

Insomnio y anomalías conductuales como manifestaciones iniciales en una paciente con síndrome de Sanfilippo

Dra. Carmen Esmer-Sánchez,¹ Dr. Abel Salazar-Martínez,² Dr. Héctor Hernández-Mondragón,³
Dr. Antonio Bravo-Oro⁴

RESUMEN

Las mucopolisacaridoses son un grupo de enfermedades en las que existe anomalía en las enzimas lisosomales. Sus características más frecuentes son los rasgos faciales toscos asociados a problemas oculares, óseos y cardíacos; hepatoesplenomegalia, infiltración cutánea y hernias umbilical e inguinal. Las manifestaciones neurológicas varían desde intelecto normal hasta deterioro neurológico progresivo y grave. La mucopolisacaridosis III, o enfermedad de Sanfilippo es el paradigma de las manifestaciones de la acumulación de glicosaminoglicanos en el sistema nervioso; sin embargo, los síntomas de compromiso visceral y fenotípico son poco llamativos lo que frecuentemente retrasa su diagnóstico. Se describen los hallazgos neurológicos en una paciente que mostró desarrollo psicomotor normal hasta los dos años de edad; posteriormente aparecieron insomnio, regresión de lenguaje, pérdida visual y sordera. Durante la evolución se descartaron varios padecimientos hereditarios y adquiridos, pero fue hasta los ocho años cuando se sospechó enfermedad por atesoramiento lisosomal y se cuantificaron los glicosaminoglicanos en la orina, lo que confirmó el diagnóstico de síndrome de Sanfilippo.

Palabras clave: Síndrome de Sanfilippo, MPS III, enfermedades lisosomales, mucopolisacaridosis.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidoses are a heterogeneous group of diseases characterized by a genetic abnormality of the enzymes that participate in the metabolism of glucosamines in lysosomes. The most frequent findings in affected patients are the presence of coarse facial features associated with eye, bone and heart involvement; hepatosplenomegaly, skin infiltration, and umbilical and inguinal hernias. Neurological manifestations may vary from normal intellect, delay in psychomotor development, to progressive severe neurological deterioration. Clinical manifestations of mucopolysaccharidosis III or Sanfilippo disease are the paradigm of the accumulation of glycosaminoglycans in the central nervous system; however the lack of visceral involvement frequently delays diagnosis. We describe the neurological findings after a 5 year course of the disease in a patient with insomnia, neurosensory deafness, self-aggression, and neurological regression. Multiple hereditary and acquired disorders were discarded during the progress of the disease, but it was at the age of eight years when a lysosomal disorder was suspected; a quantification of urinary glycosaminoglycans was done, which confirmed the diagnosis of Sanfilippo syndrome.

Keywords: Sanfilippo syndrome, neurological regression, sleep disturbances, MPS III, mucopolysaccharidosis.

¹ Departamento de Genética, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

² Departamento de Gastroenterología Pediátrica, División de Pediatría, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México.

³ Departamento de Radiología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México.

⁴ Departamento de Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México.

Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto" División de Pediatría. Avenida Venustiano Carranza No. 2395, Zona Universitaria, C.P. 78240 San Luis Potosí, S.L.P. México

Recibido: mayo, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Esmer-Sánchez C, Salazar-Martínez A, Hernández-Mondragón H, Bravo-Oro A. Insomnio y anomalías conductuales como manifestaciones iniciales en una paciente con síndrome de Sanfilippo. Acta Pediatr Mex 2011;32(1):15-21.

Las mucopolisacaridoses (MPS) son un grupo heterogéneo de enfermedades en las que existe deficiencia de las enzimas lisosomales que participan en el metabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGs). Bajo el término común de MPS se incluyen varias entidades que se caracterizan por un curso clínico crónico y progresivo; con edad de inicio y gravedad de los síntomas muy diversos. Las manifestaciones neurológicas varían desde intelecto normal en las MPS IV (síndrome de Morquio) y VI (síndrome de Maroteaux-Lamy), anormalidad en el desarrollo psicomotor en las MPS I (síndrome de Hurler), II (síndrome de Hunter) y VII (síndrome de Sly) hasta deterioro neurológico progresivo y grave en la MPS III, o enfermedad de Sanfilippo, que es el paradigma de las manifestaciones del acúmulo de glicosaminoglicanos en el sistema nervioso ^{1,2}.

