



Zespół Sanfilippo: Wytyczne dotyczące opieki klinicznej na podstawie konsensusu ekspertów.

Nicole Muschol¹, Roberto Giugliani², Simon A. Jones³, Joseph Muenzer⁴, Nicholas J. C. Smith⁵, Chester B. Whitley⁶, Megan Donnell⁷, Elise Drake⁸, Kristina Elvidge⁷, Lisa Melton⁷ i Cara O'Neill^{8*} w imieniu MPS III Grupy ds. Rozwoju Wytycznych.

Niniejszy artykuł jest wynikiem pełnego tłumaczenia pracy „Sanfilippo Syndrome: consensus guidelines for clinical care”, opublikowanej przez wyżej wymienionych autorów, dostępnej pod adresem: <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6>. Tłumaczenie zostało przygotowane przez Jakuba Miłka studenta kierunku lekarskiego na Wydziale Nauk Medycznych w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, sprawdzone przez Dr hab. n. med. Jolantę Sykut-Cegielską, Kierownik Kliniki Wrodzonych Wad Metabolizmu i Pediatrii w Instytucie Matki i Dziecka oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii Metabolicznej, Redakcję oraz opracowanie pierwszej wersji tłumaczenia przygotował Krzysztof Kusidło (Fundacja Sanfilippo).

Streszczenie

Zespół Sanfilippo to grupa rzadkich, złożonych i postępujących neurodegeneracyjnych lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych, które charakteryzują się demencją w dzieciństwie. Pacjentów których obserwuje się postępujące pogorszenie stanu neurologicznego oraz, wymaga kompleksowego podejścia wielodyscyplinarnego zespołu specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu zaburzeń neurodegeneracyjnych. Wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w zakresie postępowania klinicznego u pacjentów z tego typu rzadkimi zaburzeniami mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia szybkiej diagnozy i rozpoczęcia odpowiedniej opieki. Jednakże, nie istnieją powszechnie uznane globalne standardy opieki klinicznej dla pacjentów cierpiących na zespół Sanfilippo. W celu rozwiązania tej kwestii, przeprowadzono przegląd literatury w celu oceny obecnej bazy dowodów naukowych oraz identyfikacji luk w dostępnych informacjach naukowych. Wyniki zostały przeanalizowane przez międzynarodowy komitet sterujący złożony z ekspertów klinicznych z dużym doświadczeniem w leczeniu pacjentów z zespołem Sanfilippo. Celem było konsensus zestawu podstawowych wytycznych klinicznych, które będą dostępne dla klinicystów na całym świecie, a także zapewnią praktyczne źródło informacji dla rodzin, które mogą dzielić się nimi z innymi doświadczeniami z rzadkich chorób. Niniejszy przegląd zawiera 178 stwierdzeń wytycznych w łatwo przyswajalnym dokumencie, który zawiera oparte na dowodach naukowych zalecenia ekspertów dotyczące podejścia do typowych wyzwań związanych z leczeniem i monitorowaniem opieki nad pacjentami z zespołem Sanfilippo.

Słowa kluczowe: Mukopolisacharydoza typu III, zespół Sanfilippo, diagnostyka, postępowanie, zalecenia.

Korespondencja:

cara@curesanfilippofoundation.org

Pełna lista autorów jest dostępna na końcu artykułu

⁸ Fundacja Cure Sanfilippo, Columbia, SC, USA



© The Author(s) 2022. **Otwarty dostęp** Ten artykuł jest dostępny na licencji Creative Commons Uznanie autorstwa 4.0 Międzynarodowe, która zezwala na wykorzystywanie, udostępnianie, adaptację, dystrybucję i powielanie na dowolnym nośniku lub w dowolnym formacie, pod warunkiem podania autora(ów) i źródła, podania linku do licencji Creative Commons oraz wskazania, czy wprowadzono zmiany. Obrazy lub inne materiały stron trzecich w tym artykule są objęte licencją Creative Commons, chyba że wskazano inaczej w linii kredytowej do materiału. Jeśli materiał nie jest objęty licencją Creative Commons, a zamierzone wykorzystanie nie jest dozwolone przez przepisy ustawowe lub wykracza poza dozwolony użytek, należy uzyskać zgodę bezpośrednio od właściciela praw autorskich. Aby zobaczyć kopię tej licencji, odwiedź stronę <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) ma zastosowanie do danych udostępnionych w tym artykule, chyba że podano inaczej w linii kredytowej do danych.

Wprowadzenie

Zespół Sanfilippo (mukopolisacharydoza typu III [MPS III]) to grupa dziedzicznych lizosomalnych chorób spichrzeniowych, objawiających się postępującą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) i chorobą ogólnoustrojową w dzieciństwie, z postępującym pogorszeniem funkcji neuropoznawczych, i utratą zdolności funkcjonalnych oraz przedwczesną śmiercią [1]. Istnieją cztery podtypy (typy A, B, C i D) zespołu Sanfilippo, dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Każdy podtyp jest spowodowany niedoborem innego enzymu, który degraduje glikozoaminoglikany (GAG) siarczan heparanu (Tabela 1), co prowadzi do akumulacji substratów i dysfunkcji komórek [2].

Łączna szacowana częstość występowania zespołu Sanfilippo (typy A, B, C i D) wynosi od 1:50 000 do 1:250 000 w zależności od badanej populacji [3]. Zespół Sanfilippo typu A jest najczęstszym podtypem na świecie; jednak częstość występowania podtypów może się różnić w zależności od regionu, przy czym zespół Sanfilippo typu A występuje częściej w Europie Północnej i Europie Wschodniej niż w krajach śródziemnomorskich [4-6]. Natomiast zespół Sanfilippo typu B jest najbardziej rozpowszechnionym podtypem w Europie Południowej [4, 7]. Zespoły Sanfilippo typu C i D występują znacznie rzadziej, z szacowaną globalną częstością występowania wynoszącą odpowiednio 1:1 500 000 i 1:1 000 000 [1]. Jednak całkowita liczba pacjentów z zespołem Sanfilippo jest najprawdopodobniej niedoszacowana z powodu opóźnionych lub pominiętych rozpoznań, szczególnie w przypadku postaci z powolnym przebiegiem klinicznym.

Tabela 1 Klasyfikacja i podstawowe niedobory enzymatyczne podtypów zespołu Sanfilippo [39-42]

Podtyp choroby	Dotknięty gen	Niedobór enzymu	Numer OMIM
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	<i>N-sulfataza heparanu</i>	252900
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	<i>N-acetyloglukozaminidaza</i>	252920
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	<i>N-acetylotransferaza α-glukozaminidazy</i>	252930
MPS IIID	<i>GNS</i>	<i>6-sulfataza N-acetyloglukozaminy</i>	252940

MPS mukopolisacharydoza, OMIM online Mendelian inheritance in man

Wiek zachorowania oraz zakres i tempo progresji u pacjentów z zespołem Sanfilippo różnią się znacznie wśród podtypów (tj. typ A, B, C i D) oraz w obrębie tych samych podtypów (np. tylko typ A). U pacjentów z zespołem Sanfilippo obserwuje się różnorodne spektrum objawów behawioralnych, poznawczych i fizycznych. Choroba może być szybko postępująca, prowadząca do zgonu w późnym dzieciństwie lub okresie dojrzewania, a także może wolniej postępować, pojawia się wtedy w późniejszym dzieciństwie i trwa do wieku dorosłego. W rzadkich przypadkach u pacjentów z zespołem Sanfilippo obserwuje się również łagodniejszą postać choroby z początkiem objawów w wieku dorosłym [2]. Historia naturalna zespołu Sanfilippo, choć tradycyjnie rozpatrywana w trzech szerokich etapach klinicznych, pozostaje zmienna u poszczególnych osób i najlepiej jest ją traktować jako kontinuum fenotypowe. Typowo choroba ujawnia się u pacjentów między 1 a 4 rokiem życia jako nieznaczny stopień globalne opóźnienie rozwoju lub opóźnienie mowy, zwykle po okresie prawidłowego rozwoju, ale z objawami somatycznymi, takimi jak nawracające choroby ucha, nosa i gardła (ENT) i/lub zaburzenia jelitowe [2]. Zaburzenia

behawioralne obejmują: nadpobudliwość, (hiper)oralność i/lub żucia, napady złości, brak strachu (przed niebezpieczeństwem), nieposłuszeństwo lub brak reakcji na dyscyplinę oraz zachowania destrukcyjne [8-11]. Objawy u pacjentów z zespołem Sanfilippo mogą obejmować powikłania mięśniowo-szkieletowe, oddechowe, żołądkowo-jelitowe, sercowo-naczyniowe, utratę wzroku i słuchu oraz problemy stomatologiczne; objawy te mogą dodatkowo nasilać wyzwania neuropoznawcze i behawioralne u tych pacjentów [2, 9, 12]. W późniejszej fazie zespołu Sanfilippo pacjenci wykazują mniejszą aktywność w swoim środowisku, demencję i postępującą utratę funkcji motorycznych. U pacjentów mogą wystąpić napady padaczkowe, dysfagia i całkowite unieruchomienie [2, 13-15]. W przypadku pacjentów z ciężkimi postaciami zespołu Sanfilippo śmierć następuje zwykle w drugiej dekadzie życia [2, 16-18]. Pacjenci z wolniej postępującymi fenotypami mają różną długość życia, rzadko przeżywają do siódmej dekady życia [14, 19]. Opieka pacjenta wymaga współpracy wyspecjalizowanego zespołu medycznego oraz wielodyscyplinarnego zespołu wsparcia socjalnego

z doświadczeniem z chorobą Sanfilippo. Obecnie nie istnieje żadna terapia modyfikująca przebieg choroby dostępna dla pacjentów z zespołem Sanfilippo. Jednakże, badane są terapie specyficzne dla zespołu Sanfilippo (w tym formy enzymatycznej terapii zastępczej, terapia redukująca substraty, przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych i terapia genowa), a niektóre z nich znajdują się na średnim lub późnym etapie rozwoju klinicznego. Zamiast tych nowych terapii, leczenie koncentruje się na interwencjach wspomagających w celu utrzymania funkcji, optymalizacji zdolności i maksymalizacji jakości życia pacjentów z zespołem Sanfilippo i ich rodzin.

Wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w zakresie postępowania klinicznego w chorobach rzadkich mają kluczowe znaczenie dla zapewnienia szybkiej diagnozy i rozpoczęcia odpowiedniej opieki. Takie wytyczne pozwalają lekarzom i innym pracownikom służby zdrowia wydawać zalecenia oparte na najlepszych dostępnych dowodach, poprawiać spójność diagnozy i postępowania klinicznego w różnych ośrodkach leczenia oraz umożliwiać rodzinom pacjentów podejmowanie świadomych decyzji dotyczących terapii. W przypadku pacjentów z zespołem Sanfilippo nie ma obecnie opublikowanych, standardowych globalnych wytycznych dotyczących opieki klinicznej.

W połowie 2017 r. zainicjowano współpracę między Cure Sanfilippo Foundation (USA) i Sanfilippo Children's Foundation (Australia) w celu zbadania aktualnych najlepszych praktyk w zakresie postępowania klinicznego u pacjentów z zespołem Sanfilippo. Przeprowadzono przegląd literatury i analizę luk w celu oceny aktualnych dowodów naukowych, a wyniki zostały zweryfikowane przez międzynarodowy komitet nadzorczy składający się z ekspertów klinicznych z dużym doświadczeniem w leczeniu pacjentów z zespołem Sanfilippo. Celem było stworzenie konsensusowego zestawu podstawowych wytycznych klinicznych dla pacjentów z zespołem Sanfilippo, które będą dostępne dla klinicystów na całym świecie, a także zapewnią praktyczne źródło informacji dla rodzin, które mogą dzielić się z lokalnym zespołem opieki, który może nie mieć doświadczenia z tą rzadką chorobą. W niniejszym dokumencie 178 wytycznych zostało zebranych w łatwo przyswajalny dokument, który zawiera zalecenia oparte na dowodach i konsensusie wiedzy klinicznej dotyczące

sposobu podejścia do typowych wyzwań związanych z leczeniem pacjentów z zespołem Sanfilippo. Niniejszy przegląd stanowi pierwszy krok w ustanowieniu podstawowych wytycznych dotyczących opieki i będzie wymagał aktualizacji w miarę dalszego charakteryzowania zespołu Sanfilippo i dostępności nowych terapii.

Metody

W celu osiągnięcia konsensusu w sprawie najlepszych praktyk postępowania z pacjentami z zespołem Sanfilippo zastosowano technikę opartą na ankiecie konsultacyjnej. Przegląd procesu konsensusu przedstawiono na ryc. 1.

Utworzono komitet sterujący, składający się z ekspertów klinicznych z Australii (w tym członków Sanfilippo Children's Foundation), Brazylii, Niemiec, Wielkiej Brytanii i USA (w tym członków Cure Sanfilippo Foundation), z których każdy ma duże doświadczenie w leczeniu pacjentów z zespołem Sanfilippo. Członkowie komitetu sterującego przeprowadzili kompleksowy przegląd piśmiennictwa i analizę braku danych w celu skonsolidowania najlepszych dostępnych opublikowanych informacji na temat leczenia pacjentów z zespołem Sanfilippo i zidentyfikowania luk w dowodach. Użyte terminy wyszukiwania zostały wyszczególnione w materiałach uzupełniających. Publikacje poddane szczegółowemu przeglądowi obejmowały wszystkie opublikowane artykuły zawierające informacje na temat pacjentów z zespołem Sanfilippo (typy A, B, C i D), w tym artykuły odnoszące się ogólnie do mukopolisacharydoz w celu określenia informacji specyficznych dla zespołu Sanfilippo.

Sieć klinicystów-ekspertów została zaproszona do przyłączenia się do Grupy ds. Rozwoju Wytycznych w celu rozważenia wyników przeglądu literatury i opracowania wstępnych wytycznych dla ich obszaru specjalizacji. Oprócz członków komitetu sterującego, w skład Grupy Rozwoju Wytycznych weszło 29 klinicystów (łącznie 35) posiadających doświadczenie w opiece nad pacjentami z zespołem Sanfilippo, z dziewięciu krajów (Plik dodatkowy 1: Tabela S1). Ogółem, eksperci kliniczni reprezentowali następujące obszary zainteresowań: neurologia, choroby metaboliczne i/lub genetyczne, ortopedia, gastroenterologia, okulistyka, kardiologia, stomatologia, laryngologia (w tym audiologia), terapie

rehabilitacyjne (logopedia, terapia zajęciowa, terapia behawioralna i fizykoterapia), medycyna wieku rozwojowego (pediatria), anestezjologia, endokrynologia i medycyna integracyjna (w tym żywienie i suplementy). Łącznie 185 projektów wytycznych zostało opracowanych przez Grupy ds. Rozwoju Wytycznych i dopracowanych lub rozszerzonych przez komitet nadzorczy. Projekty wytycznych zostały wysłane do 166 klinicystów z pięciu kontynentów wraz z ankietą, w której poproszono ich o ocenę poziomu ich zgody z każdym stwierdzeniem w 5-stopniowej skali Likerta, w następujący sposób: Zdecydowanie się zgadzam, Zgadzam się, Neutralny, Nie zgadzam się lub Zdecydowanie się nie zgadzam. Ankietowani mieli również możliwość zaznaczenia opcji "Nie moja specjalizacja" i zostali poproszeni o przedstawienie komentarzy, zwłaszcza jeśli nie zgadzali się z danym stwierdzeniem.

