



Síndrome de Sanfilippo

Sanfilippo syndrome



Recibido
27/06/2022

Corregido
07/09/2022

Aceptado
15/10/2022

¹Dra. Renata Rappaccioli Salinas

Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED), San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2646-8387>

RESUMEN

El síndrome de Sanfilippo o mucopolisacaridosis III es una enfermedad genética autosómica recesiva, donde existe una alteración en las enzimas encargadas del metabolismo de las cadenas largas de azúcar, llamadas glucominoglicanos (mucopolisacáridos). Como resultado, los mucopolisacáridos se acumulan, produciendo diferentes daños en el organismo y un aspecto clínico característico, llevando a una esperanza de vida no superior a los primeros años de vida adulta.

PALABRAS CLAVE: Heparitina sulfato; mucopolisacaridosis; glicosaminoglicanos.

ABSTRACT

Sanfilippo syndrome or mucopolysaccharidosis III is an autosomal recessive genetic disease, where there is an alteration in the enzymes responsible for the metabolism of long sugar chains, called glucominoglycans (mucopolysaccharides). As a result, mucopolysaccharides accumulate, producing different types of damage to the body and a characteristic clinical appearance, leading to a life expectancy that does not exceed the first years of adult life.

KEY WORDS: Heparitin sulfate; mucopolysaccharidoses; glycosaminoglycans.

¹ Médica general, graduada de la Universidad Autónoma de Centro América (UACA). Cód. [MED16958](mailto:renata.rappaccioli@hotmail.com). Correo: renata.rappaccioli@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sanfilippo es una enfermedad en la cual el cuerpo no presenta o tiene deficiencia de enzimas que son necesarias para descomponer cadenas largas de moléculas de azúcar heparán

sulfato. Como resultado, estas moléculas, conocidas como glucosaminoglicanos (GAG), se acumulan en distintas partes del cuerpo como material tóxico y causan diferentes daños en el organismo, tales como deterioro cognitivo y disfunción motora. Se puede considerar como un



alzhéimer infantil, al afectar el sistema nervioso central. (1-6)

El síndrome de Sanfilippo o mucopolisacaridosis tipo III, es conocido como una enfermedad rara, aparece en uno de cada 50.000 nacidos, lo que ocasiona que sea frecuentemente subdiagnosticada. La falta de conocimiento lleva a un retraso en el diagnóstico oportuno y a la intervención terapéutica. El objetivo de este artículo es fomentar el conocimiento sobre el síndrome de Sanfilippo, reconocer el inicio de aparición de las manifestaciones clínicas, sus características físicas y sus complicaciones que llevan a una esperanza de vida corta, para incentivar así la importancia de un diagnóstico temprano y la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas para dar una mejor calidad de vida (3-5).

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo, se realizó una investigación a través de las bases de datos Medlineplus, Genetic and Rare Diseases Information Center, artículos de revistas de ciencias médicas sobre las más recientes actualizaciones del síndrome de Sanfilippo. Se realizó la búsqueda mediante las siguientes palabras clave: "enfermedad rara", "Alzheimer infantil", "mucopolisacaridosis" y "Síndrome de Sanfilippo". Durante la búsqueda de información, se utilizaron únicamente las referencias que tuvieran como criterios de inclusión los siguientes: idioma inglés o español, periodos de tiempo desde el año 2016 y el año 2022, información novedosa sobre el síndrome científicamente, y también desde el punto de vista de familiares de pacientes.

ETIOLOGÍA

Es una patología genética. Se da por transmisión autosómica recesiva. Ambos padres deben ser portadores de la enfermedad, y el feto debe recibir el gen mutado de cada uno de sus progenitores para que lo desarrolle, lo que lleva a que la probabilidad de obtenerlo es del 25% (1,4). Fue identificada por el investigador Dr. Sanfilippo y asociados en 1962-1963, cuando identificaron en una cantidad de niños síntomas característicos. El síndrome de Sanfilippo abarca un grupo de enfermedades de almacenamiento lisosomal, causadas por la deficiencia de una de las cuatro hidrolasas lisosomales que participan en la degradación del glicosaminoglicano heparan. Esta deficiencia lleva a la degeneración grave del sistema nervioso central y al deterioro de las habilidades sociales y de adaptación antes aprendidas (5-9).