La MPS III o síndrome de Sanfilippo se debe a la deficiencia de cuatro enzimas necesarias para la degradación del heparán sulfato (HS) en el interior de los lisosomas; esto determina la clasificación del padecimiento en cuatro tipos: heparán N-sulfatasa o sulfamidasa (tipo A); alfa-N acetilglucosaminidasa (tipo B); acetil CoA:alfa-glucosaminido acetiltransferasa (tipo C) y N-acetil-glucosamina-6-sulfatasa (tipo D) ¹.

El padecimiento se hereda en forma autosómica recesiva; su prevalencia es de 0.28 a 4.1 por cada 100,000 nacimientos. El tipo A es la más frecuente en el noroeste de Europa; el tipo B en el sureste Europeo y los tipos C y D son muy raros ³⁻⁷.

En todas las variedades del padecimiento los genes se han identificado con sus respectivos loci. En el tipo A el gen se denomina *SGSH* y está localizado en 17q25.3. En el tipo B, el gen responsable es *NAGLU* y tiene su locus en 17p21; en el tipo C el gen se denomina *HGSNAT* con locus en 8p11.1; el gen del tipo D es *GNS* y se localiza en 12q14 ⁸⁻¹².

A pesar de esta diversidad bioquímica los pacientes con enfermedad de Sanfilippo forman un grupo con características clínicas parecidas. Los signos, fuera de los neurológicos, en la MPS III son leves y en ocasiones, difíciles de identificar lo que hace que el diagnóstico pueda retrasarse significativamente después de iniciados los síntomas. Las opacidades corneales son escasas o inexistentes, las alteraciones óseas poco evidentes; en los primeros años puede haber ligera hepatomegalia, caries, rinitis crónica, infecciones repetidas de las vías aéreas superiores y diarrea crónica ^{4,13}.

La MPS III afecta gravemente al SNC causando deterioro mental profundo, con hiperactividad, tendencias autodestructivas y otras alteraciones del comportamiento. Aparecen hacia los cuatro años de edad, después de una etapa aparentemente normal. Entre los dos y seis años de edad se observa deterioro intelectual de tal manera que al final de la primera década el paciente ha perdido la capacidad de marcha autónoma.

Las anormalidades del comportamiento consisten en hiperactividad, autoagresión con grandes daños y pérdida de lenguaje que se había adquirido previamente. Los trastornos del sueño son muy frecuentes en MPS III. Se ha descrito que ocurre en 80 a 90% de los pacientes; el insomnio y el sonambulismo son los más frecuentes. En algunos pacientes hay una inversión completa del ciclo día-noche.

La frecuencia de anormalidades de audición y visión es alta, pero no se pueden evidenciar en forma temprana en vista de la dificultad para la exploración física y para realizar estudios neurofisiológicos confirmatorios. El reconocimiento temprano de las anormalidades conductuales típicas permitiría llegar al diagnóstico del padecimiento ^{4,13,14}.

Se describen los hallazgos neurológicos en cinco años de evolución del padecimiento en una paciente con trastorno del sueño, sordera neurosensorial, autoagresiones y regresión neurológica.

CASO CLÍNICO

Niña de ocho años, segundo producto de padres jóvenes, sin antecedentes de consanguinidad. Padres y una hermana de 12 años sanos. El embarazo se resolvió a término mediante cesárea por oligohidramnios; pesó 2,900 g y el periodo neonatal se desarrolló normalmente. Su desarrollo psicomotor fue normal con sostén cefálico a los cuatro meses, adquisición de la posición sedente a los ocho meses, no gateó; deambulación a los 14 meses, primeros fonemas al año de edad; desarrolló lenguaje normal hasta los dos años; controló esfínteres rectal y vesical antes de los dos años. Padeció infecciones de vías aéreas superiores en varias ocasiones durante los primeros dos años de vida. A los dos años seis meses empezó a tener insomnio; posteriormente tuvo regresión del lenguaje y pérdida de contacto visual. Los potenciales auditivos provocados confirmaron que existía sordera neurosensorial bilateral.

Se le puso un auxiliar auditivo. El insomnio empeoró, la paciente pasaba casi toda la noche sin dormir. Se hizo un estudio polisomnográfico que reveló apnea obstructiva del sueño. Fue operada de adenoidectomía, amigdalectomía y recibió tratamiento farmacológico con quetiapina con lo que se logró que aumentaran sus horas de sueño. La pérdida de habilidades continuó y a los cinco años perdió la marcha autónoma.