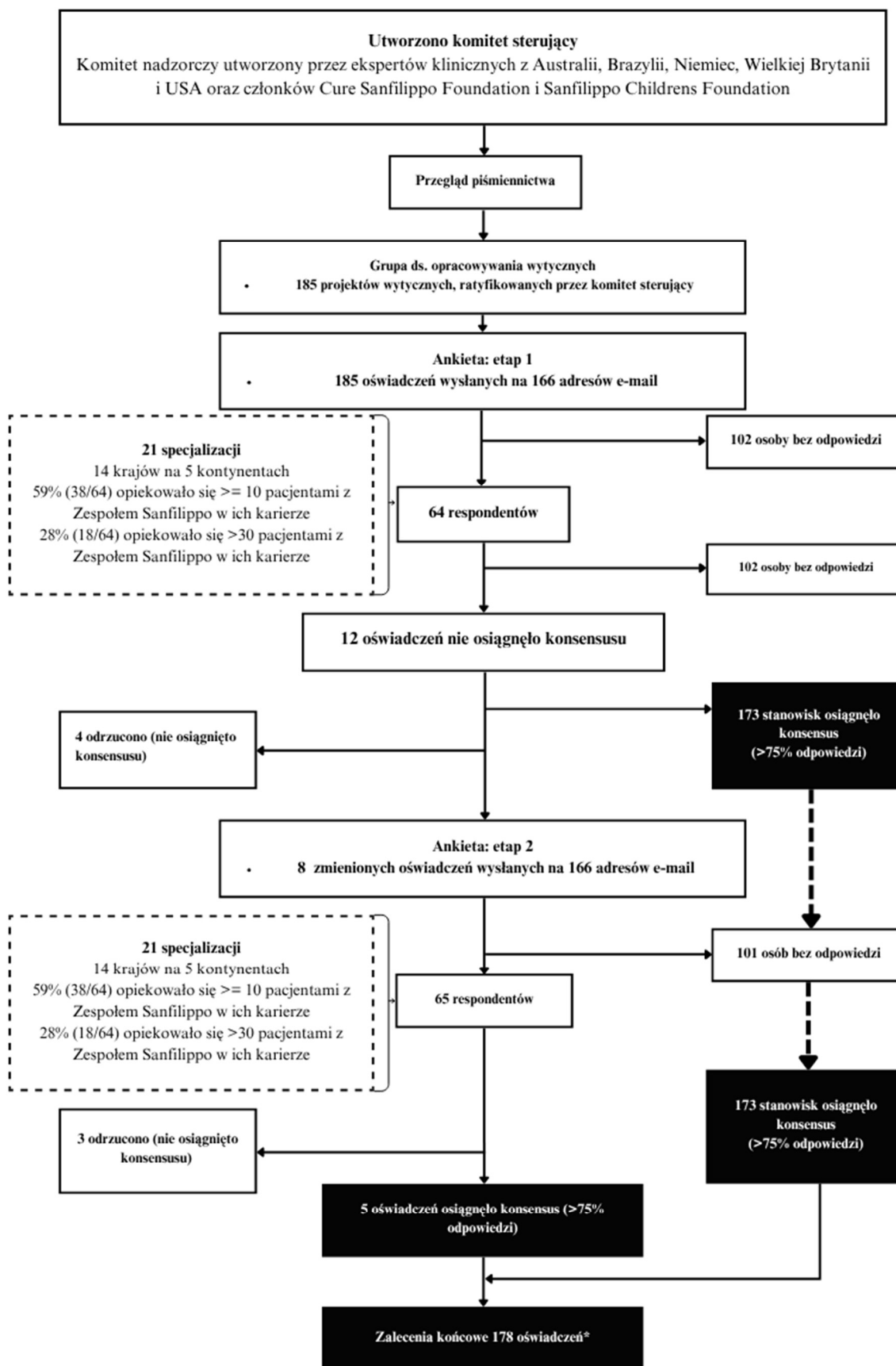
Konsensus został zdefiniowany jako $\geq 75\%$ odpowiedzi "Zdecydowanie się zgadzam" lub "Zgadzam się", z wyłączeniem odpowiedzi "Nie moja specjalizacja". Ten próg konsensusu został ustalony na podstawie przeglądu piśmiennictwa i zastosowany do rzadkich chorób przez komitet sterujący. Najczęstszą definicją konsensusu w badaniach Delphi jest procentowa zgodność, przy czym $\geq 75\%$ jest medianą progu definiującego konsensus [20]. Żaden z uczestników nie otrzymał wynagrodzenia za swój udział.

Wyniki

Otrzymano odpowiedzi od 64 lekarzy reprezentujących 21 specjalności. Lekarze pochodzili z 14 krajów na pięciu kontynentach: 29,7% ($n = 19$) w Ameryce Północnej, 26,6% ($n = 17$) w Europie, 23,4% ($n = 15$) w Australazji, 12,5% ($n = 8$) w Ameryce Południowej i 7,8% ($n = 5$) w Azji. Spośród ankietowanych klinicystów 59% ($n = 38$) opiekowało

się ≥ 10 pacjentami z zespołem Sanfilippo w swojej karierze, a 28% ($n = 18$) opiekowało się > 30 pacjentami z zespołem Sanfilippo. Konsensus (zdefiniowany jako $\geq 75\%$ zgody "Zdecydowanie się zgadzam" lub "Zgadzam się", z wyłączeniem "Nie moja specjalizacja") został osiągnięty dla 173 (94%) ze 185 stanowisk. Po dokonaniu przez komitet sterujący przeglądu 12 elementów, co do których nie osiągnięto konsensusu w sprawie czterech stwierdzeń i zostały one pominięte. Pozostałe osiem stwierdzeń zostało poprawionych na podstawie komentarzy uczestników i zaleceń komitetu sterującego. Osiem poprawionych stwierdzeń zostało następnie rozesłanych do tej samej globalnej klinicznej listy e-mailowej. Spośród tych ośmiu stwierdzeń osiągnięto konsensus w przypadku pięciu, a trzy zostały usunięte. Pełną listę wszystkich stwierdzeń wytycznych i ich poziom konsensusu można znaleźć w Dodatkowym pliku 1: Tabela S2.

Po zakończeniu procesu tworzenia konsensusu, komitet sterujący spotkał się, aby przejrzeć 178 stwierdzeń dotyczących wytycznych i omówić sposób ich skondensowania do praktycznego i łatwego w użyciu formatu. W ramach tego procesu zalecenia konsensusu zostały podzielone na 156 podstawowych stwierdzeń, które odnoszą się do najpilniejszych potrzeb pacjentów z zespołem Sanfilippo, oraz 22 stwierdzenia uzupełniające, które odnoszą się do niektórych mniej znanych aspektów diagnozowania i leczenia choroby lub obszarów wymagających dodatkowych dowodów. Dodatkowe udoskonalenie wytycznych przez ekspertów klinicznych komitetu sterującego zostało dokonane w wybranych obszarach, w oparciu o ich zbiorowe doświadczenie kliniczne i rozważenie wszelkich zagrożeń związanych z zalecanymi procedurami. Te nieliczne przypadki zostały odnotowane tam, gdzie wystąpiły.



Rys. 1. Schemat rozwoju konsensusu wytycznych.*Jedno stwierdzenie zostało następnie rozwinęte przez komitet sterujący.

Optymalne leczenie zależy od wczesnej diagnozy

Wczesna diagnoza zespołu Sanfilippo odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu optymalnej opieki pacjentom i ich rodzinom. Umożliwia to dostęp do specjalistycznych interwencji wspierających, które mają na celu uzyskanie możliwie największych umiejętności, spowolnienie tempa postępu choroby oraz poprawę jakości życia. Oprócz dostępu do odpowiedniej edukacji i terapii zajęciowych, wczesna diagnoza umożliwia pacjentom udział w badaniach klinicznych i/lub otrzymanie terapii, gdy się pojawią, a także zapewnia na czas poradę genetyczną dla rodzin dotkniętych chorobą. Jednakże, diagnozy opóźnione o > 2 lata nie są rzadkością u pacjentów z zespołem Sanfilippo [21-24]. Potencjalne przyczyny opóźnień obejmują brak świadomości choroby, brak lub subtelną prezentację objawów somatycznych oraz objawy neurologiczne, które mogą być mylnie uznane za idiopatyczne opóźnienie rozwoju i zaburzenia zachowania [23]. Co więcej, zespół Sanfilippo nie jest uwzględniany w programach badań przesiewowych noworodków, a pacjenci często otrzymują diagnozy, takie jak idiopatyczne opóźnienie rozwoju, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i/lub autyzm bez wystarczających badań w celu zidentyfikowania zespołu Sanfilippo jako podstawowej choroby genetycznej [18, 25, 26].

Niedawny proces tworzenia konsensusu zidentyfikował osiem objawów chorobowych, które pojawiły się wcześniej u noworodków i niemowląt, które mogą, samodzielnie lub w połączeniu, budzić podejrzenie zespołu Sanfilippo [27]. Skierowanie do lekarza specjalisty w dziedzinie wrodzonych chorób metabolicznych i/lub specjalisty medycyny wieku rozwojowego powinny sugerować objawy zespołu Sanfilippo obejmujące znane objawy tej choroby takie jak: grube rysy twarzy, uporczywy hirsutyzm i/lub wydatte brwi, i [27]. Objawy somatyczne należy również rozpatrywać w kontekście cech neuropoznawczych. Na przykład wczesne objawy somatyczne, które nie są specyficzne dla zespołu Sanfilippo jak uwypuklenie czoła i makrocefalia, stają się godne uwagi, gdy występują wraz z cechami neuropoznawczymi (np. opóźnienie mowy). Podobnie, podczas gdy epizodyczna drażliwość i dyskomfort żołądkowo-jelitowy, przepuklina pępkowa lub pachwinowa oraz zatkanie górnych dróg oddechowych są uważane za powszechne wśród noworodków i niemowląt [28], każdy z tych stanów, w tym wymienione wcześniej, powinien budzić

podejrzenie mukopolisacharydoz, ale szczególnie zespołu Sanfilippo, gdy występuje wraz z charakterystycznymi cechami neurobehawioralnymi. Tabela 2 przedstawia listę objawów neurologicznych i somatycznych, które (same lub w połączeniu) powinny budzić podejrzenie zespołu Sanfilippo. Zespół Sanfilippo należy podejrzewać u pacjentów w każdym wieku, nie tylko u małych dzieci, ponieważ obserwuje się postacie choroby z wolniejszą progresją kliniczną. Na przykład, badanie w kierunku zespołu Sanfilippo jest uzasadnione u dorosłych, którzy wykazują objawy wczesnej demencji, utraty wzroku z barwnikowym zapaleniem siatkówki i/lub kardiomiopatii ujawniającej się u osób dorosłych [29]. Jeśli istnieje takie podejrzenie, aby uniknąć opóźnień rozpoznania, badania przesiewowe i/lub diagnostyczne powinny zostać rozpoczęte przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, równoległe ze skierowaniem do odpowiedniego specjalisty.

Potwierdzenie rozpoznania zespołu Sanfilippo

U osób z objawami klinicznymi sugerującymi zespół Sanfilippo, potwierdzenie rozpoznania wymaga obecności co najmniej dwóch biochemicznych lub genetycznych markerów choroby: dowodów spichrzania GAG (np. zwiększonej całkowitej ilości GAG lub bardziej specyficznego substratu składowego, siarczanu heparanu, w moczu lub krwi), zmniejszonej aktywności enzymów lizosomalnych i/lub wykrycia wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych za pomocą testów molekularnych [30, 31].

Analiza GAG

Analiza GAG w moczu przy użyciu analizy ilościowej i jakościowej w pierwszej porannej próbce moczu jest akceptowanym, biochemicznym testem diagnostycznym, przy czym dopuszczalna jest również próbka pobrana losowo. Sterylna próbka nie jest wymagana. Ilościowa analiza moczu na obecność markerów GAG metodą spektrofotometryczną z użyciem związku błękitu dimetylometylenowego jest często stosowana jako badanie przesiewowe pierwszego rzutu w kierunku mukopolisacharydoz [32-35]. Zdecydowanie zaleca się stosowanie zakresów referencyjnych związanych z wiekiem, ponieważ z upływem lat fizjologicznie obniża się poziom GAG zarówno u pacjentów dotkniętych chorobą, jak i osób zdrowych. Zalecanym jakościowym testem GAG jest elektroforeza GAG [31, 36, 37]. Należy jednak

zauważyć, że zarówno ilościowe, jak i jakościowe analizy GAG w moczu mogą mieć niską czułość, szczególnie jeśli mocz jest rozcieńczony, i mogą nie wykluczyć zespołu Sanfilippo, co powoduje znaczny odsetek wyników fałszywie ujemnych [31–37]. Dlatego w przypadkach zwiększonego ryzyka fałszywie ujemnego wyniku badania przesiewowego GAG w moczu zaleca się wykonanie analizy enzymatycznej lub badania genetycznego. Półilościowe testy przesiewowe moczu wykorzystujące barwniki kationowe na bibule filtracyjnej (np. test punktowy Berry'ego) mają stosunkowo wysoki odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych i nie powinny być już stosowane [30].

Analiza GAG jest obecnie zastępowana przez analizę specyficznych związków GAG (np. siarczanu heparanu) przy użyciu tandemowej spektrometrii mas, która wykazuje zwiększoną czułość i specyficzność dla związków GAG [38]. Tandemowa spektrometria mas jest obecnie rutynowo stosowana w niektórych laboratoriach i powinna stać się metodą z wyboru w analizie GAG w przyszłości.

Analiza enzymatyczna

Jak wspomniano powyżej, zespół Sanfilippo jest spowodowany niedoborem jednego z czterech enzymów, które są związane z defektem metabolizmu siarczanu heparanu [39–42]. Enzymatyczna analiza z wykorzystaniem leukocytów krwi lub hodowanych fibroblastów jest zalecanym złotym standardem w celu potwierdzenia rozpoznania zespołu Sanfilippo i może być uważana za test pierwszego rzutu, szczególnie w przypadku trudności z uzyskaniem odpowiedniej próbki moczu i/lub wysyłki w odpowiednich warunkach (tj. <4°C, dostarczonej w ciągu 24 godzin) [43]. Analiza powinna być wykonana przynajmniej u pacjentów ze zwiększonym stężeniem GAG (siarczanu heparanu) lub w przypadku zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby [43]. Aktywność enzymów i obecność części siarczanu heparanu można również zmierzyć poprzez analizę enzymatyczną za pomocą spektroskopii masowej w wysuszonych plamach krwi (DBS), co oferuje znaczne korzyści praktyczne (np. pobieranie, przechowywanie i transport próbek), a przy pomocy jednej próbki można wykonać wiele pomiarów aktywności

Tabela 2 Objawy kliniczne, które powinny budzić podejrzenie zespołu Sanfilippo, gdy występują samodzielnie lub w połączeniu [9, 12, 27].

Rodzaj objawu klinicznego	Manifestacja
Neurologiczne	
Rozwój poznawczy	Opóźnienie mowy Niespecyficzne opóźnienie rozwoju Niepełnosprawność intelektualna z postępującą utratą zdolności poznawczych i umiejętności codziennego życia
Zachowanie	Agresywne i/lub destrukcyjne zachowanie Nadpobudliwość Hiperoralność Upór lub napady złości Brak strachu (przed niebezpieczeństwem) Nieposłuszeństwo/niereagowanie na dyscyplinę Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi Niepokój ruchowy Wrażliwość na dotyk lub zmiany temperatury Zachowania autystyczne Zaburzenia snu
Motoryka	Opóźnienia rozwoju motoryki Zaburzenia chodu Spastyczność
Inne	Napady padaczkowe
Somatyczne	
Wygląd twarzo-czaszki i wygląd fizyczny	Grube rysy twarzy Grube i gęste włosy Hirsutyzm Pogrubiona skóra Uwypukłone czoło Makrocefalia

Tabela 2 Objawy kliniczne, które powinny budzić podejrzenie zespołu Sanfilippo, gdy występują samodzielnie lub w połączeniu [9, 12, 27].