Existen cuatro tipos de Mucopolisacaridosis III, que dependen de cual gen que codifica distintas enzimas es el que se encuentre afectado. La incidencia del síndrome varía de acuerdo con el subtipo y a la región geográfica (2-4,7,9,10).

- El tipo A es el más grave, y es causado por un defecto en el gen *SGSH*. Las personas con este tipo tienen afectación en la enzima heparán *N*-sulfatasa.
- El tipo B es causado por un defecto en el gen *NAGLU*. Las personas con este tipo tienen afectación en la enzima alfa-*N*-acetilglucosaminidasa.
- El tipo C es causado por un defecto en el gen *HGSNAT*. Las personas con este tipo tienen afectación de acetil-CoA-alfa-glucosaminida *N*-acetiltransferasa.
- El tipo D es causado por un defecto en el gen *GNS*. Las personas con este tipo tienen afectación de *N*-acetilglucosamina 6-sulfatasa.

CARACTERÍSTICAS

Los primeros signos de la aparición del síndrome se dan entre los dos y seis años de vida. A partir de este momento, empieza un retroceso en el desarrollo que habían tenido hasta el momento. Según sea la deficiencia o la ausencia enzimática concreta que sufra, afectará de cierta manera y a una rapidez diferente (1,3,4).

Por lo general, los signos clínicos más frecuentes que se presentan en el síndrome de Sanfilippo son los siguientes (3-5,7,11-13):

- Deformidades óseas
- Rasgos faciales toscos
- Macrocefalia
- Cejas pobladas
- Labios gruesos
- Lengua voluminosa
- Opacidad corneal
- Estatura por debajo de la media
- Surco nasolabial prominente
- Hirsutismo
- Escoliosis
- Piel gruesa

El desarrollo del síndrome se puede dividir en tres fases (8,10,11,13):

1. La primera etapa empieza cuando el niño empieza a presentar un retraso en el desarrollo, que lo hace más lento que el resto de niños de su edad, acompañado de manifestaciones como pérdida de audición, enfermedades del sistema digestivo e infecciones de oídos y senos nasales entre el primer y cuarto año de vida.
2. La siguiente fase se caracteriza por dificultades en el comportamiento, como la hiperactividad y afectaciones en el sueño. Continúan los cambios por cinco a diez años, cuando manifiestan una pérdida progresiva y severa de los

procesos intelectuales y de las funciones motoras, lo que implica la pérdida completa de locomoción, disfagia y lesiones del tracto piramidal. En general, la habilidad de hablar se va perdiendo antes de la habilidad de caminar.

3. Por último, atraviesan un estado vegetativo que dura hasta el fallecimiento. En este estado final es común ver convulsiones.

Problemas que se pueden presentar debido al síndrome (3,5,7,9,11,12):

- Dificultades a la hora de andar, ya que pierden el equilibrio o sufren de problemas osteomusculares.
- Pueden perder la capacidad de tragar.
- También pueden perder el control de sus esfínteres, obligándose al uso de pañales.
- Problemas con el lenguaje hasta que dejan de hablar.
- Espectro autista.
- Deterioro neurológico y posteriormente convulsiones.
- Problemas en la coagulación.
- Infecciones de senos nasales y oídos.
- Demencia.
- Afectación cardiovascular.
- Deterioro progresivo de sus capacidades intelectuales.
- Crisis epilépticas.
- Hepatomegalia.
- Trastornos del sueño, incluso pueden llegar a la inversión completa del ciclo circadiano en los casos más graves.
- Afectación en el ritmo intestinal, diarrea e estreñimiento.

