

# Sindrome di Sanfilippo: linee guida per l'assistenza clinica

Muschol N, Giugliani R, Jones SA, Muenzer J, Smith NJC, Whitley CB, Donnell M, Drake E, Elvidge K, Melton L, O'Neill C; MPS III Guideline Development Group.

Translated from: [Muschol N, Giugliani R, Jones SA, Muenzer J, Smith NJC, Whitley CB, Donnell M, Drake E, Elvidge K, Melton L, O'Neill C; MPS III Guideline Development Group. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. Orphanet J Rare Dis. 2022 Oct 27;17\(1\):391. doi: 10.1186/s13023-022-02484-6. PMID: 36303195; PMCID: PMC9612603.](#)

## Abstract

La sindrome di Sanfilippo è un gruppo di disordini da accumulo lisosomiale rari, complessi e progressivi, caratterizzati da demenza infantile. La gestione clinica dei pazienti con declino neurologico progressivo e coinvolgimento multisistemico richiede un team multidisciplinare con esperienza nella gestione dei disturbi neurodegenerativi. Le linee guida di buona pratica per la gestione clinica dei pazienti con questo tipo di disturbi rari sono fondamentali per garantire una diagnosi tempestiva e l'inizio di una cura appropriata. Tuttavia, non sono state pubblicate linee guida standard di assistenza clinica globale per i pazienti con la sindrome di Sanfilippo. Per risolvere questo problema, è stata condotta una revisione della letteratura per valutare l'attuale base delle evidenze e identificare le lacune. I risultati sono stati esaminati da un comitato internazionale composto da esperti clinici con una vasta esperienza nella gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. L'obiettivo era quello di creare una serie di linee guida cliniche di base che fossero accessibili ai e informate dai medici di tutto il mondo, oltre a fornire una risorsa pratica per le famiglie da condividere con il loro team di assistenza locale che potrebbe non avere esperienza con questa malattia rara. Questa revisione raggruppa 178 dichiarazioni di linee guida in un documento facilmente digeribile che fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza e guidate da esperti su come affrontare le sfide gestionali comuni e i programmi di monitoraggio appropriati nella cura dei pazienti con sindrome di Sanfilippo.

**Parole chiave:** Mucopolisaccaridosi di tipo III, Sindrome di Sanfilippo, Diagnosi, Gestione, Raccomandazioni.

## Background

La sindrome di Sanfilippo (mucopolisaccaridosi di tipo III [MPS III]) è un gruppo di disordini da accumulo lisosomiale ereditari, che manifesta una malattia progressiva del sistema nervoso centrale (SNC) e sistemica nell'infanzia, con progressivo deterioramento neurocognitivo e perdita delle capacità funzionali, e morte prematura [1]. Esistono quattro sottotipi autosomici recessivi (tipi A, B, C e D) della sindrome di Sanfilippo. Ciascun sottotipo è causato dalla carenza di un diverso enzima che degrada l'ubiquitario glicosaminoglicano (GAG) eparan solfato (Tabella 1), con conseguente accumulo di substrato e disfunzione cellulare [2]. La prevalenza stimata combinata della sindrome di Sanfilippo (tipi A, B, C e D) è compresa tra 1:50.000 e 1:250.000 a seconda della

popolazione studiata [3]. La sindrome di Sanfilippo di tipo A è il sottotipo più comune a livello globale; tuttavia, la prevalenza dei sottotipi può variare a seconda delle regioni, con la sindrome di Sanfilippo di tipo A più diffusa nel Nord Europa e nell'Europa dell'Est rispetto ai Paesi mediterranei [4-6]. Al contrario, la sindrome di Sanfilippo di tipo B è il sottotipo più diffuso nell'Europa meridionale [4, 7]. I tipi C e D della sindrome di Sanfilippo sono complessivamente molto meno comuni, con incidenze globali stimate rispettivamente di 1:1.500.000 e 1:1.000.000 [1]. Tuttavia, il numero totale di pazienti con sindrome di Sanfilippo è molto probabilmente sottostimato a causa di diagnosi ritardate o mancate, in particolare per i fenotipi a progressione più lenta.