Rodzaj objawu klinicznego	Manifestacja
Brzuszne/żołądkowo-jelitowe	Epizody przypominające kolkę Biegunka lub przewlekłe luźne stolce Zaparcia Dyskomfort żołądkowo-jelitowy Przepuklina pępkowa lub pachwinowa Hepatosplenomegalia
Ucho, nos i gardło	Utrata słuchu Nawracające zapalenie ucha Wymaganie więcej niż jednego zestawu drenażu wentylacyjnego z powodu uporczywego wysięku lub infekcji ucha środkowego Chronicznie zatłoczony nos Konieczność wcześniejszej niż zwykle adenotomii z tonsillektomią
Oczy	Zwrodnienie barwnikowe siatkówki
Serce	Arytmia Kardiomiopatia Zastawkowa choroba serca
Układ mięśniowo-szkieletowy	Chodzenie na palcach Szttywność stawów Martwica kości głowy kości udowe Skolioza
Układ oddechowy	Utrzymujące się przyspieszenie oddechu u noworodka Zapalenie płuc Bezdech senny

enzymów [44, 45]. Ponadto parametry takie jak lepkość krwi, poziom hematokrytu i zanieczyszczenie próbki podczas procesu suszenia mogą wpływać na czułość, powtarzalność i ogólną dokładność pomiaru DBS [46]. W związku z tym wynik niedoboru enzymu w próbkach DBS powinien zostać potwierdzony testem enzymatycznym w leukocytach lub fibroblastach i/lub molekularnymi analizami genetycznymi [31]. W pilotażowych badaniach przesiewowych noworodków z zastosowaniem tej metodologii nie odnotowano wyników fałszywie ujemnych, ale podejrzenie kliniczne poza okresem noworodkowym powinno zawsze skłaniać do wykonania testów laboratoryjnych. Multipleksowa tandemowa spektrometria mas zapewnia możliwość jednoczesnego oznaczania wszystkich enzymów za pomocą wysokoprzepustowych badań przesiewowych [47]. Alternatywnie, każdy enzym może być oceniany indywidualnie i uporządkowany w sekwencji zgodnie ze względną częstotliwością podtypów choroby w regionie; jednak ten test jest pracochłonny i niezbędna jest dobra kontrola jakości [43]. Cechy kliniczne zespołu Sanfilippo są podobne do innych schorzeń, takich jak niedobór wielu sulfataz i mukopolidiozy. Dlatego też, jeśli stwierdza się niedobór enzymów

sulfatazy dla zespołu Sanfilippo typu A (N-sulfataza *heparanu*) lub typu D (6-sulfataza N-acetyloglukozaminy), należy oznaczyć co najmniej jedną inną sulfatazę, aby wykluczyć niedobór wielu sulfataz [31]. I odwrotnie, jeśli poziom wielu enzymów lizosomalnych jest podwyższony, należy podejrzewać diagnozę mukopolidiozy i potwierdzić ją badaniem DNA.

Molekularne testy genetyczne

Podejrzenie rozpoznania zespołu Sanfilippo można potwierdzić za pomocą molekularnych badań genetycznych lub analizy mutacji [31]. Molekularne badania genetyczne powinny być oferowane wszystkim pacjentom, ponieważ umożliwiają kaskadowe molekularne badania przesiewowe niezdiagnozowanego rodzeństwa lub członków dalszej rodziny oraz członków rodziny, którzy są nosicielami [31], umożliwiając w ten sposób odpowiednie porady genetyczne i świadome planowanie rodziny [30]. Ponadto wyniki badań molekularnych mogą wskazywać na rokowanie dotyczące progresji choroby w zależności od patogenności mutacji i wiedzy na temat korelacji genotyp- fenotyp [30]. Wyniki badań molekularnych mogą również wpływać na kwalifikację pacjenta do badań klinicznych i przyszłych terapii.

W przypadkach, gdy pierwotne rozpoznanie u pacjenta jest postawione na podstawie molekularnej analizy DNA, należy przeprowadzić potwierdzające badanie biochemiczne w celu potwierdzenia patogenności mutacji [48, 49]. Gdy pacjent jest zidentyfikowany jako homozygota mutacji patogenicznej dla zespołu Sanfilippo lub heterozygota dla dwóch znanych mutacji, można ustalić ostateczne rozpoznanie, jeśli pacjent ma fenotyp kliniczny zgodny z zespołem Sanfilippo.

Diagnostyka prenatalna

Diagnostyka prenatalna jest możliwa w przypadku zespołu Sanfilippo w kontekście dodatniego wywiadu rodzinnego. Głównymi metodami stosowanymi do pobierania materiału do badań prenatalnych są amniopunkcja i pobieranie próbek kosmówki, które umożliwiają biochemiczne i molekularne badania tkanek pochodzących od płodu. Jeśli istnieje starsze rodzeństwo z potwierdzonym rozpoznaniem zespołu Sanfilippo, u którego występują dwie znane mutacje, diagnozę prenatalną można postawić wyłącznie na podstawie badań molekularnych [1, 27, 44].

Badania przesiewowe noworodków

Badania przesiewowe noworodków dają możliwość zdiagnozowania pacjentów tak wcześnie, jak to możliwe i umożliwiają szybką interwencję z optymalnymi wynikami, gdy istnieją zatwierdzone dla danej choroby specyficzne terapie [31]. Biorąc pod uwagę postępujący i pozornie nieodwracalny charakter objawów neurologicznych zespołu Sanfilippo, przyjęcie wszystkich dostępnych środków w celu jak najwcześniejszego wykrycia pacjentów powinno stać się standardową praktyką. Większość noworodków z zespołem Sanfilippo jest bezobjawowa po urodzeniu, dlatego identyfikacja biochemicznych lub genetycznych markerów zespołu Sanfilippo u noworodków ma kluczowe znaczenie [50].

Odpowiednia metoda do badań przesiewowych noworodków to taka, która jest szybka, opłacalna, czuła i szeroko dostępna [50]. Badania przesiewowe noworodków w kierunku mukopolisacharydoz prowadzono z użyciem kilku metod, w tym oceniającym wydalanie GAG w moczu, ilością GAG w DBS z użyciem ultrawydajnej chromatografii cieczowej połączonej z tandemową spektrometrią mas, z użyciem fluorymetrycznego testu enzymatycznego, cyfrowego testu enzymatycznego z mikropiętywem oraz testem enzymatycznym i/lub substratowym z wykorzystaniem

tandemowej spektrometrii mas (MS/MS) [50]. Ogólnie rzecz biorąc, zalecany podejściem do badań przesiewowych w kierunku mukopolisacharydoz jest analiza aktywności enzymów w DBS za pomocą MS/MS lub fluorymetrii w celu identyfikacji podtypów MPS, co nie jest możliwe w przypadku testów GAG. Rozważa się badania przesiewowe noworodków za pomocą narzędzi genetyki molekularnej, jednak narzędzia te są mniej dostępne w porównaniu z testami biochemicznymi [50].

W krajach, w których prowadzone są badania przesiewowe noworodków, zespół Sanfilippo na ogół nie jest uwzględniany w rutynowych programach badań przesiewowych; trwają jednak badania pilotażowe dotyczące zespołu Sanfilippo typu A i B. W miarę jak terapie specyficzne dla choroby stają się dostępne i poprawiają życie pacjentów z zespołem Sanfilippo, ważniejsza staje się w aspekcie etycznej i klinicznej konieczność wczesnego (przedobjawowego) rozpoznania. Ponadto, chociaż badania przesiewowe noworodków nie mogą określić stopnia zaawansowania choroby, takie programy dostarczają na czas informacji, które mogą pomóc w planach życiowych rodzinom, nawet zanim jeszcze będą dostępne na rynku zatwierdzone metody leczenia.

Ogólne zasady i cele opieki

W przypadku braku leczenia modyfikującego przebieg choroby w zespole Sanfilippo, głównym celem powinna być optymalizacja jakości życia pacjentów i ich rodzin. Wymaga to holistycznego podejścia, które uwzględnia szerokie i złożone potrzeby medyczne pacjentów z tym schorzeniem. Kluczowym krokiem w tym procesie jest stworzenie wielodyscyplinarnego zespołu pracowników ochrony zdrowia do współpracy i partnerstwa z pacjentami z zespołem Sanfilippo i ich rodzinami. W skład tego multidyscyplinarnego zespołu wchodzi (ale nie tylko) lekarze, pielęgniarki, terapeuci (np. fizjoterapeuci, terapeuci zajęciowi i mowy), dietetycy, psychologowie, pracownicy socjalni, pedagodzy specjaliści i doradcy. Lekarz kierujący powinien nadzorować koordynację opieki. Kompleksowa opieka powinna zostać rozpoczęta jak najwcześniej, najlepiej natychmiast po postawieniu diagnozy, a częstotliwość wizyt w klinice i ocen klinicznych powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta z zespołem Sanfilippo i jego rodziny. Częsta komunikacja z rodzinami jest ważna, aby uzgodnić cele i plany opieki oraz zapewnić, że najlepsze interesy i wartości

pacjentów, i ich rodzin pozostaną w centrum procesu decyzyjnego.

U pacjentów z zespołem Sanfilippo wymagane są różne badania i interwencje w zależności od stopnia zaawansowania choroby (Tabela 3), a plany leczenia powinny być modyfikowane zgodnie z potrzebami każdego pacjenta. Na przykład, w okresie przed- i wczesnoobjawowym ważne jest ustanowienie wielodyscyplinarnego zespołu opieki, rozpoczęcie działań wspomagających, planowanie z rodzinami przyszłych potrzeb w zakresie opieki oraz zapewnienie poradnictwa genetycznego w ramach planowania rodzinnego. W miarę postępu choroby u pacjenta należy zwiększyć środki opieki wspomagającej, aby złagodzić obciążenie objawami i wspierać zaangażowanie w codzienne czynności w jak największym stopniu. W przypadku pacjentów wykazujących oznaki bólu, niepokoju lub zmian w zachowaniu o nieustalonej etiologii zaleca się ogólnoustrojową ocenę prawdopodobnych przyczyn bólu (Tabela 4). W późniejszych stadiach choroby utrzymanie jakości życia i zapobieganie powikłaniom stają się priorytetami opieki.

Oprócz wpływu na pacjenta, choroby neurodegeneracyjne, takie jak zespół Sanfilippo, mogą mieć silny negatywny wpływ na funkcjonowanie psychospołeczne i jakość życia członków rodziny [51-55]. Rodzice i opiekunowie stają w obliczu potencjalnie traumatycznych zdarzeń medycznych, po których następuje krótko- i długotrwały stres [56], co naraża ich na ryzyko rozwoju zespołu stresu pourazowego (PTSD) [56-58]. Dla przykładu 22% rodziców dzieci z zespołem Sanfilippo w Holandii cierpiało na PTSD, w porównaniu z 3,8% rodziców w ogólnej populacji tego samego kraju [59]. Obecność PTSD u rodzica może z kolei mieć znaczący wpływ na dobrostan psychiczny dotkniętego nim dziecka [60]. W związku z tym konieczne jest przyjęcie podejścia uwzględniającego traumę w opiece i wspieraniu rodzin dotkniętych zespołem Sanfilippo [61].

Zarządzanie wyzwaniami neurologicznymi zespołu Sanfilippo

Monitorowanie rozwoju układu nerwowego

Postępująca degeneracja OUN jest charakterystycznym objawem u pacjentów z zespołem Sanfilippo, z neurologiczną stabilizacją, ale z następnym regresem po wcześniejszym uzyskaniu postępów w rozwoju psycho-ruchowym [1, 62].

Kliniczna heterogenność występuje pomiędzy i w obrębie czterech podtypów choroby, a tempo pogorszenia funkcji neuropoznawczych jest różne. Chociaż w niektórych przypadkach zidentyfikowano istotne korelacje genotyp-fenotyp [15], nie są one uniwersalne [1, 62]. Pacjenci powinni zatem zostać poddani szczegółowej ocenie neurologicznej w momencie rozpoznania, a następnie regularnemu monitorowaniu (np. co 6-12 miesięcy) w celu wykrycia zmian w zakresie funkcji poznawczych, motorycznych i zachowania.

Najlepiej scharakteryzowanymi fenotypami neuropoznawczymi są podtypy A i B zespołu Sanfilippo. W tych postaciach choroby pacjenci zazwyczaj nabywają umiejętności poznawcze do wieku 2,5-4 lat, w zależności od podtypu i nasilenia fenotypu [62]. Dane dotyczące zespołów Sanfilippo typu C i D są ograniczone [63]. Jednakże, w zależności od fenotypu, czas stabilizacji w rozwoju i tempo regresu mogą się różnić. Opóźnienie mowy i umiejętności językowych są najczęstszymi objawami początkowymi, a opóźnienie nabywania umiejętności językowych może być widoczne w wieku 2 lat, zanim zauważalne jest pogorszenie funkcji poznawczych [21, 64]. Przewodzeniowy ubytek słuchu wtórny do choroby ucha środkowego jest często współwystępujący, wraz z rozwojem odbiorczego ubytku słuchu o wysokiej częstotliwości [21], co dodatkowo wpływa na nabywanie krytycznych wczesnych umiejętności językowych. W tym kontekście skuteczne leczenie chorób ucha środkowego i odbiorczego ubytku słuchu zazwyczaj prowadzi do znacznej poprawy. Monitorowanie funkcji neuropoznawczych jest zalecane na bieżąco (lub z częstotliwością odpowiednią do potrzeb każdej osoby), aby pomóc rodzinom zidentyfikować mocne strony dziecka i przerwy w utracie umiejętności. Ponadto monitorowanie to pomoże wspierać dyskusje koncentrujące się na pomocy rodzinom w dostosowaniu się do progresji zaburzeń, potrzeb edukacyjnych i interwencji wspierających w późniejszych fazach choroby. Istnieje wiele miar psychometrycznych, które można wykorzystać do oceny funkcji poznawczych u pacjentów z zespołem Sanfilippo [65]. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) jest jednym z najczęściej stosowanych w badaniach klinicznych [62]. Jednak wykorzystanie konkretnego instrumentu do celów opieki klinicznej nie osiągnęło konsensusu w naszym badaniu. Lekarze mogą użyć dostępnych

narzędzi, które najlepiej nadają się do monitorowania indywidualnego pacjenta w czasie; uznając, że stosowanie opublikowanych metod badania może pozwolić na bardziej świadome porównanie wyników pacjenta z istniejącymi danymi dotyczącymi naturalnej historii choroby.

Oprócz oceny funkcji neuropoznawczych, rezonans magnetyczny (MRI) mózgu powinien być wykonany po rozpoznaniu choroby i potem w zależności od wskazań klinicznych. Neurodegeneracja u pacjentów z zespołem Sanfilippo może być zobrażowana jako zmniejszenie objętości struktur korowych i podkorowych, z czasem z wtórnie zwiększoną objętością komór w MRI [63]. Zmiany te występują równolegle z pogorszeniem funkcji poznawczych i są znacznie bardziej nasilone u pacjentów z szybko postępującym niż z wolno postępującymi objawami klinicznymi [64]. Czynniki skłaniające do zlecenia MRI mózgu, poza oceną wyjściową, mogą obejmować skrajne zmiany zachowania, niewyjaśniony ból lub niepokój, podejrzenie bólów głowy, podejrzenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego oraz nagłe pogorszenie stanu neurologicznego lub funkcjonalnego. Neuroobrazowanie oportunistyczne można również rozważyć podczas znieczulenia przeprowadzanego z innego powodu, pod warunkiem, że będą uwzględnione i omówione z rodziną ryzyka i korzyści.

