Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 11/10/2019
Data de Aprovação: 11/05/2020

RELATO DE CASO

Síndrome de Sanfilippo: o desafio do diagnóstico precoce para o pediatra - relato de caso

Sanfilippo syndrome: the challenges of early diagnosis for pediatricians - case report

Giulianna Baldini[1], João Pedro Santanna[1], José Fernando L. Santos[1], Zumira Aparecida Carneiro[1], Charles Marques Lourenco[1]

Palavras-chave:
Mucopolissacaridose III, Glicosaminoglicanos, Transtorno do Espectro Autista, Diagnóstico Precoce, Aconselhamento Genético, Reabilitação.

Resumo

A mucopolissacaridose tipo III, conhecida também como síndrome de Sanfilippo, é um distúrbio autossômico recessivo, decorrente da deficiência em uma das quatro enzimas envolvidas na degradação lisossômica de um tipo de glicosamaminoglicano conhecido como heparan sulfato. Existem quatro subtipos de MPS III, que são tipo A, B, C e D. Relatamos o caso de uma paciente com atraso de linguagem, além de sintomas comportamentais (agitação e hiperatividade) e incoordenação motora fina. Encaminhada para avaliação em centro de referência para investigação de doenças raras, fez-se suspeita de síndrome de Sanfilippo, embora a triagem urinária inicial para mucopolissacaridoses não tenha evidenciado anormalidades. Dada a forte suspeita clínica, porém, prosseguiu-se com os estudos enzimáticos para MPS III, confirmando-se o diagnóstico de Sanfilippo tipo B. O diagnóstico correto possibilitou o manejo adequado da paciente e o aconselhamento genético dos genitores. Os autores pretendem reforçar aos médicos a importância de investigar essa síndrome em casos de crianças que apresentam alteração de neurodesenvolvimento, acompanhada de distúrbios comportamentais e estagnação/regressão da linguagem

Keywords:
Mucopolysaccharidosis III, Glycosaminoglycans, Autism Spectrum Disorder, Early Diagnosis, Genetic Counseling, Rehabilitation.

Abstract

Mucopolysaccharidosis type III, also known as Sanfilippo syndrome, is an autosomal recessive disorder, caused by deficiency in one of the four enzymes involved in the lysosomal degradation of one type of glycosaminoglycan: heparan sulfate. There are four subtypes of MPS: A, B, C, and D. Here we report a female patient with language delay, behavioral issues (increasing agitation and hyperactivity) and fine motor incoordination. After evaluation in a reference center for rare diseases, Sanfilippo syndrome was suspected, however her first urinary screening was not informative for mucopolysaccharidosis. Nevertheless, since there was a strong suspicion of MPS III, further enzymatic studies were performed for Sanfilippo syndrome, confirming Sanfilippo type B diagnosis. Correct diagnosis allowed proper genetic counselling for the family and better patient clinical follow-up. The authors reinforce the importance of raising suspicion of Sanfilippo syndrome in children with neurodevelopmental delay, abnormal behavior and language regression/stagnation.

[1] Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina - Ribeirão Preto - SP - Brasil.

Endereço para correspondência:
Charles Marques Lourenco.
Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto. Rua Abrahão Issa Halach, 980 - Ribeirânia, Ribeirão Preto, SP, Brasil. CEP:14096-160.
E-mail: charlesgenetica@gmail.com

DOI: 10.25060/residpediatr-2021.v11n3-209

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

As mucopolissacaridoses (MPS) são um grupo de doenças de acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs) como dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato e condroitina. Existem 8 tipos de MPS, enumeradas de I a IX, causadas por deficiência de uma das onze enzimas diferentes envolvidas no catabolismo dos GAGs[1]. Pacientes com MPS apresentam progressivo acúmulo de GAGs em diferentes tecidos, levando ao quadro clínico da doença.

