



Asociación de las Mucopolisacaridosis
y Síndromes Relacionados

“MPS ESPAÑA”



MPS III o SÍNDROME DE SANFILIPPO

GUIA PRÁCTICA PARA ENTENDER LA ENFERMEDAD





**Asociación de las Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados,
“ MPS España “**

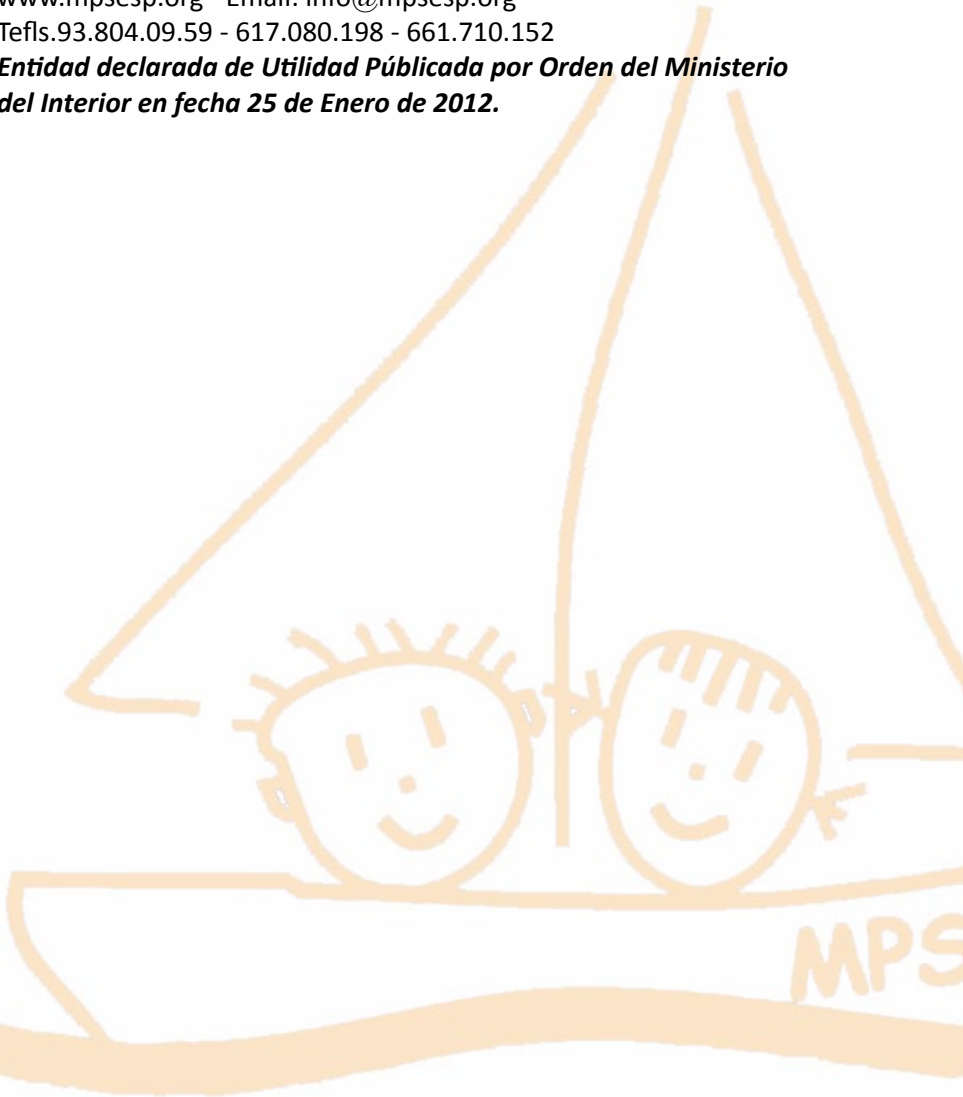
C/ Anselm Clavé nº 1. Apartado de Correos 6.

08787 La Pobla de Claramunt (Barcelona)

www.mpsesp.org - Email: info@mpsesp.org

Tefls.93.804.09.59 - 617.080.198 - 661.710.152

***Entidad declarada de Utilidad Pública por Orden del Ministerio
del Interior en fecha 25 de Enero de 2012.***



CONTENIDOS DE LA GUÍA

INTRODUCCIÓN	
• ¿Qué son las Mucopolisacaridosis?	4
• MPS III o Síndrome de Sanfilippo.....	6
Causas	
¿Afecta igual a todos los pacientes?	
¿Es muy frecuente?	
¿Cómo se hereda?	
Detección en el embarazo	
Consejo genético	
Frecuencia de la enfermedad	
• PRESENTACIÓN CLÍNICA	11
El crecimiento	
Apariencia física	
Habilidad intelectual. El cerebro. La Epilepsia	
Los ojos. El oído	
La nariz y garganta. Boca y dientes	
El pecho. Dificultades respiratorias	
El corazón	
El hígado, bazo y abdomen. Hernias. Problemas del intestino	
Huesos y articulaciones. Columna vertebral. Manos. Piernas y pies	
La piel	
• LA ANESTESIA	20
• LA FISIOTERAPIA E HIDROTERAPIA	20
• LA ALIMENTACIÓN	20
• VIVIR CON UN NIÑO O ADULTO CON MPS III	21
• LAS ADAPTACIONES DEL HOGAR	22
• LA ALTERACIÓN DEL SUEÑO	23
• TRATAMIENTOS FUTUROS PARA LA MPS III	25
La Terapia Enzimática Sustitutiva	
La curación de la enfermedad: La Terapia Génica	

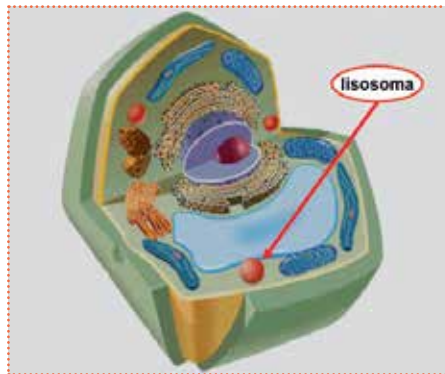
¿Qué son las mucopolisacaridosis (MPS)?