Funkcja motoryczna

Ocena motoryki dużej i małej jest zalecana w momencie rozpoznania zespołu Sanfilippo, a następnie co 6-12 miesięcy lub częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie. Umiejętności motoryki małej

osiągają plateau w wieku około 2-3 lat u pacjentów z zespołem Sanfilippo typu A i B z typową progresją zaburzenia (odzwierciedlającą padek funkcji poznawczych), podczas gdy rozwój motoryki dużej ma tendencję do utrzymywania się do późniejszego wieku. W związku z tym w jednym z badań pacjentów z zespołem Sanfilippo typu A, B i C odnotowano początek niezdarności w chodzeniu w średnim wieku odpowiednio 7 lat, 7,5 roku i 9 lat oraz utratę samodzielnego siedzenia odpowiednio w wieku 10,5 roku, 14 lat i 13,5 roku [22]. Biorąc pod uwagę upośledzenie funkcji poznawczych i utratę słuchu, trudności w wykonywaniu instrukcji wraz ze słabymi umiejętnościami naśladowania mogą upośledzać zdolność pacjentów z zespołem Sanfilippo do wykonywania zadań motorycznych po osiągnięciu tego wieku.

Chód i postawę w trakcie chodu należy oceniać na początku badania, a następnie co 6-12 miesięcy lub w razie potrzeby. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na zaburzenia czynnościowe i rozwój zaburzeń ruchowych, takich jak dystonia, ataksja i dyskinezy (w tym tiki, mioklonie i choreoatetozę). W miarę postępu choroby pacjenci mogą potrzebować więcej czasu na rozpoczęcie lub ukończenie zadania ze względu na rozwój apraksji ruchowej i wyzwań związanych z zamierzonymi ruchami. Ten dodatkowy czas powinien być uwzględniony w badaniach klinicznych, rutynowych testach oraz podczas zajęć edukacyjnych i terapeutycznych. Należy wziąć pod uwagę zapotrzebowanie w zakresie sprzętu medycznego, takiego jak ortezy i usztywnienia, oraz kiedy należy skierować pacjenta do ortopedy, fizjoterapeuty lub innego rodzaju opieki wspomagającej.

Tabela 3 Kluczowe badania w ramach monitorowania pacjentów z zespołem Sanfilippo w momencie postawienia diagnozy i w trakcie choroby*

Obszar badań	W momencie postawienia diagnozy	Regularnie	Ze wskazań klinicznych
Neurorozwojowe/ neurologiczne	- Funkcje poznawcze (ocena formalna) - Umiejętności adaptacyjne (formalna ocena z ABS) - Funkcje motoryki dużej - Umiejętności motoryczne - Napięcie mięśniowe - Sen - Aktywność drgawkowa - Ruch (chodzenie/wzór chodu) - Objawy behawioralne - Rezonans magnetyczny wysokiej rozdzielczości	- Co 6-12 miesięcy (na podstawie badania fizykalnego/wywiadu i/lub formalnej oceny): - Motoryka ogólna - Motoryka precyzyjna - Napięcie mięśniowe - Sen - Aktywność drgawkowa - Ruch (chodzenie/wzór chodu) - Zmiany w zachowaniu	- Rezonans magnetyczny wysokiej rozdzielczości (w przypadku skrajnych zmian zachowania, niewyjaśnionego bólu lub niepokoju, podejrzenia bólu głowy, podejrzenia podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nagłego pogorszenia stanu neurologicznego lub funkcjonalnego) - Ocena pod kątem terapii behawioralnej
Napady			EEG (w przypadku podejrzenia napadu drgawkowego; patrz sekcja dotycząca postępowania w przypadku napadu drgawkowego)
Otorynolaryngologia	- Badanie laryngologiczne - Badanie audiologiczne	- Co najmniej raz na 12 miesięcy: - Badanie laryngologiczne - Testy audiologiczne	- Badanie laryngologiczne i testy audiologiczne: - w przypadku nawracającego zapalenia ucha środkowego lub podejrzenia zaburzeń słuchu - Co najmniej co 6 miesięcy w przypadku stwierdzenia utraty słuchu lub zapalenia ucha środkowego z wysiękiem - Giętka endoskopia przed znieczuleniem ogólnym: - w przypadku podejrzenia niedrożności dróg oddechowych
Drogi oddechowe	- Parametry życiowe - Badanie układu oddechowego		Ocena snu (w przypadku zaburzeń snu) - Badanie medyczne (w przypadku zaburzeń snu, nawracającego zapalenia płuc, zaburzeń wydzielania)
Chirurgia			Ocena przedoperacyjna: wywiad anestezjologiczny, ocena dróg oddechowych, wywiad w kierunku zaburzeń kardiologicznych, wywiad w kierunku zaburzeń oddechowych, wywiad w kierunku zaburzeń hematologicznych, wywiad w kierunku zaburzeń neurologicznych, opieka paliatywna i wywiad pielęgniarstwa.
Okulistyka	Pełna ocena okulistyczna	- Co 12 miesięcy: - Pełna ocena okulistyczna z oceną pola widzenia	Pełna ocena okulistyczna (w przypadku utrzymującego się niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia czy upadków) - Elektroretinogram (w przypadku podejrzenia retinopatii)
Stomatologia		Badanie stomatologiczne co najmniej co 6 miesięcy lub co 12 miesięcy, jeśli wymagana jest sedacja	Badanie stomatologiczne (w przypadku utrzymującego się niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia)
Żywienie i gastroenterologia	- Ocena umiejętności jedzenia, picia i połykania - Elektrolity i testy funkcji wątroby	- Co najmniej raz na 12 miesięcy: - Ocena umiejętności jedzenia, picia i połykania - Elektrolity i testy funkcji wątroby	- Badanie w kierunku refluksu żołądkowo-przełykowego (w przypadku zaburzeń zachowania, zaburzeń snu i/lub innych objawów klinicznych). - Ocena diety (w przypadku utraty masy ciała lub słabego wzrastania) - Obrazowanie jamy brzusznej (w przypadku utrzymującego się niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia)
Serce	- Echokardiogram - EKG	- Co 12 miesięcy: - EKG - Co 24 miesiące: - Echokardiogram	- Badanie echokardiograficzne (co najmniej co 12 miesięcy w przypadku nieprawidłowości we wstępnej lub w kolejnych badaniach) - Monitorowanie holterowskie (w przypadku nieprawidłowego zapisu EKG)

Tabela 3 (kontynuacja)

Obszar badań	W momencie postawienia diagnozy	Regularnie	Ze wskazań klinicznych
Ortopedia	• Badanie fizykalne • Seria zdjęć radiologicznych skoliozy • Obustronne zdjęcie radiologiczne stawu biodrowego • Badanie radiologiczne kręgosłupa • Zakres ruchu (kończyny górne i dolne)	• Co 6 miesięcy: • Zakres ruchu • Co 1-2 lata od 7 roku życia: • Badanie fizykalne • Zdjęcia radiologiczne (pod kątem skoliozy i badanie obustronne biodra) • Badanie pod kątem tzw. palca strzelającego, koślawości kolan, przodopochylenia kości udowej, skręcenia kości piszczelowej • Korzystanie z ustalonych narzędzi pomiarowych do monitorowania trajektorii umiejętności motorycznych i przyszłych potrzeb.	• Badanie fizykalne i zdjęcia radiologiczne (pod kątem skoliozy i badanie obustronne biodra; w przypadku nasilenia objawów ortopedycznych lub niewyjaśnionych objawów dyskomfortu lub bólu) - Poziom witaminy D w surowicy (u pacjentów ze zmniejszoną mobilnością) • Gęstość mineralna kości (u pacjentów z długotrwałym unieruchomieniem funkcjonalnym, u których istnieje ryzyko złamań)
Ból		• Standaryzowane oceny bólu • Oceny bólu dziecka dokonywana przez opiekunów	• Badanie medyczne w celu ustalenia etiologii (patrz Tabela 4)
Hematologia			• Pełna morfologia krwi ze wzorem osławkowym (w przypadku utrzymującego się niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia, lub nietypowego i/lub przedłużającego się krwawienia) • Czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny i pełna morfologia krwi przed zabiegami inwazyjnymi (jeśli nie były wykonywane w poprzednim miesiącu)
Terapia zajęciowa***	• Ocena i wsparcie umiejętności motorycznych**	• Co 6 miesięcy: • Potrzeby w zakresie sprzętu pomocniczego	• Bieżące monitorowanie poprzez sesje terapeutyczne w celu dostosowania strategii terapeutycznych i wspierających**.
Fizykoterapia***	• Ocena i wsparcie umiejętności motorycznych** • Zakres ruchu kończyn górnych i dolnych	• Co 6 miesięcy: • Zakres ruchu kończyn górnych i dolnych • Potrzeby w zakresie sprzętu pomocniczego	• Bieżące monitorowanie poprzez sesje terapeutyczne w celu dostosowania strategii terapeutycznych i wspierających**.
Terapia mowy***	• Ocena i wsparcie umiejętności komunikowania się oraz jedzenia/picia/polykania**	• Umiejętności mowy i języka • Ocena zapotrzebowania na urządzenia i strategię AAC	• Bieżące monitorowanie poprzez sesje terapeutyczne w celu dostosowania strategii terapeutycznych i wspierających**. • Strategie AAC powinny być wdrażane tak wcześnie, jak to możliwe, przed utratą mowy werbalnej.
Wzrost		• Parametry rozwojowe (wzrost, masa ciała i obwód głowy) mierzone podczas rutynowych wizyt i naniesione na krzywe wzrastania specyficzne dla zespołu Sanfilippo [122, 123].	
Dojrzewanie		• Monitorowanie dojrzewania płciowego	• skierowanie do endokrynologa dziecięcego (w przypadku przedwczesnego dojrzewania płciowego stwierdzonego podczas badania)
Wsparcie rodziny		• Doradztwo	• Doradztwo • Ocena lęku, depresji i przewlekłego stresu urazowego • Potrzeby w zakresie usług, takich jak opieka zastępcza, wsparcie w opiece, skierowania do rządowych programów socjalnych i świadczeń oraz komunikacji z pacjentkami grupami wsparcia**.

* Ocena kliniczna (na podstawie przebiegu klinicznego choroby, zakresu objawów narządowych, zmienności fenotypu choroby) może być wykorzystana do określenia, czy należy odstąpić od powyższego harmonogramu, w porozumieniu z rodziną co do potencjalnego obciążenia przeprowadzanymi badaniami. ..

**Wskazuje obszary, w których komitet sterujący złożony z ekspertów klinicznych dodał treści wynikające z konsensusu w sprawie wytycznych.

***Narzędzia do oceny terapii rehabilitacyjnej mogą być wybierane przez lokalnego lekarza w zależności od dostępności i tego, jaki sprzęt jest najbardziej odpowiedni dla danego pacjenta.

AAC, komunikacja wspomagająca i alternatywna; EEG, elektroencefalografia; ENT, ucho, nos i gardło; MRI, rezonans magnetyczny

Tabela 4 Kluczowe badania u pacjentów z bólem, niepokojem lub zmianami zachowania o nieustalonej etiologii

Obszar oceny	Badania
Objawy neurorozwojowe/neurologiczne	Rezonans magnetyczny o wysokiej rozdzielczości: ocena przyczyn bólów głowy, oznak podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego i/lub innych okresowych lub ostrych zaburzeń, które mogą być przyczyną bólu, niepokoju lub zmian w zachowaniu.
Objawy otolaryngologiczne	Badanie laryngologiczne: ocena pod kątem potencjalnych przyczyn niewyjaśnionego bólu, w tym infekcji.
Okulistyka	Pełna ocena okulistyczna: ocena pod kątem potencjalnych przyczyn niewyjaśnionego bólu, niepokoju, pobudzenia lub upadków.
Stomatologia	Badanie stomatologiczne: ocena potencjalnych przyczyn niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia.
Żywnienie i gastroenterologia	Ocena pod kątem refluksu żołądkowo-przetykowego jako potencjalnej przyczyny niepokoju behawioralnego i/lub zaburzeń snu. Obrazowanie jamy brzusznej: ocena pod kątem potencjalnych przyczyn niewyjaśnionego bólu, niepokoju lub pobudzenia.
Ortopedia	Badanie fizykalne i zdjęcia radiologiczne: ocena potencjalnych przyczyn niewyjaśnionych objawów dyskomfortu lub bólu, w szczególności chorób stawu biodrowego.
Ból	Standardowe oceny bólu. Oceny bólu dziecka dokonywane przez opiekunów.
Badania laboratoryjne	Pełna morfologia krwi, elektrolity, badania biochemiczne surowicy i analiza moczu
Szczegółowe badanie fizykalne i wywiad	Badanie i wywiad obejmujące obszary opisane powyżej, a także ocenę skóry i układu moczowo-płciowego (w tym ocenę pod kątem zatrzymania moczu)*.

*Wskazuje obszary, w których komitet sterujący złożony z ekspertów klinicznych dodał treści pochodzące z konsensusu w sprawie wytycznych.

; MRI, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

mniejszego angażowania się w interakcje i stają się wycofani [9].

Leczenie objawów behawioralnych wymaga holistycznego podejścia polegającego na zrozumieniu zachowania w kontekście poziomu umiejętności poznawczych, stworzeniu bezpiecznego środowiska w domu i szkole dla pacjenta oraz zapewnieniu poza wszelkimi metodami farmakologicznymi stabilnego środowiska wokół pacjenta [9, 71]. Testy oceniające rozwój pacjenta powinny być przeprowadzane w środowisku mu/jej znanym i przez osobę przeprowadzającą test, która nawiązała kontakt z pacjentem i zapoznała się z cechami behawioralnymi zespołu Sanfilippo przed badaniem. Podczas oceny i monitorowania umiejętności adaptacyjnych, skala zachowań adaptacyjnych Vinelanda powinna być stosowana jako co najmniej jedna z miar [72-74]. Rozważając zastosowanie leków wpływających na zachowanie, należy dokładnie uwzględnić następujące kwestie w celu sformułowania właściwej strategii leczenia: wszelkie problemy fizyczne (np. ból), problemy mięśniowo-szkieletowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, drgawki, problemy stomatologiczne i trudności komunikacyjne.

Identyfikacja negatywnych bodźców (np. ból, nieznana sytuacja lub środowisko, lub skojarzenie

Uwagi dotyczące opieki neurobehawioralnej, psychologicznej i psychiatrycznej

Zmiany funkcji neuropoznawczych w wieku 2-4 lat zazwyczaj zbiegają się z ujawnieniem trudności behawioralnych, w tym nadpobudliwości, hiperoralności i/lub nieustającego żucia, napadów złości, nieposłuszeństwa lub braku reakcji na dyscyplinę, zmniejszonej uwagi i poważnych zaburzeń snu [4, 8, 10, 19, 66-68]. U większości pacjentów z zespołem Sanfilippo rozwijają się zachowania podobne do autystycznych (głównie zaburzenia społeczne i emocjonalne od około 4 roku życia [25, 69]), a wraz ze spadkiem funkcji poznawczych wielu pacjentów wykazuje zachowania bez zahamowań [70]. W przypadku pacjentów z powoli postępującą chorobą, którzy przeżyli do wieku dorosłego, zgłaszane problemy behawioralne obejmują niepokój ruchowy, krzyki, wrażliwość na dotyk lub zmiany temperatury, niepokój, napady płaczu, agresywne zachowanie, stereotypową mowę i drażliwość [19]. W innym raporcie stwierdzono, że dorośli z zespołem Sanfilippo mają tendencję do

nieprzyjemnego uczucia z określonym miejscem) jest konieczna, aby zapobiec lub złagodzić nieprawidłowe zachowanie [9, 71]. Należy zachęcać rodziców i opiekunów do pomocy w uspokajaniu i pocieszaniu pacjenta podczas wykonywania niezbędnych testów i badań medycznych. W razie potrzeby badania mogą być przeprowadzane w znieczuleniu, jeśli są skoordynowane z innymi procedurami.