Embora sejam doenças tipicamente de acometimento multissistêmico, algumas formas de MPS[1], como a tipo IX, a mais rara de todas formas de MPS, não apresenta quadro neurológico, visceral ou cardiovascular, sendo apenas de acometimento osteoarticular, lembrando quadros de artrite reumatoide infantil. Já outras, como tipo III (síndrome de Sanfilippo), apresentam acometimento predominante do sistema nervoso central com menos achados somáticos quando comparada com outros subtipos como tipo I (síndrome de Hurler), tipo II (síndrome de Hunter) e tipo VI (síndrome de Marateaux-Lamy)[1,2].

A mucopolissacaridose tipo III (MPS III), também conhecida como síndrome de Sanfilippo, é uma doença genética autossômica recessiva caracterizada pelo acúmulo de glicosaminoglicanos nas células lisossomais. É causada por deficiência de uma das quatro enzimas necessárias para a quebra e reciclagem do heparan sulfato[1].

Há quatro subtipos comprovados em humanos de MPS III, que são tipo A (deficiência da heparan-N-sulfatase, OMIM #252900), tipo B (deficiência de alfa-N-acetilglicosamidase, OMIM #252920), tipo C (deficiência de acetil-CoA-alfa-glucosamina acetiltransferase, OMIM #252930) e tipo D (deficiência de N-acetilglicosamina 6-sulfatase, OMIM #252940)[1]. As mais comuns são as do tipo A e B, sendo as demais mais raras. Recentemente, identificou-se em modelo animal mais um subtipo, o E, contudo, até o momento não há pacientes humanos diagnosticados com essa forma de doença[2,3].

A prevalência é de 1 para 70.000 nascidos vivos, sendo, portanto, o subtipo mais frequente de MPS quando comparados aos demais[4]. Os sintomas clínicos se iniciam entre 2 e 6 anos de idade[1,4] e a expectativa de vida desses pacientes gira em torno de três a quatro décadas[5]. As manifestações clínicas da síndrome de Sanfilippo são principalmente problemas neurológicos[1,4] (hiperatividade, distúrbios de sono, agressividade, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, dislalia, comportamento "autista-like", etc.) e somáticos (infecções de ouvido e nariz de repetição, perda de audição, escoliose, lordose, hepatomegalia, etc.)[4].

Este artigo relata o caso de uma paciente com o diagnóstico de MPS III-B, cujo diagnóstico precoce permitiu intervenções de reabilitação, que impactaram na qualidade de vida da paciente, e aconselhamento genético para seus genitores.

RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 5 anos, filha de pais jovens e não-consanguíneos, foi encaminhada para avaliação de distúrbio comportamental e atraso de linguagem.

Nasceu de parto cesárea eletivo, a termo (39 semanas), com 51cm de comprimento e peso de 2,7kg, sem relatos de intercorrências no período gestacional e neonatal. Os genitores negam outros agravos à saúde ou intercorrências clínicas da paciente; negam também outros familiares com sintomas semelhantes aos dela; a paciente possui dois irmãos mais velhos saudáveis.

A partir dos 2 anos de idade, os genitores perceberam que a criança apresentava dificuldade para formular frases completas, comportamento agitado, aparentemente sem demonstrar medo em situações de perigo (como atravessar uma rua com trânsito intenso de carros) e incoordenação motora. A paciente, contudo, demonstrava desenvolvimento motor adequado. Os genitores referiram que a pediatra observou hepatomegalia na paciente (confirmada por exame ultrassonográfico), regredindo posteriormente.

Paciente apresentava altura e peso adequados para a idade, sem sinais dismórficos evidentes, contudo, comparando a evolução das fácies da paciente em diferentes idades, pode-se considerar que houve aparecimento de traços faciais mais infiltrados ("*coarsening facial features*") (Figura 1).