Las Mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias poco frecuentes. Son trastornos de depósito lisosomal de mucopolisacáridos causados por cambios genéticos (mutaciones). Los lisosomas son organelas celulares que contienen enzimas capaces de hidrolizar o romper grandes moléculas como los mucopolisacáridos o glucosaminoglicanos (GAGs). Según el tipo de GAG's se utilizarán las siguientes nomenclaturas:

- *DS*: *Dermatán Sulfato*, - *HS*: *Heparán Sulfato*, - *KS*: *Keratán Sulfato*, - *CS*: *Condroitín Sulfato*

Los mucopolisacáridos son largas cadenas de moléculas de azúcares complejos que intervienen en la formación de los huesos, cartílagos, tendones y en muchos de los tejidos del cuerpo.

IMAGEN DE UN DE LISOSOMA:



En el cuerpo humano existe un proceso de reciclaje continuo de GAGs, a medida que se construyen nuevos, se van desechando los viejos.

Para realizar este reciclaje son necesarias una serie de proteínas especializadas llamadas enzimas. Los afectados por MPS no tienen la capacidad de producir una de éstas enzimas que degrada los mucopolisacáridos a moléculas más simples.

La falta de esta enzima provoca que los GAGs se acumulen en las células de todos los órganos, especialmente en el cerebro, originando una multitud de anomalías en diversos órganos y tejidos.

Los pacientes con MPS presentan una afectación clínica crónica, multisistémica y progresiva en los órganos afectados aunque de grado variable según los diferentes defectos enzimáticos.

CLASIFICACIÓN DEL GRUPO DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS:

Tipos	Enfermedad	GAGs	Enzima	Gen
MPSI-H	Hurler	DS, HS	α -1-iduronidasa	<i>IDUA</i>
MPSI-HS	Hurler-Scheie	DS, HS	α -1-iduronidasa	<i>IDUA</i>
MPSI-S	Scheie	DS, HS	α -1-iduronidasa	<i>IDUA</i>
MPSII	Hunter	DS, HS	iduronato-2-sulfatasa	<i>IDS</i>
MPSIII-A	Sanfilippo A	HS	heparán-S-sulfatasa	<i>SGSH</i>
MPSIII-B	Sanfilippo B	HS	n-acetil-glucosaminidasa	<i>NAGLU</i>
MPSIII-C	Sanfilippo C	HS	n-acetiltransferasa	<i>HGSNAT</i>
MPSIII-D	Sanfilippo D	HS	n-acetilglucosamina 6-sulfatasa	<i>GNS</i>
MPSIV-A	Morquio	KS, CS	galactosamina-6-S-sulfatasa	<i>GALNS</i>
MPSIV-B	Morquio	KS	β -galactosidasa	<i>GLBI</i>
MPSVI	Maroteaux-Lamy	DS	arilsulfatasa B	<i>ARSB</i>
MPSVII	Sly	DS, HS, CS	β -glucuronidasa	<i>GUSB</i>
MPSIX	Natowicz	Hialuronano	Hialuronidasa I	<i>HYAL1</i>

¿Qué es el Síndrome de Sanfilippo?

La mucopolisacaridosis tipo III o Síndrome de Sanfilippo es un trastorno del almacenamiento de mucopolisacáridos. La enfermedad de Sanfilippo toma su nombre por el pediatra Silvester Sanfilippo, Universidad de Minnesota, Minneapolis, EEUU, quien desde 1960 empezó a identificar diferentes tipos de mucopolisacaridosis en orina, describiendo con la colaboración de otros compañeros el retraso mental en las MPS.

La enfermedad de Sanfilippo toma su nombre por el doctor Silvester Sanfilippo, 1926 - 2013 .



En la actualidad y a partir de lo que se conoce sobre la enzima y su gen, está claro que la enfermedad de Sanfilippo abarca un amplio espectro de gravedad. Existen cuatro deficiencias diferentes de la enzima que causan la enfermedad divididas en cuatro tipos. Los nombres de las enzimas deficientes del síndrome de Sanfilippo son las siguientes:

MPSIII-A	Sanfilippo A	HS	Heparán-N-sulfatasa	SGSH
MPSIII-B	Sanfilippo B	HS	N-acetilglucosaminidasa	NAGLU
MPSIII-C	Sanfilippo C	HS	Acetil-coenzima A; δ -glucosamina-N-acetiltransferasa	HGSNAT
MPSIII-D	Sanfilippo D	HS	N-acetil- δ -glucosamina 6-sulfatasa	GNS

La deficiencia de estas enzimas causa la acumulación de mucopolisacáridos que es la causante de los problemas que afectan a los pacientes con la enfermedad de Sanfilippo en todas sus variantes ya que principalmente el heparan sulfato se acumula en el cerebro y es el responsable de los numerosos problemas que afectan a los individuos de cualquier tipo de MPS III.

Aunque no hay ninguna cura para los afectados por esta enfermedad, esta guía intenta explicar las diferentes variantes de la enfermedad y cómo pueden tratarse clínicamente. También trata la perspectiva de nuevas terapias.

¿Cuáles son las causas de MPS III o Síndrome de Sanfilippo?

Los mucopolisacáridos son largas cadenas de moléculas de azúcar utilizadas en la construcción de huesos, cartílagos, piel, tendones y muchos otros tejidos del cuerpo.

- “Muco”: hace referencia a la gruesa capa gelatinosa de las moléculas.
- “Poli”: significa muchos.
- “Sacárido”: es un término general para denominar la parte de azúcar de la molécula.

La terminología moderna para los mucopolisacáridos es glucosaminoglicanos (GAGs), pero el término mucopolisacáridos es el que usamos en esta guía ya que es el que da nombre a estas enfermedades.

En el curso de la vida normal hay un proceso continuo de construcción de nuevos mucopolisacáridos y de destrucción de los viejos, un proceso de reciclaje. Este proceso de destrucción y de reciclaje requiere una serie de herramientas bioquímicas especiales llamadas enzimas. Las enzimas son esenciales en la ruptura de los mucopolisacáridos llamados heparan sulfato. El heparan sulfato degradado a medias permanece almacenado en una parte llamada lisosoma de las células de nuestro cuerpo y empieza a acumularse causando daños progresivos. Los bebés pueden mostrar pocas señales de la enfermedad, sin embargo los síntomas empiezan a aparecer con el aumento progresivo de células lesionadas por la acumulación de mucopolisacáridos normalmente a partir de los 2 a 6 años empiezan los síntomas de las células que tenemos en el cerebro.