Ante la falta de diagnóstico etiológico se realizó electromiografía y velocidad de conducción nerviosa, que fueron normales. En el mismo año perdió la capacidad para mantener la posición sedente. Empezó a tener problema para la deglución de sólidos y líquidos. Una resonancia magnética de encéfalo mostró dilatación del sistema ventricular, adecuada diferenciación entre la sustancia blanca y gris; prominencia de los surcos cerebrales y dilatación marcada de ambas cisuras de Silvio.

A los seis años empeoraron las anormalidades conductuales; desarrolló autoagresiones, como arrancarse el pelo o automutilación de labios y manos. Se le dio un tratamiento con clobazam, risperidona y quetiapina, con lo que hubo disminución parcial de las autoagresiones. El tamiz metabólico de aminoácidos y acilcarnitinas en sangre dio resultados normales. A los siete años desarrolló movimientos distónicos de las extremidades superiores. Se le administró trihexifinidil y se realizó nueva resonancia magnética de encéfalo que mostró surcos y cisuras prominentes, con aumento de la dilatación del sistema ventricular. A los ocho años mostró pérdida total de la

capacidad para deglutir alimentos sólidos y líquidos. Repentinamente tuvo dificultad respiratoria aguda debida a una neumonía basal derecha y se hospitalizó. Ante el deterioro neurológico sin una causa definida se realizó una nueva valoración neuropediátrica. A la exploración física se encontró que tenía detención de peso (10.2kg, -2.4DS) y talla (115 cms; 0.12DS); perímetro cefálico (52 cms, percentil 50); estado caquéctico, macrocefalia relativa (desproporcionada de acuerdo a la talla), cabello grueso, seco y abundante, facies tosca y larga, cejas y pestañas abundantes, sinofris; fondo de ojo normal, labios gruesos con huellas de automutilación, seguimiento visual adecuado, movimientos distónicos en miembros superiores; reflejos de estiramiento muscular disminuidos en las cuatro extremidades, hipotonía e hipotrofia muscular generalizada y hepatomegalia; piel gruesa, poco elástica e hipertrichosis. La biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función tiroidea, examen general de orina, gases arteriales, lactato y amonio fueron normales. Se solicitó excreción de mucopolisacáridos en orina mediante prueba colorimétrica con azul de toluidina que resultó positiva. Se sospechó síndrome de Sanfilippo y se realizó cuantificación de glicosaminoglicanos en orina lo que reveló excreción elevada de dermatán sulfato (DS) ++, heparán sulfato (HS) +++, condroitín 4 sulfato (Ch4-S) +++. Durante su internamiento, mejoraron las condiciones respiratorias de la paciente, se le realizó una gastrostomía por endoscopia para alimentarla. En el postoperatorio in-

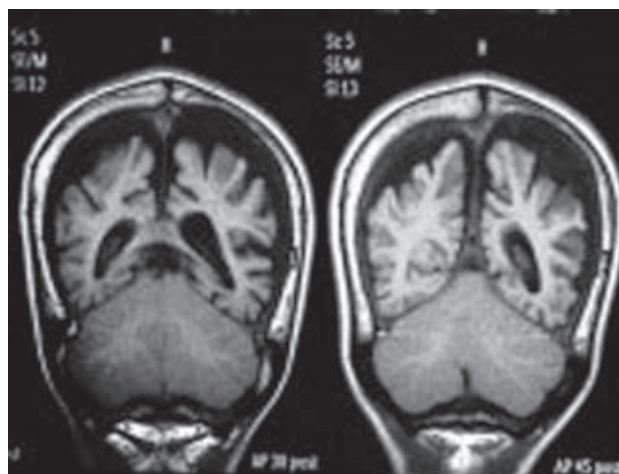
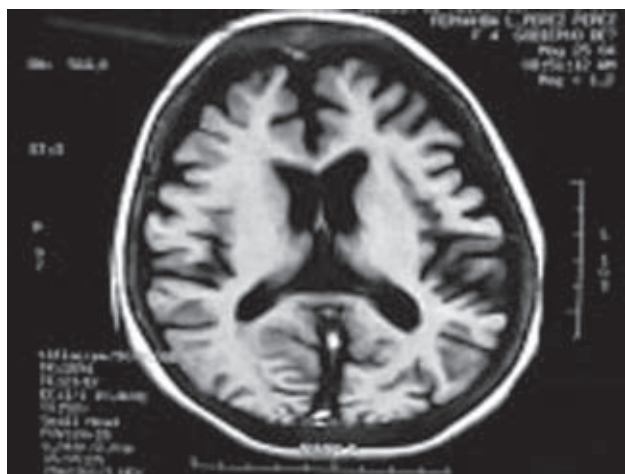