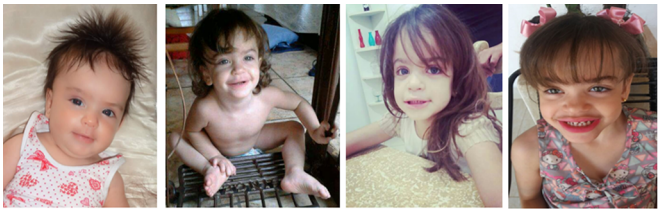


Figura 1. Evolução do fenótipo facial da paciente. Fonte: Os autores (2018).

Paciente frequentava escola normal e estava no ano competente à sua idade, porém, em vista das alterações de linguagem da paciente, o setor pedagógico da escola orientou a família a procurar tratamento fonoaudiológico para a paciente. Foi avaliada por um serviço de fonoaudiologia, que sugeriu a avaliação por um neuropediatra.

A avaliação com a neuropediatra sugeriu o diagnóstico de uma síndrome genética, interrogando uma forma de Sanfilippo (mucopolissacaridose do tipo III). No entanto, solicitou-se apenas o teste urinário para pesquisa de GAGs, cujo resultado foi dentro da normalidade (Tabela 1).

Posteriormente, a paciente foi encaminhada para serviço de genética médica, sendo levantada a hipótese de "forma leve/atenuada" de Sanfilippo. Iniciou-se o tratamento farmacológico para hiperatividade da paciente com clonazepam, e foram solicitados testes urinários e sanguíneos (testes enzimáticos) para a paciente. A triagem urinária para presença de GAGs e dosagem total de GAGs mostrou-se novamente dentro da normalidade (Tabela 1). No entanto, dada a suspeita clínica, procedeu-se ao estudo enzimático das quatro enzimas envolvidas na síndrome de Sanfilippo e observou-se a deficiência da enzima alfa-N-acetilglicosamidase (tipo B), confirmando o diagnóstico de Sanfilippo (Tabela 2).

Tabela 1. Triagem urinária.

Testes quantitativos	Amostra	Resultado	Valor de referência
Eletroforese de glicosaminoglicanos	Urina	Padrão normal	Padrão normal
Glicosaminoglicanos	Urina	123ug/mg creatinina	< 5 anos 64-127

Fonte: Os autores (2018).

Tabela 2. Estudo enzimático.

Ensaios enzimáticos	Amostra	Atividade	Valor de referência
Heparan sulfamidase (MPS IIIA)	Leucócitos	9,2nmol/17h/ mg proteína	5,5-24
N-Acetilglicosaminidase (MPS IIIB)	Leucócitos	Não detectável	10-34
N-Acetilglicosamina-6- -sulfatase (MPS IIID)	Leucócitos	9,1nmol/24h/ mg proteína	7-22

Fonte: Os autores (2018).

No momento, paciente apresenta comportamentos desafiadores, como perda de medo e hiperatividade, com dificuldade de focar, mesmo que por alguns minutos, em uma única brincadeira ou atividade. Não havia sinais de autoagressividade, porém, a paciente, por vezes, exibia comportamento mais agressivo (como mordidas) voltadas para sua genitora, quando se sentia contrariada pela mesma. Além disso, apresentou até o momento velocidade de crescimento adequado para sua idade, embora com evidente estagnação de seu desenvolvimento neuropsicomotor sem, contudo, apresentar sinais de regressão neurológica. Genitores negam qualquer distúrbio do sono atual ou prévio.

DISCUSSÃO

Como a síndrome de Sanfilippo é uma doença que cursa com estagnação/regressão neurológica na infância, ela sempre deve estar presente como diagnóstico diferencial em crianças que desenvolvem transtornos de comportamentos[5].

Tradicionalmente, a evolução da doença é dividida em 4 fases:

- Na fase pré-clínica, a criança possui um desenvolvimento neuropsicomotor normal. Em média, essa fase ocorre do nascimento até os dois anos de idade[1,4,6].
- Na fase 1, a criança apresenta tanto distúrbios neurológicos (atraso no desenvolvimento neuropsicomotor ou atraso de fala) como problemas somáticos. Inicia-se por volta do primeiro até o quarto ano de vida[4,7].
- Na fase 2, observa-se a presença de atraso no desenvolvimento associado a distúrbios do sono e comportamentos desafiadores (comportamento "autista-like", perda de medo, agressividade e hiperatividade). Começa por volta do terceiro até o sétimo ano de vida[4,6,7].
- Na fase 3, a criança geralmente fica menos agitada, refletindo, na realidade, o processo de demência associado à doença. Nela ocorre franca regressão, ainda que de forma lenta. Tem início por volta dos oito até os dez anos de idade[4,6,8].