Existen cuatro tipos principales del síndrome de Sanfilippo o MPS III y el tipo

depende de la enzima que esté afectada en el paciente. Por esta razón existen cuatro tipos del síndrome de Sanfilippo A, B, C y D.

- El síndrome de Sanfilippo A es la forma más severa. Las personas que padecen este tipo carecen o tienen una forma alterada de la enzima llamada Heparán N-sulfatasa.
- El síndrome de Sanfilippo B ocurre cuando una persona carece o no produce suficiente N-acetilglucosaminidasa.
- El síndrome de Sanfilippo C ocurre cuando una persona carece o no produce suficiente Acetil-coenzima A; β -glucosamina-N- acetiltransferasa.
- El síndrome de Sanfilippo D ocurre cuando una persona carece o no produce suficiente N-acetil- β -glucosamina-6-sulfatasa.

¿Afecta la MPS III igual a todos los pacientes?

La MPS III o síndrome de Sanfilippo se caracteriza por el desarrollo psicomotor lento asociado a problemas físicos moderados.

Hasta hace poco la enfermedad de Sanfilippo se había descrito como menos grave. Sin embargo hoy en día, a partir de lo que se conoce sobre la enzima y su gen, está claro que la enfermedad de Sanfilippo abarca un amplio espectro de gravedad. Algunos pacientes presentan un retraso progresivo del lenguaje y de la inteligencia, de su desarrollo cognitivo y un aumento progresivo de problemas motores y neurológicos graves, ya que el heparan sulfato se acumula principalmente en el cerebro y es responsable de los numerosos problemas motores y neurológicos progresivos que afectan a los pacientes con cualquier tipo de MPS III. El tipo A es el más grave pero en la actualidad sabemos que el tipo de mutación que tiene cada paciente dará lugar a efectos más o menos graves en los diferentes tipos de la enfermedad de Sanfilippo. La deficiencia del glicosaminoglicano, Heparán Sulfato ocasiona la degeneración grave del sistema nervioso central y deterioro de las habilidades sociales y de adaptación al entorno.

Es importante recordar que la enfermedad de Sanfilippo tiene efectos sumamente variados. En esta guía se menciona la extensa gama de posibles síntomas, sin embargo, los individuos afectados pueden presentar solo parte de ellos.



¿Es muy frecuente la MPS III?

El síndrome de Sanfilippo posiblemente es la forma más común de las MPS (mucopolisacaridosis). En nuestro país su incidencia se calcula que afecta a 1 de cada 70.000 nacimientos y el hecho de tener antecedentes familiares de este síndrome incrementa el riesgo de padecer esta afección.

¿Cómo se hereda la enfermedad de Sanfilippo?

Las MPS III A, B, C y D son enfermedades autosómicas recesivas, es decir, que ambos progenitores son portadores del mismo gen afecto que está alterado (mutado) produciéndose una deficiencia en la producción de la enzima, esencial para la degradación de unas sustancias llamadas glicosaminoglicanos. Ambos progenitores portadores pueden pasar una copia mutada a su hijo. Cuando ambos progenitores son portadores del gen mutado de MPS III existe un 25% (1:4) de posibilidades de tener un niño afectado en cada embarazo, un 50% (1:2) de posibilidades de que el niño reciba una sola copia del gen mutado y por tanto sea portador. Un portador no estará afectado, pero puede pasar el gen mutado a su descendencia. El restante 25% (1:4) no estará ni afectado ni será portador.

Saber el tipo del síndrome de Sanfilippo es esencial (A, B, C o D) ya que cada uno requiere un exámen enzimático de sangre y no es fácil hacer los cuatro exámenes para diagnosticarlo. Usando esta información y analizando el ADN de un afectado es posible determinar si los hermanos y hermanas son portadores o afectados por la MPS III o Síndrome de Sanfilippo ya sea del A, B, C o D.

¿Se puede hacer un análisis para detectar la MPS III en el embarazo?

Hay tres casos en los que es posible hacer un test pre-natal durante los primeros meses del embarazo para detectar la existencia de la enfermedad de Sanfilippo:

- Si usted ya es madre de un niño con la enfermedad.
- Si usted sabe que es portadora.
- O si tiene un familiar con la enfermedad de Sanfilippo cualquiera de sus variantes.

El diagnóstico prenatal de un feto se puede realizar por estudio enzimático (actividad de la enzima o genético (mutaciones previamente estudiadas en el gen del hijo afectado y de sus padres portadores) en dos períodos del embarazo utilizando diferentes muestras fetales:

1. La Biopsia de Corion (en la semana 10ª-12ª del embarazo).
2. La Amniocentesis (en la semana 16ª del embarazo). En esta muestra se puede realizar además del estudio enzimático y/o genético en amniocitos (células amnióticas), el análisis de GAGs en líquido amniótico, que muestra una elevada concentración de los mismos si el feto está afectado.

Consejo genético

Todos los padres con niños afectados por mucopolisacaridosis deberían considerar el hecho de pedir consejo genético antes de tener otro hijo. El genetista es la persona más indicada para informar y resolver las dudas sobre los riesgos de otro embarazo y los que puedan padecer otros miembros de la familia tales como hermanos, primos, etc... También les asesorará en buscar otras alternativas de reproducción asistida como el Diagnóstico Genético Preimplantacional o bien el Diagnóstico prenatal antes descrito.



Diagnóstico prenatal

Los métodos utilizados para realizar el diagnóstico de la MPS III son los mismos que para otras enfermedades de depósito lisosomal. El más utilizado es el análisis de orina para determinar los niveles de glicosaminoglicanos (GAGs). El hallazgo de Heparán Sulfato en orina confirma la enfermedad. La confirmación exacta del síndrome se realiza midiendo la actividad enzimática de la sangre en fibroblastos de la piel del paciente.