Figura 1. a) RM Flair Axial que muestra atrofia cortical generalizada y dilatación del sistema ventricular. b) RM T1 Coronal. Muestra incremento significativo del espacio subaracnoideo sobre la convexidad cerebral, surcos prominentes, dilatación acentuada bilateral de las cisuras de Silvio, ventrículos laterales y tercer ventrículo.

mediato desarrolló coagulación intravascular diseminada y la paciente falleció.

ANÁLISIS

El término regresión neurológica se aplica a un cuadro caracterizado por un periodo de adquisición y desarrollo normal de habilidades motoras y cognitivas seguido de su pérdida súbita, progresiva o ambos. La regresión neurológica en el niño es un reto diagnóstico para el neurólogo, quien tiene que pensar en padecimientos infrecuentes, cuyo diagnóstico habitualmente es difícil. Estos casos requieren una evaluación exhaustiva: una adecuada historia clínica, exploración física completa y estudios especiales para hallar la explicación que casi siempre está entre los desórdenes hereditarios.

Entre las causas no hereditarias de pérdida de habilidades se encuentran las infecciones, las intoxicaciones crónicas, los síndromes paraneoplásicos y el hipotiroidismo, entre otras causas de encefalopatía progresiva. En el interrogatorio inicial es muy importante determinar con certeza el estado neurológico previo del paciente para establecer si se trata de un cuadro de regresión o de una encefalopatía no progresiva ¹⁵⁻¹⁷.

No existen algoritmos para el análisis sobre la etiología de la regresión neurológica en niños. Con los hallazgos clínicos es posible descartar las patologías más comunes. Los exámenes generales, pruebas de función tiroidea, punción lumbar y estudios de imagen, -resonancia magnética siempre que sea posible- son los primeros que se solicitan. Los estudios de imagen son necesarios para saber si la afección primordial ocurre en la sustancia blanca, en la gris, o en ambas; buscar evidencia de anormalidad en un área anatómica específica (atrofia cerebelosa, trastornos de migración neuronal, etc.) y descartar otras alteraciones en el sistema nervioso: calcificaciones, acúmulo de hierro en los ganglios basales, etc. Otros estudios necesarios para conocer el grado de extensión del padecimiento son los potenciales provocados visuales y auditivos; la velocidad de conducción nerviosa ^{17,18}.

Sin embargo, las patologías hereditarias, principalmente las enfermedades metabólicas y otras enfermedades neurodegenerativas, suelen ser la causa más frecuente de regresión neurológica en niños. Entre las causas metabólicas puede haber desórdenes del funcionamiento de los organelos subcelulares: padecimientos lisosomales,

de la cadena respiratoria mitocondrial y peroxisomas y los defectos del metabolismo intermediario como acidurias orgánicas, defectos de oxidación de ácidos grasos, trastornos del ciclo de la urea, galactosemia, entre otros. Por esta razón el tamiz metabólico con cuantificación de aminoácidos, acilcarnitinas y galactosa es el primer estudio que se solicita cuando se quiere descartar causas hereditarias metabólicas.

Stromme y cols. ¹⁵ estudiaron 84 niños con encefalopatía progresiva, en quienes las patologías más frecuentes eran los desórdenes lisosomales, seguidas por padecimientos mitocondriales y en tercer lugar, acidurias orgánicas. Las patologías adquiridas, infecciosas, sólo existían en 2% de los casos; en 34% de los casos no fue posible determinar la etiología ^{15,18}.

Para confirmar el diagnóstico de desórdenes lisosomales, peroxisomales y mitocondriales, se requieren diversos estudios: determinaciones colorimétricas, medición de lactato e incluso biopsia muscular, microscopia electrónica o ambas, cuantificación de la actividad enzimática o análisis de ADN muy específicos ¹⁸.