Em comparação com as outras mucopolissacaridoses que possuem um caráter mais multissistêmico, a MPS III pode se apresentar como uma doença puramente neurológica em vários pacientes. Isso decorre do tipo de GAG que se acumula nessa doença, no caso o heparan sulfato (Figura 2). O heparan sulfato se acumula no corpo do indivíduo de forma global em todos os órgãos, porém, diferente das outras MPSs, esse GAG é tóxico principalmente para as células do sistema nervoso central, levando ao processo de neurodegeneração[4,9-11].

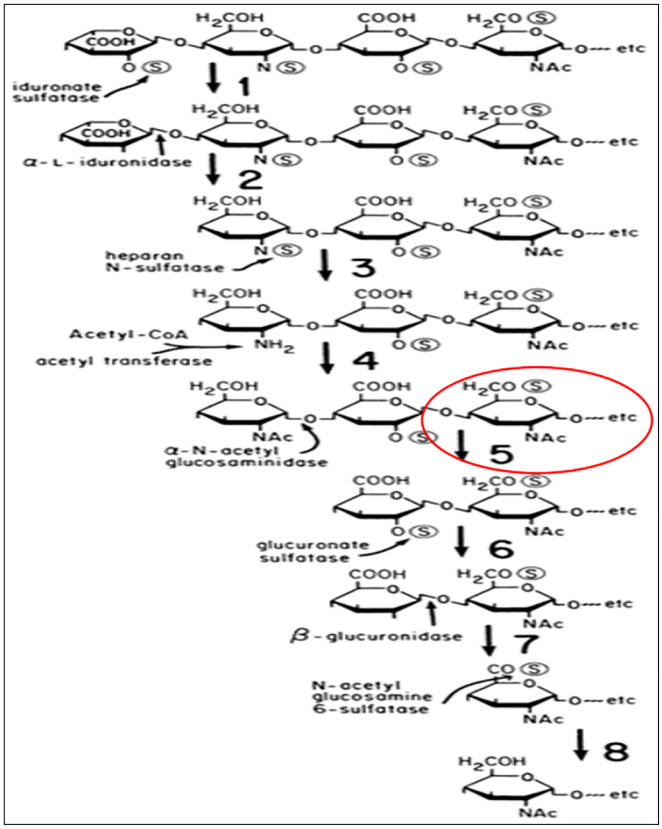


Figura 2. Rota metabólica GAG - Degradação gradual do heparan sulfato. As doenças de deficiência correspondem às reações numeradas: 1 = MPS II, Síndrome de Hunter; 2 = Síndromes de MPS I, Hurler, Hurler-Scheie e Scheie; 3 = MPS III-A, Síndrome de Sanfilippo tipo A; 4 = MPS III-C, Síndrome de Sanfilippo tipo C; 5 = MPS III-B, Síndrome de Sanfilippo tipo B; 6 = sem doença de deficiência ainda conhecida; 7 = MPS VII, Síndrome de Sly; 8 = MPS III-D, Síndrome de Sanfilippo tipo D. O desenho representa todas as estruturas conhecidas que ocorrem dentro do heparan sulfato, não implicando que elas ocorram estequiometricamente. Fonte: Bases of inherited disease (2014).