Presentación clínica de MPS III

El progreso de la enfermedad:

El síndrome de Sanfilippo afecta a cada paciente de forma diferente y progresa más rápidamente en unos que en otros. Los bebés no muestran signos de la enfermedad. Es a partir de los 2 años a 6 años cuando van apareciendo los cambios en el niño. A menudo existe un retraso en el diagnóstico de la enfermedad después del comienzo de los síntomas, debido a los leves rasgos toscos o leve retraso del lenguaje y a la alta incidencia de falsos negativos en los resultados de la búsqueda de mucopolisacáridos en orina. No es raro que una familia tenga más de un hijo afectado antes de obtener un diagnóstico definitivo.

El progreso del síndrome se divide en tres etapas. La primera etapa se presenta en los primeros años de la vida la cual conlleva un elevado grado de frustración en los padres.

Éstos presentan un elevado grado de preocupación cuando al observar que su hijo presenta un desarrollo más lento que el de otros compañeros de su misma edad sintiéndose culpables por excesiva actividad y los trastornos de conducta que su hijo presenta.

La segunda etapa se caracteriza por una hiperactividad excesiva, inquietud y muchas veces mala conducta. Algunos niños duermen muy poco por la noche. Las habilidades en el lenguaje y la comprensión van desapareciendo gradualmente siendo muy difícil para los padres comunicarse con su hijo. Algunos niños nunca pueden aprender a utilizar el baño y otros pierden esta habilidad.

En la tercera etapa, los niños con el síndrome de Sanfilippo empiezan a andar más lentamente. Les es difícil mantener el paso firme y tienen tendencia a caerse



cuando corren o andan. El equilibrio va desapareciendo. En esta etapa los padres necesitarán ayuda y consejos para el cuidado de las demandas físicas y cuidado de su hijo incapacitado.

Crecimiento:

De todos los tipos de MPS (mucopolisacaridosis) es el que produce menos anomalías físicas. La afectación de los huesos del esqueleto es mínima con leve diastosis ósea. Habitualmente los pacientes presentan una estatura casi normal para la edad.

El examen clínico:

Los primeros síntomas clínicos suelen ser la hiperactividad (en algunos casos asociada a una conducta agresiva), retraso del desarrollo psicomotor, pelo grueso, hirsutismo, cejas muy pobladas y exceso de vello en el cuerpo, trastorno del sueño, hepatomegalia (inflamación del hígado), esplenomegalia (inflamación del bazo) las cuales se observan en pacientes muy jóvenes pero poco común en adolescentes y adultos con MPS III. Los rasgos faciales toscos no son un componente prominente en el síndrome de Sanfilippo ya que algunos pacientes pueden presentar rasgos normales cuando son adultos.

La habilidad intelectual:

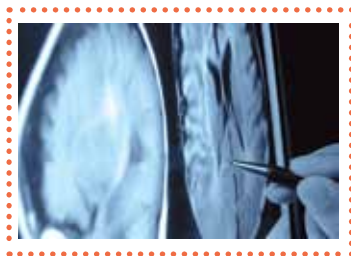
El Síndrome de Sanfilippo se caracteriza por la grave afectación y degeneración del Sistema Nervioso Central. Esta desproporcionada afectación del SNC dando lugar a una enfermedad neurológica progresiva severa. Cada paciente presenta una pérdida gradual de sus habilidades hasta la muerte, sin embargo la evolución que siguen son muy variadas. Algunos sólo aprenden a decir algunas palabras o ninguna, mientras que otros aprenden a hablar bien y a leer un poco. Pueden seguir canciones infantiles y hacer puzzles sencillos. Es importante ayudar a los bebés y los niños con la enfermedad de Sanfilippo a aprender lo máximo que les sea posible antes de que la enfermedad progrese. Cuando el niño empieza a perder las capacidades que ha aprendido puede sorprendernos conservando alguna de ellas. Los niños continúan entendiendo y disfrutando de la vida aunque pierdan la habilidad de hablar.

Los pacientes afectados por la variante menos grave del Síndrome de Sanfilippo pueden tener una inteligencia casi normal hasta la edad adulta.

El cerebro:

La degeneración neurológica severa ocurre en la mayoría de los pacientes alrededor de los 6 a 10 años acompañada por el rápido deterioro de las habilidades sociales y de adaptación.

La tomografía computerizada del cráneo al inicio del deterioro mental demuestra de ligera a moderada atrofia cortical y se hace más severa en los estadios finales. Los pacientes pueden alejarse y perder el contacto con el medio debido una demencia progresiva.



Epilepsia:

En la tercera etapa de la enfermedad suelen empezar las primeras crisis epilépticas en donde los niños pierden la atención durante unos segundos. Cuando esto ocurre el niño aparenta estar “fuera de onda” y tiene las pupilas dilatadas. Los afectados desarrollaran epilepsia, en diferentes formas por ejemplo: episodios de ausencias o ataques tónico-clónicos más generalizados. Afortunadamente la mayoría de los afectados responderán favorablemente a los medicamentos anticonvulsivos.

Durante la convulsión debe poner al paciente de lado para prevenir la aspiración del vómito o saliva y con la cabeza ligeramente levantada para evitar el atragantamiento con su lengua. Compruebe que las vías respiratorias estén abiertas y no ponga ningún objeto en la boca durante el episodio. Se puede prevenir las convulsiones o reducir su frecuencia con medicación adecuada.

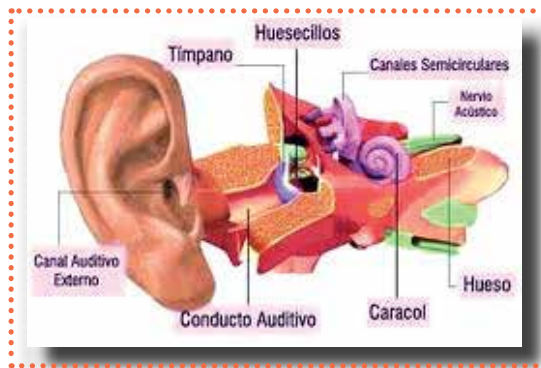
En las niñas puede ser útil el retirar la menstruación. Durante la misma y debido a la caída de los niveles de progesterona y de estrógenos que favorecen la aparición de crisis epilépticas. Los niveles farmacológicos pueden disminuir y en algunos pacientes puede ser necesario aumentarlos durante la menstruación. Consúltelo con su neurólogo.

