  63. Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations – neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:1–7.
  64. Shapiro EG, Nestrail I, Delaney KA, Rudser K, Kovac V, Nair N, et al. A prospective natural history study of mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr*. 2016;170(278–87):e1–4.
  65. Janzen D, Delaney KA, Shapiro EG. Cognitive and adaptive measurement endpoints for clinical trials in mucopolysaccharidoses types I, II, and III: a review of the literature. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):57–69.
  66. Colville GA, Watters JP, Yule W, Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38(6):538–44.
  67. Cross EM, Hare DJ. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(2):189–200.
  68. Gilkes JA, Heldermon CD. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome) – disease presentation and experimental therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):133–40.
  69. Rumsey RK, Rudser K, Delaney K, Potegal M, Whitley CB, Shapiro E. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *J Pediatr*. 2014;164(5):1147–51.e1.
  70. Potegal M, Yund B, Rudser K, Ahmed A, Delaney K, Nestrail I, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA presents as a variant of Kluver-Bucy syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2013;35(6):608–16.
  71. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child*. 1993;69(3):403–6.
  72. Shapiro EG, Escolar ML, Delaney KA, Mitchell JJ. Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:8–16.
  73. van der Lee JH, Morton J, Adams HR, Clarke L, Ebbink BJ, Escolar ML, et al. Cognitive endpoints for therapy development for neuronopathic mucopolysaccharidoses: results of a consensus procedure. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):70–9.
  74. van der Lee JH, Morton J, Adams HR, Clarke L, Eisengart JB, Escolar ML, et al. Therapy development for the mucopolysaccharidoses: updated consensus recommendations for neuropsychological endpoints. *Mol Genet Metab*. 2020;131(1–2):181–96.
  75. Schreck KA, Helsel C, Paxon A, Weston K, Daniels M. Regression trends and treatment effectiveness to improve quality of life for a pre-adolescent girl with MPS IIIA. *J Develop Physical Dis*. 2018;30:545–58.
  76. Scarpa M, Lourenco CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Mol Genet Metab*. 2017;122S:55–61.
  77. Bonanni P, Volzone A, Randazzo G, Antoniazzi L, Rampazzo A, Scarpa M, et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy in mucopolysaccharidosis. *Brain Dev*. 2014;36(9):826–9.
  78. Barone R, Nigro F, Triulzi F, Musumeci S, Fiumara A, Pavone L. Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Neuropediatrics*. 1999;30(5):270–4.
  79. Kriel RL, Hauser WA, Sung JH, Posalaky Z. Neuroanatomical and electroencephalographic correlations in Sanfilippo syndrome, type A. *Arch Neurol*. 1978;35(12):838–43.
  80. Barone R, Cocuzza MD, Guida C, Miano G, Sofia V, Fiumara A. EEG features in patients with mucopolysaccharidoses III at different disease stages. *J Inher Metab Dis*. 2016;39(Suppl 1):S186.
  81. Griioni D, Contri M, Furlan F, Rigoldi M, Rovelli A, Parini R. Epilepsy in mucopolysaccharidosis: clinical features and outcome. In: Parini R, Andria G, editors. *Lysosomal storage diseases: early diagnosis and new treatments*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2010. p. 73–80.
  82. Kaplan PW. Prognosis in nonconvulsive status epilepticus. *Epileptic Disord*. 2000;2(4):185–93.



83. Barone R, Pellico A, Pittala A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):121.
84. Mahon LV, Lomax M, Grant S, Cross E, Hare DJ, Wraith JE, et al. Assessment of sleep in children with mucopolysaccharidosis type III. *PLoS One.* 2014;9(2): e84128.
85. Abramova AA, Attarian HP, Dolgova SM, Belyakova-Bodina AI, Iakovenko EV, Broutian AG. Sleep-related hypermotor epilepsy in a patient with mucopolysaccharidosis type III. *Sleep Sci.* 2021;14:97–100.
86. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital. J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):127.
87. Leighton SE, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie R, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;58(2):127–38.
88. Mumford RA, Mahon LV, Jones S, Bigger B, Canal M, Hare DJ. Actigraphic investigation of circadian rhythm functioning and activity levels in children with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):31.
89. Fraser J, Gason AA, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. *Arch Dis Child.* 2005;90(12):1239–42.
90. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones SA. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):168.
91. Bachrach SJ, Walter RS, Trzcinski K. Use of glycopyrrolate and other anticholinergic medications for sialorrhea in children with cerebral palsy. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37(8):485–90.
92. Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24(4):459–63.
93. Cingi EC, Beebe DS, Whitley CB, Belani KG. Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilippo syndrome type A. *Paediatr Anaesth.* 2016;26(5):531–8.
94. Cohen MA, Stuart GM. Delivery of anesthesia for children with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):363–9.
95. Kamata M, McKee C, Truxal KV, Flanigan KM, McBride KL, Aylward SC, et al. General anesthesia with a native airway for patients with mucopolysaccharidosis type III. *Paediatr Anaesth.* 2017;27(4):370–6.
96. Ammer LS, Dohrmann T, Muschol NM, Lang A, Breyer SR, Ozga AK, et al. Disease manifestations in mucopolysaccharidoses and their impact on anaesthesia-related complications: a retrospective analysis of 99 patients. *J Clin Med.* 2021;10(16):3518.