Esta paciente tuvo un cuadro de regresión neurológica que se inició antes de los tres años de edad; los primeros síntomas fueron hiperactividad, insomnio y pérdida de lenguaje acompañado de sordera.

Entre los síntomas de pérdida neuronal se encuentra la hipoacusia adquirida progresiva de cualquier tipo. Este problema es un síntoma importante, ya que puede ser una



Figura 2. Paciente a los siete años. Obsérvese la desproporción craneofacial, facies larga y tosca, cabello abundante, cejas anchas, abundantes con sinofris leve, pestañas largas; puente nasal prominente y labios gruesos con señales de autoagresiones.

de las manifestaciones tempranas de un grupo extenso de patologías como la enfermedad de Refsum, las MPS, la mannosidosis y las encefalopatías mitocondriales, entre otras ¹⁹.

Otro síntoma de regresión neurológica son las anormalidades de la conducta, como la hiperactividad, la agresión y el insomnio. Los trastornos más frecuentes en los que se presentan alteraciones de conducta son varios de los errores innatos del metabolismo como la fenilcetonuria, la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson y las encefalopatías tempranas como la lipofuscinosis infantil temprana. Es importante notar que en la mayoría de ellos pero sobre todo en las anormalidades de la sustancia gris, los cambios de personalidad, los problemas conductuales, las convulsiones o la demencia son los síntomas iniciales del padecimiento ^{13,17}.

Regresión de lenguaje es la designación utilizada cuando después de un periodo de adquisición normal de lenguaje se presenta pérdida súbita o progresiva del mismo. La pérdida de lenguaje forma parte del cuadro clínico del autismo, de la afasia epiléptica adquirida o del síndrome de Landau-Kleffner (SLK) y de algunas enfermedades neurodegenerativas. El **espectro autista** es un grupo de trastornos frecuentes en niños, que tienen alteraciones conductuales, de socialización y el 37% sufre regresión del lenguaje ²⁰. El síndrome de Rett es un padecimiento dominante ligado al cromosoma X, que afecta únicamente a las niñas; es un cuadro de pérdida de habilidades, asociado a microcefalia adquirida y movimientos estereotipados de las manos. El cuadro es muy característico y en esta paciente se descartó clínicamente ²¹.

Nuestro estudio de este caso ocurrió en forma tardía en la evolución del padecimiento. Ya se habían descartado otras causas de encefalopatía progresiva, incluyendo enfermedades de etiología tóxica e infecciosa. También se realizaron otros estudios como el tamiz metabólico en sangre para descartar trastornos de los aminoácidos como la fenilcetonuria, formas atípicas de la enfermedad por orina con olor a jarabe de arce y la homocistinuria.

En su evolución la paciente perdió la capacidad de marcha, lo que llevó a realizar una electromiografía y velocidad de conducción nerviosa que resultaron normales; esto permitió descartar un compromiso al sistema nervioso periférico.

Al momento de nuestra evaluación se detectaron los síntomas de infiltración de órganos, lo que llevó a descartar enfermedades por atesoramiento lisosomal. El tamiz

metabólico en orina utiliza el método de azul de toluidina, forma fácil y rápida de identificar la excreción de glicosaminoglicanos. Aunque esta prueba no es altamente sensible o específica, que justifique realizar otros estudios ¹.

La medición de mucopolisacáridos en orina de esta paciente confirmó la excreción de heparan sulfato, considerada específica para el diagnóstico del síndrome de Sanfilippo. Después de medir los mucopolisacáridos en orina e identificar el tipo de glicosaminoglicano que se está excretando (heparan, dermatan o keratan sulfato), lo siguiente es realizar la determinación enzimática para establecer el tipo de Sanfilippo e idealmente el análisis de ADN ⁴. En este caso no se hicieron estos estudios pero como todas las variedades de Sanfilippo se heredan de la misma manera, se puede señalar un riesgo de 25% para la descendencia; asimismo, se puede asesorar a la pareja con respecto al riesgo de recurrencia. La limitante de no realizar la determinación de la actividad enzimática podría impedir predecir el curso clínico de la enfermedad y la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal en caso de nuevos embarazos.