DIAGNÓSTICO

Al inicio, el diagnóstico es de sospecha, como con el resto de mucopolisacaridosis, debido a que nacen aparentemente sanos. Según vaya creciendo, el niño irá

desarrollando una serie de síntomas característicos de la enfermedad, como las alteraciones de su conducta, retroceso en su desarrollo, cambios en el aspecto físico y visceromegalias (7,9,11).

En este tipo de enfermedades es vital una historia clínica completa, indagar en antecedentes familiares, ver si existen otros miembros de la familia con las mismas características clínicas y si hay consanguinidad. La edad de inicio de las manifestaciones clínicas y un orden de cómo han ido evolucionando, así como complicaciones que han presentado, son datos que son fundamentales para orientar el diagnóstico. Conocer sobre los signos clínicos específicos del síndrome de san Filippo para hacer diferencia de las demás mucopolisacaridosis.

Teniendo en cuenta una sospecha inicial, se procede a estudios de tamizaje y confirmatorios. El estudio de tamizaje se realiza mediante la determinación de GAG en la orina. De ahí se parte al diagnóstico final, que se realiza mediante la determinación enzimática en plasma, fibroblastos o leucocitos. Para cada uno de los tipos de MPS III existe un examen enzimático específico de sangre (5,13).

El síndrome de Sanfilippo es una enfermedad hereditaria, por lo que también se recomienda la realización de un análisis genético previo a la concepción, en caso de que se conozcan antecedentes familiares y poder realizar una asesoría genética (13).

También se pueden realizar otras pruebas para ampliar el estudio, como: (13)

- Ecocardiograma en busca y visceromegalias.
- Radiografía para identificar la disostosis múltiple.
- Neuroimagen para buscar alteraciones en el SNC.

- Electroencefalograma para diagnosticar actividad eléctrica.
- Audiometría para evaluar la audición.

ESPERANZA DE VIDA

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Sanfilippo suelen llegar a la adolescencia y pocas veces a la edad adulta, aunque la severidad de la enfermedad es única en cada uno. La severidad varía en los cuatro tipos: el tipo A, que es la forma más grave, presenta un inicio más temprano y con un avance de los síntomas más rápido. En general, no suelen sobrevivir a la tercera década de la vida (8,9,12).

TRATAMIENTO

El tratamiento para el síndrome de Sanfilippo es sintomático. Se busca controlar las manifestaciones de la enfermedad y retrasar la aparición. Se ha evidenciado de que una intervención temprana mejora significativamente el resultado. Por otro lado, las terapias paliativas son esenciales para mejorar la calidad de vida con la ayuda de fisioterapeutas y logopedas (3,5,9,11,13,14).

Las posibilidades de terapia de sustitución enzimática y la terapia génica están bajo investigación. También se han realizado estudios utilizando dosis bajas y altas de genisteína como opción de tratamiento, hasta el momento han dado resultados nulos o insuficientes. El trasplante de células madre hematopoyéticas no se ha logrado desarrollar porque el principal compromiso es del sistema nervioso central y las enzimas no atraviesan la barrera hematoencefálica (8,10-13,15,16).

CONCLUSIONES

Es importante optimizar el manejo, y para eso es necesario comprender la progresión natural de la enfermedad, la esperanza de vida y las complicaciones. Es difícil prevenir el síndrome de Sanfilippo si no se conocen antecedentes de familiares afectados. El error genético puede estar presente en la familia, pero se sabe hasta cuándo se da un caso. Lo ideal es avanzar en el tamizaje neonatal para detectar a tiempo enfermedades genéticas e iniciar el tratamiento temprano. Para el síndrome de Sanfilippo siguen en investigación aproximaciones terapéuticas.