Na MPS III, o acúmulo do heparan sulfato nas células lisossomais gera um processo inflamatório cerebral extenso. Esse processo ocorre porque o heparan sulfato liberado pelos lisossomos são fagocitados pela micróglia. O mesmo acontece com os neurônios englobados e danificados pelo excesso

O que este caso ensina:

✔ Na investigação de síndrome de Sanfilippo, é essencial à atenção aos detalhes da história clínica e do exame físico;

✔ Na MPS III, caso o exame de urina não evidenciar aumento de GAGs e/ou presença de heparan sulfato, mas persista a suspeita clínica, é fundamental pedir o teste enzimático para as quatro formas da doença;

✔ Paciente com diagnóstico de agitação, comportamento "autista-like" ou TDAH com atraso/regressão neurológica, deve-se ter Sanfilippo como diagnóstico diferencial.

desse glicosaminoglicano, iniciando um processo de alterações metabólicas nas células neurais (quando ocorre aumento de outros glicoesfingolipídeos como os gangliosídeos com potencial neurotóxico) que culmina com a ativação da apoptose (morte celular programada), levando à neurodegeneração[12-14].

Apesar de constituírem o subtipo mais comum de MPS, ainda há bastante subdiagnóstico dessa doença, em virtude de pacientes com Sanfilippo não apresentarem o fenótipo clássico multissistêmico com "facies grosseiro" observado em outras MPSs, como a tipo I, tipo II e a tipo VI[15].

Ao se fazer suspeita de MPS III, alguns exames são essenciais para definir a presença ou não da doença e, caso confirme, qual o subtipo. O primeiro exame complementar a ser feito é, usualmente, o exame de urina (cromatografia de glicosaminoglicanos para definir o tipo de GAG presente na urina e a dosagem total de GAGs na urina quantitativa) ao qual irá dizer de modo quantitativo a dose de heparan sulfato presente na urina do paciente[1,15]. Na síndrome de Sanfilippo, não é incomum o exame de urina ser negativo, porém, se a clínica do paciente for muito sugestiva, o clínico deve pedir o teste enzimático (feito a partir de amostra de sangue) para as quatro enzimas de MPS III para confirmar ou afastar esse diagnóstico[1,15].

Além disso, é interessante ressaltar que crianças que adquiriram comportamento autista ou hiperativo, mas que não fecham critérios diagnósticos para autismo ou TDAH devem ser investigadas a MPS III como uma possível causa orgânica[16-18].

A MPS III é uma doença que ainda não tem cura, mas existem terapias de reabilitação que visam desacelerar a progressão doença e dar uma melhor qualidade de vida ao portador da enfermidade[19,20].

Assim, o benefício de um reconhecimento rápido da MPS III inclui aconselhamento genético para os genitores, início precoce de terapias de reabilitação e melhor qualidade de vida para o paciente e sua família[21,22].