Probablemente el síndrome de Sanfilippo es la forma de MPS más difícil de identificar en su fase inicial dado que el impacto en el fenotipo facial es más sutil, de tal manera que es necesario buscar datos de infiltración en la piel y la presencia de hipertriosis en un infante con pérdida de habilidades. La pérdida de las habilidades sociales y las anormalidades conductuales incluyendo agresividad e hiperactividad son progresivas aunque con variabilidad en la expresión y constituyen la principal manifestación por la que debiera sospecharse el padecimiento.

Los primeros síntomas neurológicos en la MPS IIIA se registran generalmente a los siete meses de edad, con más del 70% de los casos manifestados antes del año de edad; los trastornos conductuales y del sueño son los más comunes. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas son tan inespecíficas, que frecuentemente se atribuyen a un trastorno psiquiátrico, retraso mental o autismo ²².

Los límites de edad al morir van de ocho a 25 años, de tal manera, aunque la edad en que falleció nuestra paciente cae dentro de los límites, está por debajo del promedio. La infección de vías aéreas recurrente es un dato que merece la pena mencionar, ya que aunque no es un síntoma específico, es frecuente y causa importante de morbilidad en las mucopolisacaridos. El tratamiento de la obstrucción de la vía aérea por acúmulo de glicosaminoglicanos es vital para evitar complicaciones y para mejorar la sobrevivencia ²³.

Existe una gran variabilidad fenotípica inter e intratipos y es difícil clasificar el tipo en particular al que pertenece un paciente en base en las características clínicas. Recientemente se ha señalado que el cuadro clínico más grave entre las diferentes formas del síndrome de Sanfilippo es el del tipo A, con inicio de la demencia a una edad más temprana (83% de los pacientes antes de los seis años de edad); progresión rápida de los síntomas y fallecimiento en edades entre los seis y 25 años de edad, por lo que se podría pensar que este caso mostraba deficiencia en la enzima heparán N-sulfatasa o sulfamidasa. Otros datos que pudieran sustentar este tipo es que sólo 10% de los pacientes con MPS IIIA tiene como primer síntoma anomalías faciales y que la mayoría inicia con anomalía neurológica, siendo el desarrollo de lenguaje (67%) el más afectado. La falta de progresión en el desarrollo de lenguaje en pacientes con MPSIIIB también es común pero es más frecuente el retraso motor que en pacientes con MPSIIIA (33% tipo A vs. 50% Tipo B). El promedio de edad en el que se realiza el diagnóstico tanto de MPSIIIA y B es 4.5 años, probablemente porque la regresión neurológica a esta edad ya es muy notoria; sin embargo, los casos que inician con demencia en la edad adulta han sido en la MPSIIIB. Se considera que el fenotipo en la MPSIIIC es intermedio, y la frecuencia de éste es bastante menor. La MPSIID es la menos frecuente de los cuatro tipos. Se han descrito pocos casos, por lo cual las publicaciones son escasas para permitir comparaciones. En la MPSIIIA se ha descrito que el trastorno del sueño es uno de los síntomas más significativos al inicio del padecimiento ²⁴⁻²⁷.

Este caso resalta la importancia de realizar estudios para descartar MPSIII en cualquier niño con regresión neurológica sin causa aparente; con anomalías en la conducta y en especial, con insomnio y pérdida de lenguaje. El diagnóstico temprano de este padecimiento tiene impacto directo en el asesoramiento genético a los padres para prevenir su recurrencia en futuros embarazos; permite planear estrategias de intervención encaminadas a prevenir los problemas de la vía aérea; propicia un tratamiento oportuno, profiláctico o ambos, de enfermedades broncopulmonares y observar los cuidados anestésicos que requieren estos pacientes ^{4,13}.

Las MPS, en general, son objeto de estudio para muchas disciplinas por encontrarse entre las primeras patologías hereditarias que requieren una terapia de reemplazo enzimático ²⁸ (TRE). La existencia de la TRE ha mejorado la disponibilidad de pruebas diagnósticas en nuestro país

para los padecimientos lisosomales; sin embargo, para el síndrome de Sanfilippo por su compromiso a sistema nervioso central y la heterogeneidad de las enzimas causales del padecimiento no se cuenta en México, con terapia de reemplazo enzimático ni con laboratorios que realicen la determinación de las cuatro enzimas, por lo tanto el diagnóstico basado en las características clínicas y en la excreción de glicosaminoglicanos en orina sigue siendo la forma más aceptable de confirmar el padecimiento. Es necesario contar con centros de referencia para realizar ensayos enzimáticos, estudios de ADN confirmatorios o los dos, para tener mejor fundamento en el asesoramiento genético.