Wczesna identyfikacja zmian behawioralnych i problemów ze snem pomoże umożliwić skuteczne leczenie i skierowanie do odpowiednich specjalistycznych ośrodków [4, 15]. Regularne oceny neurologiczne są zalecane na początku monitorowania leczenia, a następnie co 6-12 miesięcy, a także częściej, jeśli są wskazania kliniczne [18]. Oceny powinny dotyczyć pojawiania się lub zmian w zaburzeniach snu, aktywności drgawkowej, napięcia nerwowo-mięśniowego, zaburzeń ruchowych i zaburzeń zachowania.

Identyfikacja zespołów objawów psychiatrycznych w kontekście profilu odpowiadającego wiekowi rozwojowemu każdego pacjenta jest pomocna przy rozważaniu interwencji mających na celu leczenie neurobehawioralnych aspektów zespołu Sanfilippo. Zespoły te obejmują sen, ADHD i zachowania autystyczne, trudności w komunikacji społecznej, trudności z mową i językiem, trudności sensoryczne i lęk. Terapia z zastosowaniem analizy behawioralnej, jeśli jest dostępna i dostosowana do indywidualnego pacjenta, powinna być wspierana w celu poprawy umiejętności komunikacyjnych, utrzymania zdolności motorycznych, zmniejszenia niebezpiecznych zachowań i redukcji zachowań, które zakłócają uczenie się i zaangażowanie, ponieważ stwierdzono, że jest ona korzystna dla niektórych pacjentów z zespołem Sanfilippo [75].

Pacjentom z mukopolisacharydozami podawano leki modyfikujące zachowanie pochodzące z kilku grup, jednak opublikowane dowody na stosowanie i długoterminową skuteczność tych środków u pacjentów z zespołem Sanfilippo są ograniczone [9]. Dlatego też przepisywaniu leków psychiatrycznych ukierunkowanych na łagodzenie objawów behawioralnych powinna towarzyszyć ocena przeciwwskazań. Taka ocena jest szczególnie ważna, biorąc pod uwagę, że zespół Sanfilippo jest chorobą wieloukładową i należy wziąć pod uwagę wpływ leków psychotropowych na układ sercowy, wątrobę i nerki. Stosowanie leków pobudzających, stabilizujących

nastrój, przeciwpsychotycznych i przeciwlękowych może być rozważane indywidualnie dla każdego przypadku i w ramach krótkotrwałych okresów próbnych po przeanalizowaniu z rodziną pacjenta potencjalnego ryzyka i korzyści.

Postępowanie w napadach padaczkowych.

U pacjentów z mukopolisacharydozami występują napady padaczkowe, bo spekuluje się, że akumulacja GAG w mózgu wywołuje zmiany w połączeniach neuronalnych i sygnalizacji oraz uwalnianiu mediatorów stanu zapalnego [4, 76]. U około 26-52% pacjentów z zespołem Sanfilippo rozwijają się drgawki i padaczka w późniejszych stadiach choroby [4, 14, 15, 68, 76]. Chociaż częstość występowania napadów nie różni się znacząco między pacjentami z czterema podtypami zespołu Sanfilippo, wiek wystąpienia napadów wydaje się być nieco wcześniejszy u pacjentów z typem A niż u pacjentów z innymi podtypami [4, 14, 15, 17, 19, 22, 77], a częstość występowania napadów wzrasta wraz z postępującym pogorszeniem funkcji neuropoznawczych [4].

U pacjentów z zespołem Sanfilippo zwykle występują uogólnione napady toniczno-kloniczne [19, 22, 78, 79]. Badanie zapisów elektroencefalograficznych (EEG) pacjentów w różnych stadiach zespołu Sanfilippo wykazało, że postępujące zmiany EEG korelowały z wiekiem i postępem choroby [80]. Podczas gdy pacjenci młodszy niż 3 lata mieli prawidłową aktywność tła podczas czuwania, spowolnienie rytmu dominującego w okolicy potylicznej i aktywności tła podczas czuwania można było zaobserwować po 6 roku życia oraz bardziej wyraźne po 11 roku życia. U niektórych pacjentów obserwowano również napady niepadaczkowe [80]. Odnotowano też nieprawidłowości w badaniu EEG podczas snu [79]. Napady nocne mogą zaburzać higienę snu, co z kolei może nasilać i przyczyniać się do senności dziennej, zaburzeń koncentracji i labilności neurobehawioralnej [76].

Optymalne leczenie pacjentów z napadami padaczkowymi wymaga prawidłowej diagnozy. Klinicyści powinni wykazywać u pacjentów z zespołem Sanfilippo większą czujność w monitorowaniu aktywności padaczkowej (napadowej i nienapadowej). Jednak napady mogą być trudne do wykrycia u pacjentów z zespołem Sanfilippo, ponieważ często ujawniają się jako zmiany i/lub nieprawidłowości w stanie psychicznym, zachowaniu

i/lub rozwoju poznawczymu, które są nieodłącznymi cechami choroby [81, 82]. Występowanie napadów nieświadomości i nienapadowego stanu padaczkowego może być subtelne i trudne do monitorowania. Diagnostyka napadów u pacjentów z zespołem Sanfilippo powinna obejmować badanie elektrofizjologiczne za pomocą EEG, a przedłużone wideo EEG lub mobilne EEG w domu może być uzasadnione w celu wykrycia bardziej subtelnej aktywności napadowej i napadów nocnych.

Zarówno padaczka przebiegająca z drgawkami, jak i bez drgawek powinna być odpowiednio leczona zgodnie z indywidualnymi potrzebami pacjenta i odpowiedzią na stosowane uprzednio leki. Piśmiennictwo dotyczące leczenia napadów padaczkowych u pacjentów z zespołem Sanfilippo jest ograniczone. Niepotwierdzone dowody oparte na doświadczeniu ekspertów w leczeniu padaczki u pacjentów z MPS wskazują, że nie ma klinicznie istotnych różnic w kontroli i leczeniu napadów między pacjentami z zespołem Sanfilippo a innymi pacjentami z padaczką [76]. Dlatego należy przestrzegać standardowych protokołów leczenia napadów [53]. Preferowane powinny być leki przeciwpadaczkowe o mniejszej liczbie interakcji lek-lek, które nie wymagają monitorowania terapeutycznych poziomów leku.

Sen

Zaburzenia snu są niemal stałą cechą zespołu Sanfilippo, dotykającą 87-92% pacjentów [67, 83]. Obejmują one trudności z zasypianiem, częste nocne przebudzenia i wędrowki oraz dłuższy sen w ciągu dnia w porównaniu z osobami zdrowymi [2, 10, 84]. Ciągły charakter zaburzeń snu stanowi duże obciążenie zarówno dla pacjenta, jak i jego rodziny, i może powodować ogromny niepokój [10, 84].

W przypadku pacjentów z zaburzeniami snu, badania lekarskie powinny uwzględniać obecność zaburzeń motorycznych lub drgawek [85], niedobór żelaza w przypadku zespołu niespokojnych nóg, ból lub współistniejącą chorobę, refluks żołądkowo-przełykowy, choroby zębów oraz zaburzenia oddychania lub bezdech senny. Zaburzenia snu powinny być leczone za pomocą multimodalnego podejścia, które obejmuje doradztwo w zakresie higieny snu, wdrażanie strategii behawioralnych, zajmowanie się bezpieczeństwem otoczenia (np. zabezpieczanie drzwi, aby zapobiec obrażeniom spowodowanym wędrowaniem, usuwanie przedmiotów, które mogą spowodować zadławienie,

usuwanie lub zabezpieczanie twardych powierzchni, zamkniętych łóżek specjalistycznych i unikanie mebli, które można przewrócić), leczenie zaburzeń rytmu dobowego i innych objawów współistniejących zaburzeń. Zachęca się do korzystania z dzienniczków snu w celu monitorowania zmian, ewolucji zaburzeń snu i reakcji na stosowane interwencje.

Bezdech senny jest dobrze opisany jako przyczyna zaburzeń snu u pacjentów z MPS [86, 87]. U wszystkich pacjentów z zespołem Sanfilippo, u których występują również zaburzenia snu, należy zebrać wywiad w kierunku bezdechu sennego i chrapania [87], a diagnozę i leczenie bezdechu sennego należy wdrożyć pod kierunkiem pulmonologa i/lub otolaryngologa, w zależności od etiologii. Jeśli u pacjenta występują oznaki i objawy obturacyjnego bezdechu sennego wraz z przerostem migdałków gardłowych i/lub podniebiennych, należy niezwłocznie usunąć migdałki gardłowe i/lub podniebienne. Zabieg ten może wymagać powtórzenia, jeśli tkanka odrośnie i obturacyjny bezdech senny powróci. Zastosowanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) należy rozważyć u pacjentów, u których obturacyjny bezdech senny utrzymuje się po adenoidektomii i/lub tonsillektomii. Wdrożenie CPAP będzie prawdopodobnie wymagało dodatkowego długoterminowego wsparcia behawioralnego lub innego, aby zwiększyć tolerancję urządzenia przez pacjenta. Zaleca się ciągłą obserwację pacjentów otrzymujących leki w związku z zaburzeniami oddychania i snu, których częstotliwość będzie zależeć od ciężkości choroby układu oddechowego i zaburzeń oddychania podczas snu.

Pacjenci z zespołem Sanfilippo mogą doświadczać zaburzeń rytmu dobowego [86, 88], które można częściowo wyeliminować poprzez suplementację melatoniną [9, 10, 71]. W przypadku stosowania melatoniny zaleca się jej rozpoczęcie od niskiej dawki (0,5-2 mg), a następnie zwiększanie dawki w zależności od reakcji pacjenta [10, 89]. Zazwyczaj zalecana dawka wynosi 2-10 mg przed snem, ale czasami potrzebna jest wyższa dawka.

Leczenie zaburzeń ze strony dróg oddechowych

Infekcje dróg oddechowych i zatokowo-płucne są powszechne u pacjentów z zespołem Sanfilippo [12], a powikłania oddechowe, takie jak zapalenie płuc, zgodnie z doniesieniami są główną przyczyną śmierci

u tych pacjentów [90]. Jednak zaburzenia zachowania u pacjentów z zespołem Sanfilippo mogą maskować typowe objawy infekcji układu oddechowego, skutkując rozpoznaniem infekcji układu oddechowego dopiero w jej zaawansowanym etapie. Dlatego klinicyści powinni rozważyć rozpoznanie zapalenia płuc u pacjentów z zespołem Sanfilippo i wcześniej zlecić diagnostykę radiologiczną, gdy tylko podejrzewana jest infekcja dróg oddechowych oraz szybko rozpocząć antybiotykoterapię, kiedy zapalenie płuc zostanie potwierdzone.

W ramach rutynowej opieki klinicznej pacjenci z zespołem Sanfilippo powinni być poddawani regularnym ocenom klinicznym i badaniom przedmiotowym, aby możliwie wcześnie wykryć powikłania oddechowe lub inne. Badania te powinny obejmować ocenę parametrów życiowych (np. częstość oddechów, częstość akcji serca, wzrost i masa ciała) oraz rutynowe badanie układu oddechowego (w tym nosa, jamy ustnej i gardła). Badanie podmiotowe powinno obejmować wywiad dotyczący higieny snu, jakości i czasu trwania snu, objawów zaburzeń oddychania podczas snu, objawów oddechowych (np. przewlekły kaszel), przebytego zapalenia płuc, ilości i charakteru wydzieliny z jamy ustnej, trudności z karmieniem, wywiad pod kątem chorób żołądkowo-przełykowych oraz wydzieliny z nosa i/lub przekrwienia błony śluzowej nosa. Nieprawidłowe wyniki mogą wymagać pomiaru saturacji i nieinwazyjnego monitorowania dwutlenku węgla, o ile dostępne. W przypadku nadmiernej ilości wydzieliny z jamy ustnej można stosować ręczne odsysanie i/lub leki, takie jak atropina lub glikopirrolan [84, 91, 92].

Rutynowe szczepienia dzieci powinny być wykonywane zgodnie z obowiązującym programem szczepień ochronnych, uwzględniając coroczne szczepienia przeciwko grypie. Szczepionka Pneumovax 23 jest zalecana dla pacjentów z zespołem Sanfilippo, zgodnie z wytycznymi dla osób z podwyższonym ryzykiem choroby pneumokokowej [12]. Chociaż potencjalne zwiększone ryzyko poważnej choroby z powodu zakażenia COVID-19 u pacjentów z zespołem Sanfilippo jest uważane za prawdopodobne, doświadczenie u tych pacjentów jest ograniczone, a szczepienie jest zalecane zgodnie z przyjętymi globalnymi protokołami.

Znieczulenie i opieka okołoperacyjna

Pacjenci z zespołem Sanfilippo mogą wymagać znieczulenia do zabiegów chirurgicznych (np. ekstrakcji zębów i wycięcia migdałków), w ramach leczenia lub w celu przeprowadzenia badań, takich jak rezonans magnetyczny, nakłucie lędźwiowe lub echokardiografia [93, 94]. U pacjentów z zespołem Sanfilippo podczas znieczulenia i operacji mogą wystąpić powikłania [94, 95], aczkolwiek zazwyczaj występują one rzadziej niż u pacjentów z innymi mukopolisacharydozami [96]. Retrospektywna analiza 126 przypadków znieczulenia u 37 pacjentów z zespołem Sanfilippo wykazała, że najczęstszymi powikłaniami związanymi ze znieczuleniem były bradykardia lub tachykardia (2,4% zdarzeń związanych ze znieczuleniem), niewydolność oddechowa (1,6%), hipoksemia (1,6%) i niedodma (1,6%) [96].

Aby zmniejszyć ryzyko oddechowe u pacjentów z zespołem Sanfilippo, sedacja i znieczulenie powinny być zawsze przeprowadzane w warunkach szpitalnych przez doświadczony personel anestezjologiczny, który jest dostępny i gotowy do radzenia sobie ze złożonymi nagłymi objawami ze strony dróg oddechowych. W sytuacjach, w których zabieg terapeutyczny lub diagnostyczny powinien być, ze względu na jego skuteczność i aspekty etyczne, przeprowadzony w znieczuleniu, liczba takich znieczuleń powinna być zminimalizowana w granicach rozsądku poprzez łączenie procedur, w miarę możliwości, i koordynowanie wysiłków członków zespołu multidyscyplinarnego..

W przypadku pacjentów z wyzwaniami behawioralnymi i poznawczymi należy rozważyć dostosowanie planowanych procedur do potrzeb pacjenta, aby zapewnić mu/jej bezpieczeństwo i dobre samopoczucie przed i po znieczuleniu [93-95, 97]. Takie udogodnienia mogą obejmować: umożliwienie rodzicowi/opiekunowi dostępu do pacjenta podczas indukcji znieczulenia i po wybudzeniu; zapewnienie środowiska o małym poziomie bodźców z możliwością zabezpieczenia/zamknięcia drzwi w celu zmniejszenia ryzyka ucieczki pacjenta; stosowanie technik i przedmiotów rozpraszających uwagę; uwzględnienie obaw związanych z bezpieczeństwem w odniesieniu do impulsywności, nadpobudliwości i ryzyka ucieczki; oraz zapewnienie dodatkowego personelu do nadzoru w celu zaspokojenia potrzeb każdego pacjenta.

Przed znieczuleniem personel pielęgniarski i lekarski powinien zapoznać się z opublikowanymi wytycznymi postępowania, wstępną oceną nasilenia bólu i potrzebami pacjenta w zakresie całonocnej opieki z uwzględnieniem potrzeb jego/jej rodziny. Przedoperacyjne badanie anestezjologiczne i ocena drożności dróg oddechowych powinny zostać przeprowadzone przed dniem planowanego zabiegu, aby zapewnić czas na przygotowanie niezbędnego sprzętu i personelu do sedacji. O ile nie ma przeciwwskazań, przewlekłe leki powinny być podawane w dniu znieczulenia na czczo zgodnie z wytycznymi, w szczególności leki przeciwdrgawkowe i leki neurobehawioralne.