Los ojos:

Pueden surgir problemas en la vista causados por cambios en la retina debido al almacenamiento de mucopolisacáridos dando lugar a una pérdida de visión periférica y ceguera nocturna. La ceguera nocturna puede provocar que el niño no quiera caminar de noche o si se despierta puede tener miedo.

El oído:

Es normal que los afectados por la MPS III padezcan algún grado de sordera. Puede ser sordera conductiva o sordera de transmisión, posiblemente empeorada por infecciones frecuentes del oído. Es importante que a estos pacientes se les haga un control auditivo de forma regular para que los problemas se puedan tratar lo antes posible y así mejorar o mantener la habilidad de comunicarse. La función correcta del oído medio depende de que la presión detrás del tímpano sea igual que la del canal del oído exterior y la atmósfera. Esta presión está controlada por la trompa de Eustaquio que va desde el oído medio hasta la parte de atrás de la nariz. Si el tubo se bloquea la presión detrás del tímpano caerá y el tímpano se contraerá. Si esta presión negativa persiste, el fluido que recubre el oído medio se acumulará con el tiempo. A esta condición se la conoce como “la oreja de pegamento”.



Sordera conductiva (oreja de pegamento):

Bajo anestesia general se puede hacer una pequeña incisión detrás del tímpano para drenar el líquido. Se introduce un pequeño tubo de ventilación para mantener el agujero abierto y permitir la entrada de aire al canal del oído externo hasta que vuelva a funcionar bien la trompa de Eustaquio.

Estos pequeños tubos se caerán al final. Si la sordera conductiva continúa el cirujano puede optar por el uso de un tubo T, que se queda allí más tiempo. Visto el riesgo de la anestesia para un afectado por la enfermedad de Sanfilippo, el cirujano puede decidir utilizar un tubo T en primer lugar.

Sordera del nervio:

En la mayoría de los casos este tipo de sordera es debida a que las pequeñas células capilares del oído interno se hallan dañadas. Puede acompañar a la sordera conductiva y en este caso se denomina "sordera mixta". En la mayoría de los afectados este tipo de sordera del nervio se trata con audífonos. Puede que los niños más gravemente afectados quieran quitarse continuamente sus aparatos pero es importante que se insista en que los lleven para mantener la comunicación. Algunos niños con la enfermedad de Sanfilippo utilizan aparatos de radio y otros métodos especializados para personas con sordera.

La nariz y la garganta:

Tos frecuente, resfriados e infecciones de la garganta son problemas comunes en los afectados por la enfermedad de Sanfilippo. A menudo las amígdalas y vegetaciones adenoideas se agrandan y pueden bloquear parcialmente las vías respiratorias. Por esta razón se pueden operar.

Típicamente el puente de la nariz es chato y el pasaje detrás de la nariz es menor debido al pobre crecimiento de los huesos de la cara y la textura espesa de la cobertura mucosa. La combinación de huesos anormales y almacenamiento de mucopolisacáridos en los tejidos no rígidos de la nariz y la garganta puede causar fácilmente una obstrucción en la nariz. Uno de los rasgos comunes de niños con la enfermedad de Sanfilippo es la descarga crónica de mucosidad clara por la nariz (rinitis), y las infecciones de los senos.

La boca y dientes:

Los individuos con la enfermedad de Sanfilippo normalmente tienen los labios más gruesos y una lengua grande. Las encías son anchas. Los dientes están más distanciados, mal formados y con el esmalte frágil. Es muy importante tener un buen cuidado dental ya que las caries pueden causar mucho dolor. Hay que

limpiar y cepillar los dientes regularmente junto con enjuagues de flúor. El absceso alrededor de una pieza puede formarse, aún con el mejor cuidado, por una formación anormal del diente. La única señal que le dará su hijo de ello será el llanto, irritación o inquietud.

Es importante tratar la infección de la pieza/s con antibióticos ya que las bacterias de la boca pueden llegar a entrar en la sangre y causar infección en el organismo. En alguna ocasión puede provocar una endocarditis.

Si hubiera que extraer alguna pieza debe ser extraída en el hospital bajo el cuidado de un anestesista y dentista con experiencia, nunca en un dentista convencional.

El pecho:

Tos frecuente, resfriados, infecciones de la garganta son los problemas comunes para muchos individuos con la enfermedad de Sanfilippo. Estos pacientes por la noche con el problema del estrechamiento de las vías respiratorias y el aumento de las secreciones pueden sufrir ataques tipo asmático (que les cuesta respirar). Muchos afectados reciben tratamiento como en el asma con bronco dilatadores durante una enfermedad viral. Muchos de ellos respiran con mucho ruido incluso cuando no hay infección. Por la noche pueden dormir inquietos y roncando. Puede ser aconsejable ingresarlos en el hospital para un estudio de sueño. Se les pone monitores en la piel conectados a un ordenador para medir los niveles de oxígeno en la sangre, el esfuerzo respiratorio requerido y las ondas cerebrales. De este estudio los médicos pueden evaluar el grado de obstrucción durante la respiración, y evaluar la dificultad que tiene su niño para transportar aire a los pulmones cuando duerme y cual es el efecto en su cerebro.

Quitar las amígdalas y vegetaciones adenoideas puede ayudar en algunos casos a disminuir la obstrucción y facilitar la respiración, aunque el tejido adenoideo podría volver a crecer.

Infecciones respiratorias:

Los medicamentos pueden afectar de forma diferente a las personas, por lo tanto es imprescindible consultar al médico en vez de comprar directamente los medicamentos en la farmacia. Es importante alternar medicamentos para controlar la producción de mucosidad. Los antihistamínicos a veces secan la mucosidad haciéndola más consistente y más difícil de extraer. Los medicamentos antitusivos con efectos sedantes quizás afectan negativamente las apneas del sueño al deprimir la tensión muscular y la respiración. Generalmente, los afectados por la enfermedad de Sanfilippo acaban con infecciones bacterianas secundarias que hay que tratar con antibióticos.