97. Scaravilli V, Zanella A, Ciceri V, Bosatra M, Flandoli C, La Bruna A, et al. Safety of anesthesia for children with mucopolysaccharidoses: a retrospective analysis of 54 patients. *Paediatr Anaesth.* 2018;28(5):436–42.
98. Mesolella M, Cimmino M, Cantone E, Marino A, Cozzolino M, Della Casa R, et al. Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidoses: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(4):267–72.
99. Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J, Ludwig IH, Zasloff MA, Mercer PA. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1986;93(12):1612–6.
100. Del Monte MA, Maumenee IH, Green WR, Kenyon KR. Histopathology of Sanfilippo's syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(8):1255–62.
101. Francois J. Ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmologica.* 1974;169(5):345–61.
102. Wilkin J, Kerr NC, Byrd KW, Ward JC, Iannaccone A. Characterization of a case of pigmentary retinopathy in Sanfilippo syndrome type IIIA associated with compound heterozygous mutations in the SGSH gene. *Ophthalmic Genet.* 2016;37(2):217–27.
103. Alroy J, Haskins M, Birk DE. Altered corneal stromal matrix organization is associated with mucopolysaccharidosis I III and VI. *Exp. Eye Res.* 1999;68(5):523–30.
104. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology.* 1990;97(11):1445–9.
105. Yoon JH, Lee HI, Jang JH, Choi SH, Chang HS, Hwang YC, et al. Oral manifestation and root canal therapy of the patient with mucopolysaccharidosis. *Restor Dent Endod.* 2019;44(2): e14.
106. Mellara Tde S, Azevedo DT, Faria G, Nelson Filho P, Queiroz AM, Brentegani LG. Dental findings and management in a mucopolysaccharidosis type IIIB patient. *J Dent Child (Chic).* 2012;79(3):176–80.
107. Webman MS, Hirsch SA, Webman H, Stanley HR. Obliterated pulp cavities in the Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis III). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977;43(5):734–8.
108. Nijmeijer SCM, de Bruin-Bon R, Wijburg FA, Kuipers IM. Cardiac disease in mucopolysaccharidosis type III. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):276–85.
109. Wilhelm CM, Truxal KV, McBride KL, Kovalchin JP, Flanigan KM. Natural history of echocardiographic abnormalities in mucopolysaccharidosis III. *Mol Genet Metab.* 2018;124(2):131–4.
110. Kato R, Miyahara H, Kawano T, Matsuzuka A, Noda K, Izumi T. Heparano sulfate storage in the cardiac conduction system triggers atrioventricular block. *Brain Dev.* 2017;39(5):418–21.
111. Misumi I, Chikazawa S, Ishitsu T, Higuchi S, Shimazu T, Ikeda C, et al. Atrioventricular block and diastolic dysfunction in a patient with Sanfilippo C. *Intern Med.* 2010;49(21):2313–6.
112. White KK, Karol LA, White DR, Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *J Pediatr Orthop.* 2011;31(5):594–8.
113. Nur BG, Nur H, Mihci E. Bone mineral density in patients with mucopolysaccharidosis type III. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(3):338–43.
114. Hauer J, Houtrow AJ. Pain assessment and treatment in children with significant impairment of the central nervous system. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20171002.
115. Truxal KV, Fu H, McCarty DM, McNally KA, Kunkler KL, Zumberge NA, et al. A prospective one-year natural history study of mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB: implications for clinical trial design. *Mol Genet Metab.* 2016;119(3):239–48.
116. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *Am J Neuroradiol.* 2013;34(1):5–13.
117. Kulkarni MV, Williams JC, Yeakley JW, Andrews JL, McArdle CB, Narayana PA, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the cranio-cervical manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Magn Reson Imaging.* 1987;5(5):317–23.
118. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics.* 2007;27(4):1071–86.
119. Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, Finley GA. Psychometric properties of the non-communicating children's pain checklist-revised. *Pain.* 2002;99(1–2):349–57.
120. Guarany NR, Schwartz IV, Guarany FC, Giugliani R. Functional capacity evaluation of patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med.* 2012;5(1):37–46.
121. Elsahar Y, Hu S, Bouazza-Marouf K, Kerr D, Mansor A. Augmentative and alternative communication (AAC) advances: a review of configurations for individuals with a speech disability. *Sensors.* 2019;19(8):1911.
122. de Ruijter J, Broere L, Mulder MF, van der Ploeg AT, Rubio-Gozalbo ME, Wortmann SB, et al. Growth in patients with mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease). *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):447–54.
123. Muschol NM, 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.* 2019;14(1):93.
124. Concolino D, Muzzi G, Pisaturo L, Piccirillo A, Di Natale P, Strisciuglio P. Precocious puberty in Sanfilippo IIIA disease: diagnosis and follow-up of two new cases. *Eur J Med Genet.* 2008;51(5):466–71.
125. Tylki-Szymanska A, Metera M. Precocious puberty in three boys with Sanfilippo A (mucopolysaccharidosis III A). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1995;8(4):291–3.
126. Grant S, Cross E, Wraith JE, Jones S, Mahon L, Lomax M, et al. Parental social support, coping strategies, resilience factors, stress, anxiety and depression levels in parents of children with MPS III (Sanfilippo syndrome) or children with intellectual disabilities (ID). *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):281–91.
127. Nidiffer FD, Kelly TE. Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the Sanfilippo syndrome: na epidemiological study. *J Ment Defic Res.* 1983;27(Pt 3):185–203.