Pomimo tego, że problemy dotyczące dróg oddechowych związane ze znieczuleniem są mniej powszechne w zespole Sanfilippo niż w innych mukopolisacharydozach, gdy już wystąpią, mogą być poważne.

Przygotowując się do znieczulenia pacjenta z zespołem Sanfilippo, świadczeniodawcy powinni być przygotowani na potencjalnie trudną laryngoskopię i intubację [93-95, 97]. Jeśli podejrzewa się niedrożność górnych dróg oddechowych, która może komplikować intubację, zaleca się wykonanie przedoperacyjnej giętkiej endoskopii (laryngoskopem nosowo-gardłowym) w celu oceny górnych dróg oddechowych. Maski krtaniowe są dobrą alternatywą dla intubacji tchawicy u wielu pacjentów, u których zachowanie własnego oddechu nie jest możliwe lub jeśli procedura jest krótka i nieinwazyjna (np. badanie MRI). U pacjentów z zespołem Sanfilippo można rozważyć znieczulenie ogólne z zachowaniem własnego oddechu (bez intubacji gardła lub krtani), jednak może być konieczne zastosowanie standardowych manewrów takich jak np. uniesienie podbródka, podwinięcie ramion, zastosowanie CPAPu (dostępu do ustnego lub nosowego odcinka dróg oddechowych) oraz pomocniczo np. CPAPu [93-95, 97].

Objawy somatyczne MPS III

Uwagi dotyczące objawów

laryngologicznych i audiologicznych

Utrata słuchu jest powszechna u pacjentów z zespołem Sanfilippo i może przyczyniać się do opóźnienia mowy oraz problemów z zachowaniem i uczeniem się [9]. Utrata słuchu może być przewodzeniowa, odbiorcza lub mieszana z powodu dyzostozy kosteczek ucha środkowego,

nieprawidłowości ucha wewnętrznego i częstego zapalenia ucha środkowego oraz upośledzenia funkcji neurologicznych [12]. Aby zapewnić wczesne wykrycie niedosłuchu, badanie laryngologiczne i audiologiczne należy przeprowadzić natychmiast po postawieniu rozpoznania, a następnie kontrolować słuch co najmniej co 12 miesięcy lub częściej, jeśli występują nawracające epizody zapalenia ucha lub podejrzewany jest niedosłuch. W przypadku stwierdzonej utraty słuchu lub zapalenia ucha środkowego z wysiękiem, badania kontrolne powinny być częstsze, dopasowane do indywidualnego pacjenta.

W przypadku wykrycia niedosłuchu, należy przeprowadzić wczesne i agresywne leczenie upośledzenia słuchu i wysięku w uchu, aby zoptymalizować rozwój mowy w krytycznych okresach rozwojowych. Chirurgiczne zabiegi laryngologiczne pozostają procedurą terapeutyczną z wyboru, dzięki której zmniejsza się częstotliwość i nasilenie infekcji ucha, nawet jeśli interwencje te nie powodują wyleczenia [86, 98]. W przypadku wykrycia ubytku słuchu typu przewodzeniowego z powodu wysięku w uchu (trwającego dłużej niż 2 miesiące obustronnie lub 4 miesiące jednostronnie), należy niezwłocznie założyć gromety (dreniki wentylacyjne), aby poprawić słuch i zmniejszyć objawy.

Ocena audiologiczna powinna obejmować ocenę zarówno przewodnictwa powietrznego, jak i kostnego. Tam, gdzie konieczna jest ocena słuchu, a testy behawioralne nie są możliwe, należy rozważyć badanie w sedacji lub znieczuleniu ogólnym potencjałów słuchowych z pnia mózgu. Decyzje dotyczące korzystania z aparatów słuchowych powinny być podejmowane w ścisłej współpracy z rodziną, a potrzeby słuchowe pacjenta powinny być zawsze jasno udokumentowane w jego dokumentacji i planach opieki wraz z towarzyszącymi im poradami dotyczącymi komunikacji i wsparcia słuchowego, szczególnie w placówkach edukacyjnych. W przypadku pacjentów z ubytkiem słuchu należy rozważyć zastosowanie standardowych aparatów słuchowych "zauszných". Problematiczne zachowanie nie powinno być wymówką skutkującą rezygnacją z wypróbowania aparatów słuchowych, szczególnie w placówkach edukacyjnych.

Choroba ucha może również objawiać się zaburzeniami równowagi. Problemy z równowagą mogą znacząco wpływać na jakość życia, w szczególności na mobilność, i mogą zostać

przeoczone u pacjentów, którzy nie są w stanie skutecznie komunikować swoich objawów. Rozważenie choroby ucha jako przyczyny pojawiających się lub pogarszających się problemów z równowagą może wskazać potencjalnie uleczalną etiologię. Lekarze laryngolodzy mogą pomóc w specjalistycznej ocenie tych problemów.

Aspekty okulistyczne

Niektórzy pacjenci z zespołem Sanfilippo mają zaburzenia widzenia, chociaż czas i progresja tych zaburzeń nie zostały do tej pory dobrze zbadane. Retinopatia barwnikowa jest uważana za główny objaw ze strony oczu u pacjentów z zespołem Sanfilippo [29], z nasileniem od subklinicznych zmian w elektroretinografii przez umiarkowaną do ciężkiej manifestacji klinicznej, która prowadzi do problemów takich jak nyktalopia (ślepotą nocną) i ogólne pogorszenie widzenia [99-102]. Rogówki pacjentów z zespołem Sanfilippo typu A i typu B wydają się przejrzyste, ale mają zwiększoną średnią średnicę włókien i odstęp między włóknami [101, 103]. Może wystąpić również zanik nerwu wzrokowego i obrzęk jego tarczy [104].

Rutynowe badanie okulistyczne zalecane jest co 12 miesięcy lub częściej, jeśli są wskazania kliniczne. Ocena okulistyczna powinna obejmować ocenę widzenia w obu oczach, ocenę ortoptysty, refrakcję, badanie przedniego i tylnego odcinka oka (w tym badanie rogówki, siatkówki i nerwu wzrokowego) oraz pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego. Pacjenci z zaburzeniami behawioralnymi mogą wymagać badania w znieczuleniu, w którym to przypadku należy rozważyć ryzyko i korzyści.

Biorąc pod uwagę, że objawy kliniczne utraty wzroku mogą być trudne do wykrycia lub nieobecne u pacjentów z zaburzeniami komunikacji, w diagnostyce niezbędny jest udział ich opiekunów. Wynik elektroretinogramu może potwierdzić rozpoznanie, gdy podejrzewa się retinopatię z powodu objawów ślepoty nocnej lub upośledzenia widzenia w słabym świetle, utraty pola widzenia lub pogorszenia widzenia, albo cech zmian barwnikowych siatkówki, ale należy wyważyć korzyści wynikające z uzyskanej wiedzy *versus* ryzyko znieczulenia.

Pacjentom z zespołem Sanfilippo i upośledzeniem wzroku należy zapewnić dostęp do wsparcia i usług dla osób słabowidzących w domu, społeczności i placówkach edukacyjnych. Wsparcie dla osób niedowidzących powinno być uwzględnione w

placówkach edukacyjnych jako część ich zindywidualizowanego planu edukacyjnego.

Opieka stomatologiczna

Objawy stomatologiczne pacjentów z zespołem Sanfilippo nie są dobrze opisane w porównaniu z innymi zaburzeniami w mukopolisacharydozach [105], a obserwacje specyficzne dla choroby ograniczają się do danych o uogólnionej obliteracji komór miazgi i kanałów korzeniowych [106, 107]. Jednak pacjenci z mukopolisacharydozami są zwykle uważani za osoby z wysokim ryzykiem chorób zębów [105]. Dlatego zaleca się podstawową higienę jamy ustnej ze szczotkowaniem dwa razy dziennie i unikaniem regularnego picia słodkich napojów.

Regularne wizyty stomatologiczne, profilaktyczne stosowanie fluoru i leczenie stomatologiczne muszą być uwzględnione w multidyscyplinarnym podejściu zespołu. Problemy ze zdrowiem jamy ustnej należy wykluczyć w przypadku zmian w zachowaniu, pobudzenia, niepokoju, zmian we wzorcach snu, zmian w nawykach żywieniowych lub zmian w zachowaniach związanych z odczuwaniem jamy ustnej.

Pacjentom, którzy mają trudności z usuwaniem pokarmu z jamy ustnej lub którzy codziennie przyjmują słodzone leki w płynie, należy podawać wodę lub wycierać zęby po posiłkach i przekąskach. Ponieważ szczotkowanie zębów może stanowić wyzwanie dla pacjentów, którzy mają awersję sensoryczną do tego zadania lub go nie rozumieją, pomocne mogą być takie środki, jak trójstronne szczoteczki do zębów, blokady zgryzu i techniki odwracania uwagi. Uszczelniacze stomatologiczne są zalecane w celu zapobiegania i/lub zatrzymywania próchnicy zębów trzonowych mlecznych i/lub stałych, a ich integralność powinna być monitorowana podczas każdej wizyty stomatologicznej i uzupełniana zgodnie ze wskazaniem. Jeśli do zabiegów stomatologicznych wymagana jest sedacja, opieka stomatologiczna powinna odbywać się w ośrodku opieki trzeciego stopnia dysponującego doświadczonym personelem anestezjologicznym.

Leczenie żywieniowe i zaburzeń z układu pokarmowego

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe są powszechne u pacjentów z zespołem Sanfilippo i zazwyczaj obejmują przewlekłe lub nawracające nieinfekcyjne luźne stolce i/lub zaparcia [12]. Problemy z

oddawaniem stolca mogą być źródłem dyskomfortu i niepokoju dla pacjentów, co może objawiać się nasileniem zaburzeń zachowania, większymi zaburzeniami snu lub innymi alternatywnymi sposobami wyrażania bólu. Aby złagodzić dyskomfort i niepokój, stosuje się terapie wspierające, które powinny mieć na celu ułatwienie właściwego wypróżniania, aby utrzymać komfort i zdrowie pacjenta.

U pacjentów z zespołem Sanfilippo biegunka występuje zwykle niezbyt często, ale czasem może być uporczywa i przebiegać z ostrymi objawami jako efekt częstego leczenia antybiotykami lub w związku z nawracającymi infekcjami. W razie potrzeby w leczeniu biegunki stosuje się leki (np. syntetyczne opioidy zmniejszające motorykę jelit). Plan opieki powinien zawierać informację, szczególnie dla wszystkich opiekunów w placówkach edukacyjnych i terapeutycznych, że nieinfekcyjna biegunka związana z zespołem Sanfilippo nie powinna być przyczyną wykluczenia z zajęć edukacyjnych i terapeutycznych.

W zespole Sanfilippo nie jest proponowany żaden program żywieniowy, który mógłby stanowić wytyczne dla zaleceń dietetycznych, poza ogólnymi poradami dotyczącymi zdrowej diety. Zaleca się monitorowanie i uzupełnianie niedoborów mikroelementów w celu wsparcia funkcji metabolicznych. Pacjenci powinni być również monitorowani pod kątem refluksu żołądkowo-przłykowego, który może przyczyniać się do zwiększonego niepokoju behawioralnego lub większych zaburzeń snu. W razie refluksu, należy rozważyć zastosowanie na próbę leków przeciwrefluksowych i/lub modyfikację diety.

Ocena zdolności jedzenia, picia i połykania powinna być przeprowadzana przez logopedę w momencie ustalenia rozpoznania, a następnie monitorowana co najmniej raz w roku, jeśli jest to wskazane klinicznie. Klinicyści z komitetu sterującego zalecają ponadto, aby lekarze podstawowej opieki zdrowotnej rutynowo podczas zaplanowanych wizyt zbierali informacje dotyczące wszelkich problemów związanych z jedzeniem, piciem i połykaniem, co w razie potrzeby skłoni do wystawiania dalszych skierowań. Oceny kliniczne dostarczają najlepszych informacji, gdy są przeprowadzane podczas posiłków i w różnych warunkach (np. w domu i szkole), aby obserwować wszelkie towarzyszące im zaburzenia behawioralne i poznawcze, mające miejsce w porze posiłków.

Skierowanie do dietetyka jest zalecane w przypadku pacjentów z zespołem Sanfilippo, których dieta jest w

znacznym stopniu ograniczona, u których stwierdza się utratę masy ciała lub słabe wzrastanie, którzy mają potrzeby sensoryczne ograniczające prawidłowe odżywianie lub tracą umiejętności oromotoryczne, co zmniejsza u nich spożycie kalorii w rozsądnym czasie. Takie skierowanie do dietetyka powinno być wystawione w połączeniu ze skierowaniem do logopedy i specjalisty ds. żywienia lub przynajmniej z konsultacją z takim specjalistą. Modyfikacje diety i podaży płynów powinny być wprowadzane przy użyciu ram Międzynarodowej Inicjatywy Standaryzacji Diety w Dysphagii (<https://iddsi.org/framework/>) w porozumieniu z przeszkolonym terapeutą mowy i języka. W przypadku niewystarczającego odżywiania drogą doustną lub obecności znacznego ryzyka zachłyśnięcia lub zachłystowego zapalenia płuc w wywiadzie, należy rozważyć wspólnie z rodziną pacjenta założenie sondy dojelitowej do żywienia. W przypadku wystąpienia tzw. „czerwonych flag” (tj. objawów alarmowych – przyp. tłumacza) wskazujących na dysfunkcję gardła (np. kaszel, mokry głos lub nawracające infekcje dolnych dróg oddechowych), pacjent powinien w porozumieniu z logopedą zostać skierowany na wideofluoroskopowe badanie procesu połykania.

W zespole Sanfilippo objawy ze strony przewodu pokarmowego manifestują się podwyższeniem aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa $\leq 3,5$ -krotności górnej granicy normy [GGN]; aminotransferaza asparaginianowa $\leq 1,5 \times$ GGN) i powiększeniem wątroby, co zwykle nie wymaga interwencji. Przepukliny pępkowe i pachwinowe powinny być monitorowane podczas rutynowych badań i gdy trzeba mogą wymagać interwencji.

Objawy kardiologiczne

U pacjentów z zespołem Sanfilippo objawy kardiologiczne mogą w rzadkich przypadkach wymagać interwencji. Nagromadzenie GAG może prowadzić do kardiomiopatii, zmian zastawkowych i/lub zastawek dysplastycznych, arytmii spowodowanej nagromadzeniem siarczanu heparanu w układzie przewodzącym i innych powikłań, które mogą być istotne klinicznie u pacjentów, którzy dożyli wieku dorosłego [108, 109]. Na przykład, co najmniej dwa opisy przypadków przedstawiają dorosłych z zespołem Sanfilippo typu A i C z objawowym blokiem przedsionkowo-komorowym, który wymagał wszczepienia stymulatora serca [110, 111].

W badaniu dotyczącym 30 pacjentów z zespołem Sanfilippo (n = 16 w wieku < 18 lat) u żadnej z osób nie występowały istotne oznaki lub objawy choroby serca, za to częste były subkliniczna dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa oraz nieprawidłowości zastawkowe, a około 16% pacjentów miało blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia w elektrokardiografii (EKG) [108].

Wszystkie osoby z zespołem Sanfilippo powinny mieć przeprowadzoną podstawową ocenę kardiologiczną w momencie rozpoznania, obejmującą badanie fizykalne, parametry życiowe (np. ciśnienie krwi), echokardiogram i EKG. Następnie zaleca się wykonywanie echokardiogramu co 24 miesiące, jeśli w początkowym badaniu echokardiograficznym nie stwierdzono nieprawidłowości. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości w początkowym lub kolejnych badaniach echokardiograficznych, częstotliwość należy zwiększyć do co 12 miesięcy.