El corazón:

Raramente padecen problemas cardíacos los afectados por el síndrome de Sanfilippo. El corazón, en los afectados por MPS puede quedar afectado de maneras diferentes. Las válvulas que abren y cierran mientras la sangre se bombea de una cámara del corazón a otra pueden debilitarse por el almacenamiento de mucopolisacáridos. Las válvulas pueden fallar al no cerrarse lo suficiente permitiendo que salgan pequeñas cantidades de sangre. Los músculos del corazón también pueden sufrir daños por el almacenamiento de mucopolisacáridos (cardiomiopatía) y el corazón puede sufrir tensión por la obstrucción de la vía respiratoria superior y las infecciones repetidas de pecho o al tener que bombear la sangre a través de unos pulmones más rígidos de lo normal.

Hígado, bazo y abdomen:

En la mayoría de los individuos con la enfermedad de Sanfilippo tanto el hígado como el bazo se agrandan por el almacenamiento de mucopolisacáridos (hepatomegalia y esplenomegalia). El hígado grande normalmente no causa problemas ni lleva a una insuficiencia hepática. En algunos pacientes, el abdomen sobresale debido a la posición, la debilidad de los músculos y por un hígado y bazo agrandados. Frecuentemente parte del contenido abdominal saldrá hacia fuera por un punto débil en la pared del abdomen. Esto se llama una hernia.

Hernias:

Una hernia puede producirse detrás del ombligo (hernia umbilical) o en la ingle (hernia inguinal). Hay que reparar la hernia inguinal mediante una intervención aunque las hernias suelen volver a aparecer. Normalmente las hernias umbilicales no se tratan a no ser que sean pequeñas y “atrapen” el intestino. Es muy común que una hernia reparada vuelva a aparecer.

Problemas del intestino:

Muchos afectados sufren diarreas normalmente inexplicables. Se cree que la causa es la acumulación de GAG's en las células de los nervios del intestino provocando un movimiento anormal de éste. A veces la eliminación de algunos alimentos ayudan pero también puede empeorar por el uso de antibióticos administrados por otros problemas. Si los antibióticos son los causantes de la diarrea los yogures y los alimentos probióticos ayudan a restablecer la flora bacteriana. Es de gran ayuda no tomar lactosa durante la diarrea. Ésta se puede controlar con Loperamida.

La diarrea suele desaparecer en la tercera etapa de la enfermedad ya que al tener el paciente menos actividad los músculos se debilitan volviéndose el paciente con estreñimiento crónico debido al poco movimiento. Es cuando entonces los suplementos de fibra y control de las heces se vuelve de vital importancia, ya que suelen perder el hábito de defecar.

Huesos y articulaciones:

Los pacientes con la enfermedad de Sanfilippo suelen tener poca afectación ósea. La rigidez de las articulaciones es un rasgo común en todas las MPS y el movimiento de las articulaciones puede ser limitado. Más tarde en la vida del individuo la rigidez de articulaciones puede causar dolor que puede solucionarse con la aplicación de calor moderado y los analgésicos normales. El movimiento limitado en los hombros y brazos puede dificultar el vestirse. Los anti inflamatorios, como el ibuprofeno, pueden aliviar el dolor en las articulaciones, pero deben tomarse con o después de las comidas y hay que vigilar mucho para asegurarse de que no produzcan irritaciones o úlceras del estómago.

La columna vertebral:

Los huesos de la columna (las vértebras) normalmente forman una línea desde el cuello hasta las nalgas. Los individuos con la enfermedad de Sanfilippo pueden tener las vértebras mal formadas o desviadas de manera que no se acoplen la una con la otra, llegando a tener escoliosis. El médico deberá supervisar esto cuidadosamente y si es necesario buscar tratamiento quirúrgico.

Las manos:

Los afectados por MPS III suelen tener los dedos desviados, ocasionalmente, a causa de contracciones y espasticidad (debido a la afectación neurológica) que hace que no puedan extender los brazos completamente. Las manos y los pies normalmente estarán fríos en las últimas etapas de la enfermedad resultado de la disfunción del sistema nervioso que regula la circulación de la sangre en los vasos sanguíneos y la ausencia de movilidad en las manos. En la última etapa de la enfermedad el control de la temperatura corporal suele estar afectado causando que el paciente sude de noche y tenga los pies y manos fríos de día. Algunos pueden tener episodios donde la temperatura del cuerpo puede bajar demasiado (hipotermia).

Las piernas y los pies.

Muchos individuos con la enfermedad de Sanfilippo se ponen de pie y caminan con las rodillas y las caderas flexionadas. Esto, combinado con el tendón de Aquiles tensado, hace que caminen de puntillas.

La piel:

Algunos individuos con la enfermedad de Sanfilippo tienden a tener la piel gruesa y dura sin elasticidad. También en algunos de ellos crece una excesiva cantidad de pelo en la cara y espalda.

La anestesia:

Dar anestesia a un afectado por la enfermedad de Sanfilippo requiere mucha habilidad y siempre debe hacerlo por un anestesista experimentado. Para un niño se aconseja que sea un anestesista pediatra. La vía respiratoria puede ser muy pequeña y puede requerir un tubo endotraqueal muy pequeño. Poner el tubo puede resultar difícil y puede requerir el uso de un broncoscopio flexible. Además, el cuello puede estar algo laxo y recolocar el cuello durante la anestesia o intubación podría lesionar la médula espinal. Es difícil quitar el tubo respiratorio de algunos individuos después de una intervención quirúrgica. Con cualquier operación que se le vaya a realizar a un paciente con MPS III es imprescindible contar con un anestesista con gran experiencia en un hospital a ser posible de referencia.

La fisioterapia e hidroterapia:

La Fisioterapia e Hidroterapia pueden ser útiles para ayudar a los individuos con la enfermedad de Sanfilippo a lograr algunas metas específicas y realistas en su vida diaria o simplemente para drenar la mucosidad del pecho. Por otro lado, es de sentido común hacer que los individuos sean tan activos como sea posible para mejorar su salud general y el fisioterapeuta puede sugerir la manera de lograr esto. En los más pequeños la mejor forma de introducir los ejercicios de fisioterapia es a través del juego. A medida que el paciente va creciendo las articulaciones de las manos, pies y tobillos se vuelven espásticos. En los adultos es importante recordar que el pasivo estiramiento de los músculos puede resultar doloroso y sólo debe usarse con cautela.