REFERÊNCIAS

1. National MPS Society. A guide to understanding MPS [Internet]. Durham: National MPS Society; 2018; [acesso em 2019 Set 10]. Disponível em: https://mpssociety.org/cms/wp-content/uploads/2017/04/booklet_MPS_III_v6.pdf
2. Bodamer OA, Giugliani R, Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): a changing landscape. Mol Genet Metab. 2014 Set/Out;113(1-2):34-41.
3. Fedele A. Sanfilippo syndrome: causes, consequences, and treatments. Dovepress. 2015;2015:269-81.
4. Jakobkiewicz-Banecka J, Gabig-Ciminska M, Kloska A, Malinowska E, Banecka-Majkutewicz Z, Banecki B, et al. Glycosaminoglycans and mucopolysaccharidosis type III. Front Biosci. 2016 Jun;21:1393-409.
5. Cohen MA, Stuart GM. Delivery of anesthesia for children with Mucopolysaccharidosis Type III (Sanfilippo syndrome): a review of 86 anesthetics. Pediatr Anesth. 2017Abr;27(4):363-9.
6. Wijburg FA, Wegrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymanska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hypeeractivity disorder or autism spectrum disorder. Acta Pediatr. 2013 Mai;102(5):462-70.
7. Wolfenden C, Wittkowski A, Hare DJ. Symptoms of autism spectrum disorder (ASD) in individuals with mucopolysaccharide disease type III (Sanfilippo Syndrome): a systematic review. J Autism Dev Disord. 2017 Nov;41(11):3620-33.
8. Escolar ML, Jones SA, Shapiro EG, Horovitz DDG, Lampe C, Amartino H. Practical management of behavioral problems in mucopolysaccharidoses disorders. Mol Genet Metab. 2017;122(Supl 1):35-40.
9. Truxal KV, Fu H, McCarty DM, McNally KA, Kunkler KL, Zumberge NA, et al. A prospective one-year natural history study of mucopolisaccharidosis type IIIA and IIIB: Implications for clinical trial design. Mol Genet Metab. 2016 Nov;119(3):239-48.
10. Aoyagi-Scharber M, Crippen-Harmon D, Lawrence R, Vincelette J, Yogalingam G, Yip BK, et al. Clearance of heparan sulfate and attenuation of CNS pathology by intracerebroventricular BMN 250 in Sanfilippo type B mice. Am Soc Gene Cell Ther. 2017 Set;6:43-53.
11. King B, Hassiotis S, Rozaklis T, Beard H, Trim PJ, Snel MS, et al. Low-dose, continuous enzyme replacement therapy ameliorates brain pathology in the neurodegenerative lysosomal disorder mucopolysaccharidosis type III A. J Neurochem. 2016 Mai;107(3):409-22.
12. Martins C, Hulková H, Dridi L, Dormoy-Raclet V, Grigoryeva L, Choi Y, et al. Neuroinflammation, mitochondrial defects and neurodegeneration in mucopolysaccharidosis III type C mouse model. Brain. 2015 Fev;138(Pt 2):336-55.
13. Pshezhetsky AV. Lysosomal storage of heparan sulfate causes mitochondrial defects, altered autophagy, and neuronal death in the mouse model of mucopolysaccharidosis III type C. Autophagy. 12(6):1059-60.
14. Humano K, Hayashi M, Shioda K, Fukatsu R, Mizutani S. Mechanisms of neurodegeneration in mucopolysaccharidoses. Acta Neuropathol. 2008 Mai;115(5):547-59.
15. Valstar MJ, Ruijter GJG, Van Diggelen OP, Poorthuis BJ, Wijburg FA. Sanfilippo syndrome: a mini-review. J Inherit Metab Dis. 2008 Abr;31(2):240-52.
16. Rio C, Machado RS, Pinheiro C, Eusébio F, Tasso T, Salgueiro E, et al. Perfil físico e psicológico de adolescentes e adultos com mucopolissacaridose sem atraso mental. Acta Pediatr. 1998;29(6):557-61.
17. Assumpção TM, Antúnez AEA. Avaliação do perfil psiquiátrico de pacientes com mucopolissacaridose [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo (USP); 2013; [acesso em 2019 Set 10]. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47133/tde-24022014-094625/
18. Campos MG, Gonçalves AD. Relato de caso de clínico de mucopolissacaridose. Rev Int Odonto-Psicol. 2005;1(2):53-7.
19. Rossier VF, Guaré RO, Haddad AS, Ciamponi AL. Mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome) – review and clinical case report. Rev Iberoam Odontopediatr Odontol Bebê. 2004;7(38):326-34.
20. Arita FN, Rosemberg S. Sindrome de sanfilippo (mucopolissacaridose III): estudo clinico das formas A e B. Rev Bras Neurol. 1988;24(5):135-8.
21. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones S. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2017 Out;12:168.
22. Demarco RC, Inada MS, Anselmo-Lima WT, Oliveira JAA, Feres MCC. Padrão Auditivo em Paciente com Síndrome de Sanfilippo. In: XII Reunião da Sociedade Brasileira de Otologia, 1997, Rio de Janeiro. Anais da XII Reunião da Sociedade Brasileira de Otologia. Rio de Janeiro: Comissão organizadora do evento, 1997. v. único. p. 105-105.