U pacjentów z zespołem Sanfilippo zaleca się wykonywanie 12-odprowadzeniowego EKG i oceny rytmu co 12 miesięcy oraz w razie potrzeby ze względu na trudności w ocenie objawów u tych pacjentów. Jeśli EKG jest nieprawidłowe, należy założyć monitor Holtera na co najmniej 24-48 godzin w celu dokładniejszej oceny.

Postępowanie w przypadku powikłań ortopedycznych Powikłania ortopedyczne są źródłem dyskomfortu i cierpienia u pacjentów z zespołem Sanfilippo, często obejmując zmiany w biodrach i kręgosłupie [112]. Osteonekroza głowy kości udowej i dysplazja stawu biodrowego mogą powodować szczególnie silny dyskomfort, a interwencja ortopedyczna powinna być rozważana indywidualnie w każdym przypadku. Powikłania wymagające interwencji chirurgicznej obejmują też postępującą skoliozę [112]. Niska masa kostna i niedobór lub brak witaminy D są bardzo częste, a pacjenci z ograniczoną mobilnością lub przyjmujący leki przeciwpadaczkowe w wywiadzie są narażeni na osteoporozę i złamania [113].

Pacjenci z zespołem Sanfilippo powinni zostać poddani dokładnemu badaniu ortopedycznemu w momencie rozpoznania. Wytyczne na podstawie konsensusu ekspertów dodatkowo zalecają ocenę radiologiczną bioder i kręgosłupa w momencie rozpoznania i co 1-2 lata od 7 roku życia lub wcześniej, jeśli jest to wskazane klinicznie. Jednak po wnikliwej analizie, komitet sterujący ekspertów

klinicznych zaleca dalsze dopracowanie tych wytycznych z uwzględnieniem dostępności specjalistów i ryzyko związane z samą procedurą badania. Uważa się, że w przypadku pacjentów bez jawnych objawów mięśniowo-szkieletowych wstępna ocena ortopedyczna może być przeprowadzona przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej poprzez dokładne badanie układu mięśniowo-szkieletowego i podstawowe zdjęcie radiologiczne bioder i kręgosłupa. Biorąc pod uwagę ryzyko skumulowanej ekspozycji na promieniowanie przy wielokrotnym powtarzaniu zdjęć rentgenowskich, komitet sterujący sugeruje, aby radiografia była wykonywana w momencie diagnozy, a następnie powtarzana tylko zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Jeśli nie ma podejrzeń klinicznych, monitorowanie niestabilności kręgosłupa szyjnego nie jest zalecane. Oprócz rutynowego badania układu mięśniowo-szkieletowego, w ramach corocznych wizyt powinny również być monitorowane: palec strzelający, koślawe kolana, nieprawidłowe krzywizny kręgosłupa, przodopochylenie kości udowej i skrzywienie kości piszczelowej, które to objawy nie wydają się poprawiać lub pogarszają się z wiekiem. Wówczas należy pacjenta skierować do specjalisty ortopedy zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Biorąc pod uwagę, że ból może być trudny do oceny i zlokalizowania u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi i zaburzeniami zachowania, badania obrazowe bioder powinny być brane pod uwagę w ocenie niewyjaśnionych objawów dyskomfortu lub bólu.

Ułatwienie codziennych czynności i utrzymanie jakości życia

Postępowanie z bólem i w stanach niepokoju

Chociaż opieka nad pacjentem z zespołem Sanfilippo może koncentrować się na objawach neurologicznych, objawy, takie jak ból i dyskomfort spowodowany dolegliwościami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego lub pokarmowego, mogą dodatkowo nasilać zaburzenia neuropoznawcze i behawioralne, charakterystyczne dla osób z tym schorzeniem [9]. W związku z tym, po przeprowadzeniu odpowiedniej oceny pod kątem możliwych do leczenia powikłań medycznych, leczenie bólu powinno być integralną składową opieki nad pacjentami z zespołem Sanfilippo, w celu poprawy jakości ich życia i

utrzymania mobilności. Warto zauważyć, że pacjenci z zaburzeniami poznawczymi mogą wyrażać ból lub dyskomfort za pomocą szeregu zachowań, które są nieklasyczne i indywidualne w ich przypadku [114].

U pacjentów z nasilającymi się nieprawidłowymi zachowaniami lub pogarszającymi się zaburzeniami snu lub objawami znacznego pobudzenia, powinno się badać przyczyny bólu, gdy jego próg jest niski. . Badanie takie może dotyczyć bólów głowy (z uwzględnieniem zmian ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub objawów wodogłowia normotensyjnego), dyskomfortu w jamie brzusznej (np. kwaśny refluks, wrzody, wzdęcia i zaparcia), chorób stawów (np. bóle stawów, zapalenie stawów i martwica głowy kości udowej), kwestii laryngologicznych (np. zapalenie ucha i zapalenie zatok) oraz bólu związanego z zębami (Tabela 4). W przypadku uporczywego bólu, niepokoju lub pobudzenia, wtedy gdy ocena ambulatoryjna nie przynosi rezultatów, zaleca się przyjęcie pacjenta do szpitala w celu przeprowadzenia dokładnych i skutecznych badań lekarskich. Badania te powinny obejmować RTG stawów biodrowych i kręgosłupa; badanie stomatologiczne pod kątem oznak próchnicy; obrazowanie jamy brzusznej w celu zbadania potencjalnych zaparć lub innych niedrożności; badanie wzroku z uwzględnieniem oznak podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego lub wewnątrzgałkowego; pełną morfologię krwi z różnicowaniem w kierunku infekcji lub niedokrwistości; pomiar elektrolitów; a jeśli inne badania nie są rozstrzygające, sugeruje się obrazowanie mózgu (MRI lub tomografia komputerowa) w celu wykrycia wentrikulomegalii, atrofii lub krwawienia wewnątrzczaszkowego [115]. Uważa się, że wodogłowie komunikacyjne (spowodowane wadliwym wchłanianiem zrotnym płynu mózgowo-rdzeniowego) występuje rzadziej u pacjentów z zespołem Sanfilippo niż w innych mukopolisacharydozach i może być trudne do odróżnienia od atrofii mózgu w skanach MRI [116]. Biorąc jednak pod uwagę, że pacjenci z akumulacją GAG w MPS I i MPS II mają również nieprawidłowe wchłanianie zrotne płynu mózgowo-rdzeniowego [117, 118], uzasadnione jest rozważenie i zbadanie tego jako potencjalnej przyczyny bólu i niepokoju u pacjentów z zespołem Sanfilippo. W ocenie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, cechy obrzęku tarczy nerwu wzrokowego mogą wskazywać na podwyższone ciśnienie, ale nie są

wiarygodnym wskaźnikiem przewlekłe podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego; dlatego prawidłowy obraz dna oka nie wyklucza obecności objawów związanych ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

Standaryzowane skale oceny bólu odpowiednie dla poziomu poznawczego pacjenta i/lub oceny zastępcze dokonywane przez ich opiekunów powinny być uwzględniane w regularnych wizytach kontrolnych u pacjentów z zespołem Sanfilippo. W przypadku pacjentów, którzy mają ograniczoną zdolność komunikowania się, zaleca się stosowanie zrewidowanej Dziecięcej Listy Kontrolnej Bólu Niekomunikatywnego [119].

Edukacja specjalna, fizjoterapia, terapia zajęciowa, logopedyczna i wspomagająca

Pacjenci z zespołem Sanfilippo mają wyjątkowe potrzeby i trajektorie rozwoju, które wymagają starannego i świadomego uwzględniania przez cały okres opieki. Zmiany neuropoznawcze w: mowie, języku i umiejętnościach motorycznych mogą być subtelne i nieoczywiste, zmienne z dnia na dzień, a nawet z miesiąca na miesiąc. Bez starannego i konsekwentnego monitorowania tych objawów przez odpowiednio przeszkolone osoby, niemożliwe jest określenie, które interwencje przynoszą korzyści pacjentowi i czy należy rozważyć jakieś alternatywne podejścia. W związku z tym zaleca się konsekwentne stosowanie ustalonych narzędzi pomiarowych do śledzenia umiejętności motorycznych w czasie (np. Peabody Developmental Motor Scales II, domena motoryczna Bayley-III i test sprawności motorycznej Bruininks-Oseretsky, druga edycja) [74], wybierając takie wskaźniki, które są najbardziej odpowiednie dla danego pacjenta [120].

Podczas gdy dla wielu dzieci, które nie mają zaburzeń neurodegeneracyjnych, interwencje wspierające mają na celu przewidywaną poprawę odpowiednich umiejętności, naturalny przebieg zespołu Sanfilippo oznacza, że dzieci na pewnym etapie zaawansowania procesu chorobowego albo tracą, albo nigdy nie zdobędą takich umiejętności. Dlatego interwencje wspierające powinny dążyć do utrzymania istniejącego poziomu umiejętności, a nie wymagać poprawy w ich zakresie. Brak poprawy nie powinien dyskwalifikować pacjenta z dalszego dostępu do terapii wspomagających. Podobnie, cele lecznicze terapii rehabilitacyjnych, takich jak fizjoterapia czy opieka logopedyczna,

powinny koncentrować się na utrzymaniu umiejętności tak długo, jak to możliwe oraz poprawie jakości życia i funkcjonalnego dostępu do środowisk edukacyjnych i społecznych. Upośledzenie funkcji poznawczych i postępujący charakter zespołu Sanfilippo nie powinny wykluczać dostępu pacjenta z tym rozpoznaniem do usług okulistycznych, audiologicznych, behawioralnych lub innych opcji wsparcia; pacjentowi należy zalecić dostęp do tych usług nawet po pogorszeniu się jego/jej odpowiednich umiejętności i zdolności.

Zapewnienie odpowiedniego, wysokiej jakości, wzbogacającego środowiska edukacyjnego z regularnymi możliwościami zaangażowania rówieśników pomaga zapewnić maksymalne korzyści rozwojowe i utrzymanie umiejętności pacjenta [9, 12, 67, 71]. Spójne procedury i ustrukturyzowane harmonogramy terapii wspierających mogą mieć pozytywny wpływ na zachowanie i jakość życia pacjentów z zespołem Sanfilippo. W miarę możliwości pacjenci ci zasługują na stymulację i integrację, nawet jeśli rozpoczęła się regresja choroby. Zapewnienie indywidualnego asystenta w środowisku szkolnym jest pomocne i często konieczne, aby zachować bezpieczeństwo pacjenta i innych osób w klasie, a także zmaksymalizować uwagę dziecka, odpowiednio wzmocnić jego próby komunikacji i wspierać je podczas zajęć edukacyjnych.

Regres mowy może przyczyniać się do niepokoju i frustracji doświadczanych przez pacjenta i jego rodzinę, z niepełnością i apraxją mowy jako wczesnymi sygnałami ostrzegawczymi regresu u pacjentów z zespołem Sanfilippo [11]. Szereg metod komunikacji wspomagającej i alternatywnej (AAC) może być wykorzystywanych do wspomagania, uzupełniania lub zastępowania mowy u pacjentów ze złożonymi potrzebami komunikacyjnymi [121]. Metody te obejmują zarówno podstawowe narzędzia (np. tablice z obrazkami i "mówiące przyciski"), jak i inteligentne urządzenia i dedykowane urządzenia AAC, które integrują sprzęt i oprogramowanie w celu zaspokojenia potrzeb komunikacyjnych pacjenta. Potencjalne korzyści płynące z tych metod powinny być rozpatrywane indywidualnie dla każdego pacjenta, biorąc pod uwagę, że pacjenci z zespołem Sanfilippo mogą wymagać dłuższej i bardziej intensywnej terapii, aby osiągnąć sukces przy użyciu tych metod. Powinny być one zastosowane u pacjentów z zespołem Sanfilippo tak wcześnie, jak to możliwe (tj. podczas maksymalnych zdolności

poznawczych, a nawet przed utratą mowy werbalnej). Metody AAC powinny być inicjowane przez przeszkolonego specjalistę na zasadzie przeprowadzenia próby określenia ich przydatności i wykonalności, a następnie dostosowane do generalnego korzystania z nich w domu i środowisku edukacyjnym tak szybko, jak to możliwe. Rodzaj AAC może z czasem wymagać dostosowania do zmieniających się potrzeb, umiejętności i poziomu zaangażowania pacjenta. W celu zwiększenia akceptacji i pozytywnego wzmocnienia korzystania z tych narzędzi komunikacyjnych, może być pomocne dołączenie terapii behawioralnych

Regularna fizjoterapia może zmniejszyć dyskomfort fizyczny i wspierać niektóre aspekty mobilności u pacjentów z zespołem Sanfilippo, co może mieć korzystny wpływ na ich brak uwagi lub inne zachowania, które mogą być spowodowane bólem lub frustracją, a także na zdrowie kości, motorykę przewodu pokarmowego, unikanie odleżyn i umożliwienie im utrzymania dostępu do otoczenia. W związku z tym uważamy, że fizjoterapia powinna być rozważana tak wcześnie, jak to możliwe i być wykonywana regularnie przed, w trakcie i po zmniejszeniu się umiejętności motorycznych w celu utrzymania mobilności i funkcji oraz ograniczenia rozwoju przykurczów. Zakres ruchu w kończynach górnych i dolnych powinien być oceniany przy diagnozie, podczas pierwszej wizyty u każdego nowego fizjoterapeuty i co najmniej co 6 miesięcy. Orteza ortopedyczna może pomóc w utrzymaniu równowagi, ustawieniu stopy i kostki oraz poprawie i utrzymaniu funkcji chodu i mobilności na dłużej.

Aby ułatwić codzienne czynności pacjentom z zespołem Sanfilippo, należy omówić potrzeby w zakresie sprzętu wspomagającego, a co 6 miesięcy wydawać odpowiednie recepty i skierowania. Perspektywiczne, proaktywne podejście jest uzasadnione, aby zapewnić, że wymagany sprzęt adaptacyjny może być uzyskany w razie potrzeby, w tym wózek inwalidzki lub medyczny, pionizator, fotelik do kąpieli, krzesło do ćwiczeń, bezpieczne łóżko, podnośniki lub specjalistyczne foteliki samochodowe. Podobnie ze względu na brak poczucia bezpieczeństwa pacjentów i pogorszenie ich funkcji poznawczych przy zachowanych zdolnościach motorycznych może być potrzebna adaptacja środowiska domowego lub szkolnego.

Wzrost

Chociaż pacjenci z zespołem Sanfilippo mają na ogół przy urodzeniu prawidłową masę ciała i wzrost w stosunku do wieku ciążowego, dorośli z zespołem Sanfilippo są zwykle niskiego wzrostu [122, 123]. W badaniu 182 pacjentów z zespołem Sanfilippo w Niemczech zaobserwowano przyspieszone wzrastanie w pierwszym roku życia, a następnie jego spowolnienie od 4,5 do 5,0 roku życia. Po osiągnięciu dorosłości pacjenci ci byli niżsi niż oczekiwano na podstawie wzrostu ich rodziców [123]. Podobnie, wykresy wzrostu pacjentów z zespołem Sanfilippo w Holandii wykazały znaczne spowolnienie wzrastania od 6 roku życia [122]. Wykresy wzrostu specyficzne dla choroby są ważnymi narzędziami do śledzenia wzrastania i rozpoznawania odchyleń od normy oraz pomagają lekarzom doradzać rodzicom w zakresie oczekiwań dotyczących wzrostu. Dlatego wzrost powinien być monitorowany i wykreślany na krzywych wzrostu specyficznych dla zespołu Sanfilippo [123].