Alimentación:

A la mayoría de los niños con la enfermedad de Sanfilippo les gusta mucho comer. No existe a día de hoy evidencias científicas que reporten que una dieta en particular ayude a estos pacientes aunque algunas familias sigan alguna en especial. Algunos padres piensan que desaparecen algunos problemas como la diarrea, el exceso de moco, la actividad excesiva cambiando la dieta. La no ingestión de lactosa, azúcar, comidas con aditivos y colorantes artificiales puede ayudar al paciente pero no reduce la acumulación y almacenaje de mucopolisacáridos en el cuerpo ya que son fabricados por el cuerpo del paciente continuamente.

Muchos no llegan a usar un cuchillo y tenedor o una taza normal. Cuando el niño pierde la habilidad de tragar fácilmente puede empezar a toser y a atragantarse al comer y al beber. Es mejor servirles la comida muy troceada. Toleran mejor la carne suave y cocinada lentamente (tierna) en vez de cortada a trozos pequeños. Les es de ayuda para tragar los movimientos suaves con la mano debajo de su barbilla hacia la garganta para que mueva la lengua y animarle a que trague la comida. En la fase más tardía, su niño puede encontrar muy difícil masticar bien la comida y habrá que darle los alimentos en forma de puré y las bebidas espesadas. El tragar se hace difícil para el niño con Sanfilippo a medida que empeora su estado. Cuando esto ocurre el paciente se atraganta y aspira comida o líquidos que van a los pulmones, son las aspiraciones silentes. Si el paciente presenta fiebre después de los episodios de atragantamiento es debido a restos de comida o bebida en el pulmón que pueden producir neumonías. Durante esta etapa se tarda más tiempo en darle de comer y puede perder peso. A veces es difícil para los padres aceptar otros métodos de alimentación como una sonda nasogástrica o una gastrostomía pero son recomendables en las últimas etapas de la enfermedad.

Vivir con un niño o adulto muy afectado por la enfermedad de Sanfilippo:

Los niños con la enfermedad de Sanfilippo son hiperactivos, fuertes, normalmente alegres y cariñosos pero difíciles de cuidar en la primeras etapas. Tienen la capacidad de concentración limitada y menos comprensión de la que se esperaría por su edad y desarrollo físico. Por ejemplo, quizás puedan cerrar con llave la puerta del baño pero a lo mejor son incapaces de entender cómo conseguir salir de nuevo, incluso cuando se les dice cómo. Les gustan los juegos físicos duros, haciendo mucho ruido y tirando los juguetes en lugar de jugar con ellos. Pueden no darse cuenta del peligro, tercos y poco responsables a la disciplina ya que no entienden lo que se les pide. Algunos pueden tener comportamientos agresivos. Algunos individuos llegarán a aprender durante un tiempo corto como utilizar el lavabo pero la mayoría utilizarán siempre los pañales. Dormir lo suficiente puede ser difícil para los padres y no hay de dudar en pedir ayuda al médico. A medida que pierden la atención cognitiva muchos de ellos se entretienen meciéndose, masticando sus dedos, ropa o cualquier cosa de su alrededor. Hay poco que hacer para evitar este comportamiento es mejor ofrecerles cosas diferentes que puedan chupar y morder como juguetes de caucho o especiales de dentición. Si el problema es serio y el niño empieza a herir sus dedos es posible inmovilizar los codos con tablillas especiales adaptadas a ello durante breves espacios durante el día para que las manos no alcancen la boca.

La educación:

Aunque algunos niños con la variedad grave de la enfermedad de Sanfilippo pueden beneficiarse de una educación normal durante los años de educación primaria y beneficiarse de la interacción social con niños de su edad no afectados, la mayoría igualmente pueden sacar provecho de una educación especializada con clases pequeñas y con una serie de sistemas de comunicación alternativa o pictórica. Los niños con la enfermedad de Sanfilippo pueden tener un status de necesidades educativas especiales o necesitar un Plan de Educación Individual con controles periódicos. Muchos necesitarán la ayuda de un profesor de apoyo en el aula.

Las personas que conocen de cerca la enfermedad reconocen que es muy complicado cambiar el comportamiento de un niño afectado por Sanfilippo A, B, C o D. La familia ha de adaptarse a su comportamiento y también tener reservados períodos de tiempo para ellos. algunos de ellos tratan de modificar la conducta de un niño afectado por esta enfermedad con consejos psicológicos; otros han logrado cambios limitados pero es inevitable que continúen los cambios de conducta dado el avance de la enfermedad y las técnicas utilizadas para modificarla no perduran durante mucho tiempo.

Las adaptaciones de la casa:

Dada la hiperactividad de estos pacientes es imprescindible tener una habitación especialmente adaptada para ellos, para que el niño pueda jugar por pequeños espacios de tiempo sin supervisión. Se deben evitar los muebles con esquinas puntiagudas y adaptar su alrededor con cojines y almohadas, vidrios irrompibles, y mobiliario fácil de limpiar. La televisión se ha de instalar en alto y usada por control remoto.

Los niños y adultos con Sanfilippo grave irán perdiendo movilidad y dependerán cada vez más de sus padres y sus cuidadores para sus necesidades cotidianas en las áreas de incontinencia, higiene personal y nutrición. Es importante estudiar lo antes posible como afrontar los problemas que surgirán cuando sean demasiado grandes para llevarlos en brazos o ya no puedan andar o subir las escaleras.

La alteración del sueño:

Muchos niños con la enfermedad de Sanfilippo son inquietos por la noche y logran dormir sólo un par de horas. Es entonces cuando se le ha de ayudar con medicación específica. Es posible que no toda la medicación destinada a ello le sea efectiva y haya que buscar entre muchas. Los tratamientos pierden su efecto tras el uso prolongado por ello algunos padres optan por utilizarlos ciertas noches por semana o después de utilizarlos durante unas semanas dejan de utilizarlos por falta de eficacia. El uso de la melatonina ayuda pero en etapas difíciles se ha de combinar con otros tratamientos. Es muy importante mantener una rutina de comidas y sueño. A algunos padres les ha sido muy eficaz instalar alarmas en la habitación del niño o barreras dado que el niño se despierta a medianoche. Usando solamente un colchón en el suelo ayuda a evitar que se lesione en las caídas.