Los padres de familia pasan por un gran cambio emocional y funcional en sus hogares para darles un ambiente seguro y adecuado a los hijos, tales como un área de juego seguro y acolchonado para que puedan quedarse sin supervisión en los momentos de insomnio de los niños. También, muebles con esquinas redondas, vidrios especiales que no se rompan, cercanía del cuarto para poder oírle fácilmente, entre otros. Es importante que lleguen a contar con grupo de apoyo para familiares con hijos que presentan el síndrome de Sanfilippo.

REFERENCIAS

1. Rivas Herrero N. Qué es el Síndrome de Sanfilippo y cuáles son sus causas. Webconsultas, revista de salud y bienestar. 1 de marzo, 2019. Disponible a partir de: <https://www.webconsultas.com/salud-al-dia/sindrome-de-sanfilippo/que-es-el-sindrome-de-sanfilippo-y-cuales-son-sus-causas>
2. Logopedia. Síndrome de Sanfilippo. Esperanza de vida. Logopedia y más [Internet]. 28 de enero, 2022. Disponible a partir de: <https://www.logopediaymas.es/blog/sindrome-de-sanfilippo/>
3. Edens A. Mucopolisacaridosis tipo III. MedlinePlus. Feb, 2021, Disponible a partir de: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001210.htm>
4. Sánchez Monge M. Síndrome de Sanfilippo. Cuidate plus. 29 de octubre, 2020. Disponible a partir de: <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/raras/sindrome-de-sanfilippo.html>
5. Gamba Medina PM. Estado bibliográfico de los dominios neuropsicológicos en pacientes con síndrome de sanfilippo. Corporación Universitaria Minuto de Dios. 19 de julio, 2020. Disponible a partir de: <https://repository.uniminuto.edu/handle/10656/11477>
6. Sevilla Martínez M. Pasos para afrontar y aprender a vivir con una enfermedad rara. Cuidate plus. 28 de febrero, 2018. Disponible a partir de: <https://cuidateplus.marca.com/bienestar/2018/02/28/pasos-afrontar-aprender-vivir-enfermedad-rara-161784.html>
7. Todd L, Holland S, Hopkins L. Guía para comprender el Síndrome Sanfilippo mucopolisacarido III. National MPS Society. 2017. Disponible a partir de: https://mpssociety.org/wp-content/uploads/2017/04/MPSIII_SindromeSanfilippo2006-1.pdf
8. Lavery C, Hendriksz C, Jones S. Mortality in patients with Sanfilippo Syndrome. OJRD, BMC. Oct 23, 2017. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0717-y>
9. Carrol S, Rickl S. Síndrome de Sanfilippo. Nemours Kids Health. Sep, 2019. Available from: <https://kidshealth.org/es/parents/sanfilippo-syndrome.html>
10. Romero M. Sanfilippo: una enfermedad rara con graves consecuencias. Hola.com. 10 de mayo, 2021. Disponible a partir de: <https://www.hola.com/padres/20211128302851/sindrome-sanfilippo-sintomas-consecuencias-enfermedad-rara-swng/>
11. Quesada Chiong C, Acosta Sánchez T, Fuente Carbonell S. Mutación novel en el Síndrome Sanfilippo B presentación de caso. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2021;20(2). Disponible a partir de: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rh/article/view/3465/2830>
12. Casanovas Sevillano R. Síndrome de Sanfilippo. Revista Electrónica de Portales Médicos. 2020;15(17):917. Disponible a partir de: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/sindrome-de-sanfilippo/>
13. Genetic and rare diseases information center. Mucopolysaccharidosis type III. National Center for Advancing Translational Sciences. [Internet]. 2021. Available from: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/3807/mucopolysaccharidosis-type-iii/diagnosis>
14. Donati MA, Pasquini E, Spada M, Polo G, Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses.

- NIH, PubMed. Nov 16, 2018;16:44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442156/>
15. Roqué M, Solà I, Salas K, Requeijo A. Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. 2018:13-15, Disponible a partir de: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/3983/eficacia_seguridad_utilidad_geniste%C3%ADna_pacientes_s%C3%ADndrome_Sanfilippo_2018.pdf?sequence=1