Dojrzewanie

U pacjentów z zespołem Sanfilippo początek dojrzewania płciowego może być przyspieszony [124, 125]. W przypadku wystąpienia objawów wczesnego dojrzewania płciowego uzasadnione jest skierowanie do endokrynologa dziecięcego. Stosowanie agonistów hormonu uwalniającego gonadotropinę nie jest przeciwwskazane u pacjentów z zespołem Sanfilippo i powinno być rozważane w porozumieniu z pacjentem i jego rodziną.

Wsparcie rodziny

Pogodzenie się z diagnozą zespołu Sanfilippo - choroby, o której wiele osób mogło nigdy nie słyszeć - może być niezwykle trudne dla członków rodziny. W związku z brakiem leczenia modyfikującego przebieg choroby, zarówno w momencie diagnozy, jak i w trakcie trwania choroby, opiekunów należy poinformować o naturalnym przebiegu i progresji choroby. Zrozumienie, jakie są spodziewane objawy choroby, może pomóc w "normalizacji" trudnych zachowań pacjenta, snu i innych problemów w czasie zwiększonego stresu lub zmiennych objawów klinicznych [53, 126, 127]. Nie powinno to jednak zastępować potrzeby oceny możliwych do leczenia objawów, które mogą poprawić jakość życia pacjenta i jego rodziny.

Biorąc pod uwagę, że członkowie rodziny mieszkający z osobą z zespołem Sanfilippo lub

opiekujący się nią najprawdopodobniej doświadczą znacznego stresu psychicznego i wyzwań społecznych, uzasadniona jest proaktywna okresowa ocena lęku, depresji i przewlekłego stresu traumatycznego opiekunów i wystawienie skierowania do odpowiedniego specjalisty [126]. Organizacje działające na rzecz pacjentów stanowią forum wzajemnego wsparcia i mogą ułatwiać świadczenie usług i przyznawanie pomocy finansowej ze środków publicznych i nie tylko. Należy również zaangażować zespoły opieki paliatywnej, które regularnie monitorują potrzeby rodziny i pacjenta w zakresie swoich usług, ponieważ potrzeby te różnią się intensywnością i rodzajem w zależności od wieku i stopnia zaawansowania choroby.

Dyskusja

Chociaż dla pacjentów z zespołem Sanfilippo nie ma zatwierdzonych terapii, opracowywane są terapie specyficzne dla choroby, a szereg badań klinicznych zostało podjętych lub jest w toku (np. dożylna i dokanałowa enzymatyczna terapia zastępcza, terapia redukująca substrat, autologiczna terapia genowa wykorzystująca komórki macierzyste i terapia genowa z użyciem wektora adenowirusowego, AAV). Niezależnie od obiecujących perspektyw związanych z tymi nowymi terapiami, niniejszy przegląd ma na celu zebranie, w oparciu o szeroki konsensus multidyscyplinarnego panelu ekspertów klinicznych z dziewięciu krajów, najlepszych dostępnych wskazówek dotyczących identyfikacji, rozpoznawania, i opieki nad pacjentami z tą wyniszczającą, postępującą i ograniczającą życie chorobą.

Zgodnie z naszą wiedzą, jest to pierwszy przykład uzgodnionych wytycznych dotyczących postępowania z pacjentami z zespołem Sanfilippo. Ich opracowaniem kierował komitet sterujący składający się z międzynarodowej sławy ekspertów w zakresie zespołu Sanfilippo. Opisane tutaj zalecenia odzwierciedlają aktualny stan wiedzy i doświadczenie w opiece nad pacjentami z tym schorzeniem. Podczas gdy wytyczne sprzyjają spójnej opiece, na podstawie indywidualnej oceny klinicznej przebiegu choroby u danego pacjenta, zakresu jego objawów narządowych, zmienności fenotypu choroby, powinna być podjęta decyzja, czy odstępstwo od opisanego harmonogramu jest właściwe. Ważna jest tu współpraca z rodziną pacjenta w aspekcie ich potencjalnego obciążenia powyższymi badaniami.

Trzeba przyznać, że potencjalnym ograniczeniem tych wytycznych jest fakt, że nie obejmują one w pełni lokalnych różnic w terminologii i w systemach opieki zdrowotnej. Dlatego konieczne były pewne modyfikacje stwierdzeń wytycznych, tak aby zapewnić ich zastosowanie w globalnym krajobrazie opieki zdrowotnej. Ponadto, biorąc pod uwagę dużą liczbę stwierdzeń wymaganych do analizy dostępnych opublikowanych dowodów i obserwacji z aktualnej praktyki klinicznej, nie wszystkie kwestie i teorie związane z leczeniem zespołu Sanfilippo mogły zostać uwzględnione w tym przeglądzie, chociaż pełna lista zaleceń, które osiągnęły konsensus, znajduje się w dodatkowym pliku 1: Tabela S2. Niektóre stwierdzenia poddane analizie nie osiągnęły konsensusu ze względu na różnice w lokalnej praktyce lub brak dowodów je potwierdzających. Na przykład, nie osiągnięto konsensusu w sprawie wskazań do rutynowego monitorowania gęstości kości za pomocą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii (DXA) w celu oceny ryzyka złamań u pacjentów z długotrwałym unieruchomieniem funkcjonalnym. Podobnie, rutynowe monitorowanie chorób siatkówki za pomocą elektroretinogramu i/lub optycznej koherencji u pacjentów, którzy nie mają jawnych zaburzeń widzenia, pozostaje przedmiotem debaty. Nie uważamy jednak, aby pominięcie tych stwierdzeń miało istotny wpływ na wytyczne zawarte w niniejszym dokumencie. Podobnie jak w przypadku większości rzadkich chorób, niektóre cechy choroby nie są tak dobrze reprezentowane w piśmiennictwie jak inne. Wówczas istnieje zwiększone ryzyko tendencyjności opinii ekspertów opartej na indywidualnym doświadczeniu klinicznym lekarzy. Staraliśmy się złagodzić wpływ tej potencjalnej stronniczości poprzez włączenie dużej liczby klinicystów ze znacznym doświadczeniem w zespole Sanfilippo w szerokim zakresie specjalności i lokalizacji geograficznych, tak aby ich wspólne doświadczenie oferowało bardziej wszechstronną perspektywę.

Obciążenie rodziny i pacjenta jest ważnym czynnikiem przy podejmowaniu decyzji medycznych. Zakres obciążenia doświadczanego lub przewidywanego przez każdego pacjenta i rodzinę jest niepowtarzalny. Co więcej, korzyści płynące z procedur monitorowania mogą nie być od razu widoczne, ale mogą zostać docenione w późniejszym czasie, gdy objawy choroby ewoluują, a zespół opiekujący się pacjentem ma wtedy punkt odniesienia

umożliwiający porównanie. Pozwala to na podejmowanie bardziej świadomych decyzji klinicznych. W niniejszym zestawie wytycznych dążymy do poszanowania autonomii pacjentów i ich rodzin poprzez zebranie w jednym dokumencie zaleceń o typie konsensusu, dotyczących proaktywnej opieki. Umożliwiono podejmowanie w porozumieniu z zespołem leczącym pacjenta własnych, świadomych i indywidualnych decyzji co do kalkulowania korzyści i ryzyka.

Ponieważ wraz z naszym zrozumieniem podstawowych przyczyn choroby stale zwiększa się doświadczenie kliniczne w leczeniu pacjentów z zespołem Sanfilippo, strategie opisane w tym przeglądzie najprawdopodobniej będą wymagały aktualizacji. Kontynuacja badań pacjentów z zespołem Sanfilippo za pomocą badań obserwacyjnych, rejestrów klinicznych i badań przedklinicznych ma zasadnicze znaczenie dla zapewnienia dalszego postępu. Ostatecznie, dostępność pierwszych specyficznych dla zespołu Sanfilippo terapii spowoduje znaczną transformację obrazu klinicznego i perspektyw dla pacjentów, i rodzin dotkniętych tym zaburzeniem. Wytyczne zawarte w niniejszym dokumencie powinny być zatem regularnie przeglądane i aktualizowane przez panel odpowiednio wykwalifikowanych ekspertów.

Wnioski

Zespół Sanfilippo jest złożoną chorobą neurodegeneracyjną, w której do tej pory nie było opublikowanych standardowych globalnych wytycznych dotyczących opieki klinicznej. Niniejszy dokument, stworzony we współpracy między Cure Sanfilippo Foundation (USA) i Sanfilippo Children's Foundation (Australia), zawiera 178 wytycznych w przystępnym dokumencie, który zawiera oparte na dowodach zalecenia ekspertów. Przegląd ten ma na celu pomoc w zapewnieniu spójnej opieki pacjentom i rodzinom dotkniętym zespołem Sanfilippo, a także ułatwienie interwencji mających na celu poprawę jakości ich życia.

Informacje uzupełniające

Wersja online zawiera materiały uzupełniające dostępne pod adresem [https:// doi. org/ 10. 1186/ s13023- 022- 02484-6](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02484-6).

Dodatkowy plik 1 Dodatkowe metody i wyniki.

Podziękowania

Autorzy są wdzięczni dr Jonathanowi Mortonowi z Comradis Limited (Oxford, Wielka Brytania) za pomoc w napisaniu tego manuskryptu, finansowanego przez Cure Sanfilippo Foundation, oraz wielu klinicyście z całego świata, którzy wzięli udział w ankiecie internetowej w celu ustalenia konsensusu.

Wkład autora

MD i CO'N opracowali projekt i główne materiały koncepcyjne oraz byli odpowiedzialni za ogólną koncepcję i planowanie. KE przeprowadził przegląd piśmiennictwa oraz opracował, rozpowszechnił i przeanalizował ankietę. CO'N dokonał przeglądu wytycznych, a ED, LM i KE zapewnili wsparcie administracyjne i techniczne. CO'N, MD i ED dodatkowo zapewnili perspektywę opiekunów. RG, SAJ, JM, NM, NJCS i CBW byli członkami komitetu sterującego, który kierował całym projektem. Rekomendowali oni członków Grupy ds. Rozwoju Wytycznych, dokonywali przeglądu wytycznych oraz identyfikowali i uzupełniali luki w zaleceniach. CO'N i NM przejęli inicjatywę w pisaniu manuskryptu z pomocą JM. Wszyscy autorzy przekazali krytyczne opinie i pomogli w kształtowaniu badań, analiz i manuskryptu.

Finansowanie

Finansowanie wspierające opracowanie niniejszych wytycznych na podstawie konsensusu zostało częściowo zapewnione przez Global Genes, BioMarin Pharmaceutical Inc, Cure Sanfilippo Foundation i Sanfilippo Children's Foundation. Global Genes i BioMarin nie były zaangażowane w żaden etap procesu i nie miały wpływu na projekt lub treść powstałych wytycznych lub manuskryptu.

Dostępność danych i materiałów

Wszystkie dane wygenerowane lub przeanalizowane podczas tego badania są zawarte w tym opublikowanym artykule i jego dodatkowych plikach informacyjnych.

Deklaracje

Zatwierdzenie etyczne i zgoda na udział Nie dotyczy.

Zgoda na publikację
Nie dotyczy.

Konflikt interesów

Nicole Muschol, Roberto Giugliani, Joseph Muenzer, Chester B. Whitley, Nicholas J. C. Smith i Simon A. Jones nie zgłaszają konfliktu interesów w związku z tym manuskryptem. Megan Donnell jest członkiem zarządu Sanfilippo Children's Foundation i nie zgłasza konfliktu interesów w związku z tym manuskryptem. Kristina Elvidge i Lisa Melton są pracownikami Sanfilippo Children's Foundation i nie zgłaszają konfliktu interesów w związku z tym manuskryptem. Cara O'Neill jest pracownikiem Cure Sanfilippo Foundation i nie zgłasza konfliktu interesów w związku z tym manuskryptem. Elise Drake jest wolontariuszką Cure Sanfilippo Foundation i nie zgłasza konfliktu interesów w związku z tym manuskryptem.

Szczegóły dotyczące autora

¹ Wydział Pediatrii, Międzynarodowe Centrum Zaburzeń Lizosomalnych (ICLD), Uniwersyteckie Centrum Medyczne Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Niemcy. ² DASA, Federalny Uniwersytet Rio Grande do Sul (UFRGS), Szpital Kliniczny w Porto Alegre (HCPA), Casa dos Raros, Porto Alegre, Brazylia. ³ Uniwersytet w Manchesterze, Manchester, Wielka Brytania. ⁴ University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA. ⁵ Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Women's and Children's Health Network and the Discipline of Paediatrics, University of Adelaide, Adelaide, Australia. ⁶ University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ⁷ Sanfilippo Children's Foundation, Freshwater, NSW, Australia. ⁸ Fundacja Cure Sanfilippo, Columbia, SC, USA.

Otrzymano: 7 kwietnia 2022 Zaakceptowano: 15 sierpnia 2022 r.

Published online: 27 October 2022

Źródła

1. Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, Llerena M, Couce ML. Sanfilippo syndrome: overall review. *Pediatr Int*. 2015;57(3):331–8.
2. 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.
3. 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.
4. Héron 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.
 5. 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.
 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.
 7. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr.* 2008;97(11):1577–81.
 8. Bax MC, Colville GA. Behaviour in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child.* 1995;73(1):77–81.
 9. 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.
 10. 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.
 11. Valstar MJ, Marchal JP, Grootenhuis M, Colland V, Wijburg FA. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:43.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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 Inherit Metab Dis.* 2010;33(6):759–67.
 15. Valstar MJ, Neijls 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.
 16. Meyer A, Kossow K, Gal A, Muhlhausen C, Ullrich K, Braulke T, et al. Scoring evaluation of the natural course of mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type A). *Pediatrics.* 2007;120(5):e1255–61.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein HMJ, Valk L, Spaapen L, MaaskantMA, 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.
 20. 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.
 21. Buhrman D, Thakkar K, Poe M, Escolar ML. Natural history of Sanfilippo syndrome type A. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):431–7.
 22. Delgadillo V, del Mar OM, Gort L, Coll MJ, Pineda M. Natural history of Sanfilippo syndrome in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:189.
 23. 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.
 24. 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.

25. Shapiro E, King K, Ahmed A, Rudser K, Rumsey R, Yund B, et al. The neurobehavioral phenotype in mucopolysaccharidosis type IIIB: an exploratory study. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;6:41–7.
26. 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.
27. Escolar M, Bradshaw J, Tharp Byers V, Giugliani R, Golightly L, Marques Lourenço C, et al. Development of a clinical algorithm for the early diagnosis and mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metab Screen*. 2020;8: e20200002.
28. Kelly KB, Ponsky TA. Pediatric abdominal wall defects. *Surg Clin North Am*. 2013;93(5):1255–67.
29. 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.
30. 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.
31. Lehman TJ, Miller N, Norquist B, Underhill L, Keutzer J. Diagnosis of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology*. 2011;50(Suppl 5):v41–8.
32. 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.
33. Komosinska-Vassev K, Blat 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.
34. 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. Muschol et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2022) 17:391 Page 22 of 23
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. *Bioconjug Chem*. 2012;23(3):557–64.
48. Selmer KK, Gilfillan 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, Grootenhuis 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, Nestrasil 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 Inherit 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, Nestrasil 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 Inherit Metab Dis.* 2016;39(Suppl 1):S186.
81. Grioni 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. Muschol et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2022) 17:391 Page 23 of 23
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. François 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. Heparan 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, Batzios 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 Inher 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. Tyłki-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 Inher 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: an epidemiological study. *J Ment Defic Res.* 1983;27(Pt 3):185–203.
- 128.

Nota wydawcy

Springer Nature zachowuje neutralność w odniesieniu do roszczeń jurysdykcyjnych w opublikowanych mapach i afiliacji instytucjonalnych.