Tomando un descanso:

Cuidar un individuo muy afectado por la enfermedad de Sanfilippo es muy duro para padres y cuidadores y necesitan un descanso para relajarse y poder disfrutar de actividades que no pueden hacer en su papel de cuidador. Muchas familias usan residencias de niños, prestaciones de los servicios sociales o tienen a alguien que viene a menudo a ayudar en los momentos más ocupados. Los hermanos y hermanas también necesitan su espacio determinado de atención.

La fase más tranquila:

Es probable que el cambio del período hiperactivo y ruidoso sea gradual. Las familias se darán cuenta que su niño afectado ya no corre por todas partes y está más feliz sentado que estando de pie. Muchos se lo pasan bien mirando el mismo álbum de fotografías, escuchando cuentos o mirando el mismo video una y otra vez. Los niños y adultos con la enfermedad de Sanfilippo pueden dormir bastante a menudo.

Poco a poco van perdiendo peso debido a que los músculos se van atrofiando. Las infecciones del pecho pueden ser más frecuentes y muchos individuos afectados mueren de forma apacible después de una infección o de un paro gradual del corazón.

Vivir con un niño o adulto con enfermedad de Sanfilippo menos afectado.

Los niños menos afectados pueden tener un comportamiento completamente normal y son a menudo cariñosos y alegres. A veces pierden los estribos fácilmente debido a la frustración que sienten cuando sus limitaciones físicas les hacen la vida difícil.

Esperanza de vida:

La esperanza de vida puede variar mucho según la severidad de la enfermedad de Sanfilippo que afecte a cada paciente. Aquellos que están afectados de forma severa pueden morir en la niñez o en la etapa adolescente pero otros vivirán hasta la edad adulta.



Pautas generales sobre el tratamiento de la MPS III

Tratamientos específicos para la MPS III:

Trasplante de médula:

Durante algunos años los trasplantes de médula ósea se han usado para tratar a los niños con Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados.

El Trasplante de Médula Ósea en la enfermedad de Sanfilippo no ha demostrado tener ninguna eficacia.

Las terapias de Reducción de Sustratos:

Se han realizado ensayos con un medicamento llamado Miglustat, sustancia que inhibe la glucosilceramida sintasa, que es la responsable del primer paso de la síntesis de la mayoría de glucolípidos. Se logró demostrar la tolerancia pero no fué efectivo mejorando o revirtiendo los síntomas neurológicos en los pacientes con Sanfilippo.

Genisteína:

La administración de genisteína (isoflavona derivada de la soja) vía oral ha mostrado en diversos estudios realizados en los últimos años, a dosis administradas desde 5, 10 hasta 150 mg/kg/día una tolerancia muy buena. Se evidencia una mejoría en la morfología y calidad del cabello y de la piel. En los ensayos realizados a doble ciego y abiertos, no se ha encontrado reducción importante en los niveles urinarios de GAGs y la mayoría de estudios no encuentra cambios estadísticamente significativos en los niveles cognitivos de los pacientes. A dosis altas se deben vigilar los efectos estrogénicos secundarios.

Los tratamientos futuros:

La terapia de Reemplazo de la Enzima:

Se están llevando a cabo muchos estudios de investigación que pueden encontrar posibles tratamientos. Actualmente siguen en curso los estudios y ensayos clínicos de la

Terapia de Reemplazo de la enzima para los afectados por este síndrome. Esto implica que la enzima recombinante sea administrada repetidamente por inyección intravenosa. Aunque hay razones para esperar que la Terapia de Reemplazo de Enzima ayude a solucionar algunos problemas físicos, la barrera hematoencefálica impide que la Terapia de reemplazo llegue directamente al cerebro. Es por ello que se está ensayando actualmente en la administración de la terapia por vía Intrathecal, administrada por medio de un reservorio a nivel lumbar por el cual se administrará el tratamiento.

La Terapia Génica:

Esta terapia curativa, probada con éxito en perros y ratones, consiste en una única sesión de intervención quirúrgica en la que se introduce un vector viral (denominado AAV) en el líquido cefaloraquídeo.

El virus, totalmente inocuo, hace de transporte (vector) y lleva dentro el gen sano que una vez introducido en el líquido cefaloraquídeo del cerebro se distribuirá por todo el cerebro y este gen sano empezará a producir la enzima que les falta a estos pacientes, repartiéndose también por otras partes del cuerpo como el hígado, desde donde también induce a la producción de las enzimas. La terapia génica permite ahora que las células con el gen sano puedan fabricar las enzimas necesarias, lo que provoca que desaparezca la acumulación de glicosaminoglicanos de las células y pone fin a la neuroinflamación y a la disfunción del cerebro y de otros órganos. Las pruebas realizadas en animales han revelado que la terapia génica permite que el comportamiento celular vuelva a la normalidad y que se alargue la esperanza de vida, teniendo en cuenta que los ratones enfermos viven una media de 14 meses, mientras que con el tratamiento sobreviven tanto como los animales sanos.

La terapia génica (reemplazo del gen defectuoso con una copia de un gen correcto normal) puede ser una posibilidad realista en los próximos años de curación de la enfermedad de Sanfilippo. Es posible que no todos los afectados por la enfermedad puedan beneficiarse de esta terapia según el tipo de mutación de cada paciente, al igual que ocurre en otras enfermedades que se les aplica Terapia Génica.



GUÍA AVALADA POR :



Fotos portada cedidas por la Asociación MPS Alemania.

Con la colaboración de:

Dra. Mercedes Pineda Marfà, Neurología Pediátrica Fundación Centro Médico Hospital Sant Joan de Déu y Clínica Teknon, Barcelona.

Dra. M^a Antonia Vilaseca Buscà, Bioquímica Clínica, Equipo Guía Metabólica Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Dr. Jordi Pérez López. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d' Hebrón. Barcelona.



www.mpse.org



ESPAÑA

ENTIDAD DECLARADA DE UTILIDAD PÚBLICA

C/ Anselm Clavé nº 1. Apartado de correos nº6.

08787 La Pobla de Claramunt (Barcelona)

Telfs. 93.804.09.59 - 617.080.198 - 661.710.152

E-mail: info@mpse.org