REFERENCIAS

1. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr* 2004;144:S27-S34.
2. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child* 1995;73:77-81.
3. Meike PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999;281:249-54.
4. Valstar MJ, Ruijter GJG, Van Diggelen OP, Poorthuis BJ. Sanfilippo syndrome: a mini-review. *J Inher Metab Dis* 2008;31:240-52.
5. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage disorders in The Netherlands. *Hum Genet* 1999;105:151-6.
7. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia. *Pediatrics* 1996;105(e10):1969-96.
8. Scott HS, Blanch L, Guo XH, Freeman C, Osborn A, Baker E, et al. Cloning of the sulphamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome. *Nat Genet* 1995;11:465-7.
9. Zhao HG, Li HH, Bach G, Schmidtchen A, Neufeld EF. The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B. *Proc Natl Acad Sci* 1996;93:6101-5.
10. Fan X, Zhang H, Zhang S, Bagshaw RD, Tropak MB, Callahan JW, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). *Am J Hum Genet* 2006;79:738-44.
11. Hrebicek M, Mrazova L, Seyrantepe V, Roslin NM, Nosková L, Hartmannová H, et al. Mutations in TMEM76* cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet* 2006;79:807-19.
12. Robertson DA, Callen DF, Baker EG, Morris CP, Hopwood JJ. Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14. *Hum Genet* 1988;79:175-8.
13. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. Late infantile progressive genetic encephalopathies (Metabolic encephalopathies of the

- second year of life). In: Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM, (eds). *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 3rd edition. McGraw-Hill; 2006. p. 211-22.
14. Colville GA, Watters JP, Yule W, Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:538-44.
15. Stromme P, Kanavin OJ, Abdelnoor M, Woldseth B, Rotwelt T, Diderichsen J, Bjurulf B, Finn Sommer, Magnus P. Incidence rates of progressive childhood encephalopathy in Oslo, Norway: a population based study. *BMC Pediatr* 2007;7:25.
16. Uvebrant P, Lannskog K, Hagberg B. The epidemiology of progressive encephalopathies in childhood. I. Live birth prevalence in west Sweden. *Neuropediatrics* 1992;23:209-11.
17. Fenichel G. Psychomotor retardation and regression. In: Fenichel G (ed). *A signs and symptoms approach*. Sixth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009. p. 119-53.
18. Carr L. Metabolic and degenerative disorders of childhood. In: Warner T, Hammans S (eds). *Practical guide to neurogenetics*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 276-309.
19. Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM. Distinction between hereditary metabolic diseases and other diseases of the child's nervous system. In: Lyon G, Kolodny EH, Pastores GM, (eds). *Neurology of hereditary metabolic diseases of children*. 3rd edition. McGraw-Hill; 2006. p. 393-496.
20. Shinnar S, Rapin I, Arnold S, Tuchman RF, Shulman S, Ballaban-Gil K, et al. Language regression in childhood. *Pediatr Neurol* 2001;24:185-91.
21. Hagberg B, Hanefeld F, Percy A, Skjeldal O. An update on clinically applicable diagnostic criteria in Rett syndrome. Comments to Rett Syndrome Clinical Criteria Consensus Panel Satellite to European Paediatric Neurology Society Meeting, Baden Baden, Germany, 11 September 2001. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:293-7.
22. Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ulrich K, Bräulke T, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type III A (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics* 2007;120:1255-61.
23. Cleary MA, Wraith JE. Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 1993;69:403-6.
24. Zhao HG, Aranovich EL, Whitley CB. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B. *Am J Hum Genet* 1998;62:53-63.
25. 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 Metabol* 2008;93:104-11.
26. Jansen AC, Cao H, Kaplan P, Silver K, Leonard G, De Meirleir L, et al. Sanfilippo Syndrome Type D: Natural history and identification of 3 novel mutations in the GNS Gene. *Arch Neurol* 2007;64(11):1629-34.
27. Malm G, Mansson JE. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. *Acta Paediatr* 2010;99(8):1253-7.
28. Giugliani R, Federhen A, Muñoz Rojas MV, Vieira TA, Artigalás O, Pinto LL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II, and VI: recommendation from a Group of Brazilian F experts. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56(3):271-7.