**Tabella 1** Classificazione ed enzimi deficitari dei sottotipi di sindrome di Sanfilippo

Sottotipo patologico	Gene affetto	Enzima deficitario	Numero OMIM
MPS IIIA	<i>SGSH</i>	Epran sulfamidasi	252900
MPS IIIB	<i>NAGLU</i>	alfa-N-acetilglucosaminidasi.	252920
MPS IIIC	<i>HGSNAT</i>	Alfa-glucosaminide n-acetiltransferasi	252930
MPS IIID	<i>GNS</i>	N-acetilglucosamina-6-solfato sulfatasi.	252940

L'età di insorgenza, l'estensione e la velocità di progressione nei pazienti con sindrome di Sanfilippo variano notevolmente tra i diversi sottotipi (ad esempio, i tipi A, B, C e D) e all'interno di quelli con lo stesso sottotipo (ad esempio, solo il tipo A). I risultati comportamentali, cognitivi e fisici nei pazienti con la sindrome di Sanfilippo si presentano come uno spettro clinico che va da una malattia ad esordio precoce e rapidamente progressiva con morte nella tarda infanzia e nell'adolescenza, a forme a progressione più lenta che si presentano nella tarda infanzia con sopravvivenza fino all'età adulta. In rari casi, nei pazienti con sindrome di Sanfilippo si osserva anche una malattia più indolente con esordio in età adulta [2]. La storia naturale della sindrome di Sanfilippo, pur essendo tradizionalmente considerata suddivisa in tre grandi fasi sintomatiche, rimane variabile tra gli individui ed è meglio considerarla come un continuum fenotipico. La malattia tipica si manifesta nei pazienti tra 1 e 4 anni di età con un lieve ritardo globale dello sviluppo o del linguaggio, di solito dopo un periodo di sviluppo normale con manifestazioni somatiche come malattie ricorrenti di orecchio, naso e gola (ORL) e/o disturbi intestinali [2]. I disturbi comportamentali includono: iperattività, (iper)oralità e/o masticazione di conservanti, scatti d'ira, mancanza di paura (per il pericolo), disobbedienza o mancata risposta alla disciplina e comportamento distruttivo [8-11]. Le manifestazioni fisiche nei pazienti con sindrome di Sanfilippo possono includere complicazioni muscolo-scheletriche, respiratorie, gastrointestinali, cardiovascolari, perdita della vista e dell'udito e problemi dentali; queste manifestazioni possono esacerbare ulteriormente le sfide neurocognitive e comportamentali di questi pazienti [2, 9, 12]. Nella fase avanzata della sindrome di Sanfilippo, i pazienti mostrano un declino nell'impegno con l'ambiente che li circonda, demenza e perdita progressiva della funzione motoria. I pazienti possono sviluppare crisi epilettiche, disfagia e diventare completamente allettati [2, 13-15]. Per i pazienti con forme gravi di sindrome di Sanfilippo, la morte avviene solitamente entro la seconda decade di vita [2, 16-18]. Al contrario, i pazienti con fenotipi attenuati del disturbo hanno una durata di vita più variabile, in rari casi sopravvivono fino alla settima decade di vita [14, 19]. La cura del paziente richiede la collaborazione di un'équipe multidisciplinare specialistica e ocale con esperienza nella gestione della sindrome di Sanfilippo. Attualmente non è disponibile alcuna terapia in grado di modificare il decorso

della malattia per i pazienti con sindrome di Sanfilippo. Tuttavia, sono in fase di studio terapie specifiche per la sindrome di Sanfilippo (tra cui forme di terapia enzimatica sostitutiva, terapia di riduzione del substrato, trapianto di cellule staminali ematopoietiche e terapia genica), alcune delle quali hanno raggiunto le fasi medio-avanzate dello sviluppo clinico. Al posto di queste terapie emergenti, la gestione si concentra su interventi di supporto per mantenere la funzione, ottimizzare le capacità e massimizzare la qualità della vita dei pazienti con sindrome di Sanfilippo e delle loro famiglie.

Le linee guida di buona pratica per la gestione clinica delle malattie rare sono fondamentali per garantire una diagnosi tempestiva e l'inizio di una cura appropriata. Tali linee guida consentono ai medici e agli altri operatori sanitari di formulare raccomandazioni basate sulle migliori evidenze disponibili, di migliorare la coerenza della diagnosi e della gestione clinica tra i vari centri di cura e di consentire alle famiglie colpite di prendere decisioni informate in merito alla terapia. Per i pazienti affetti dalla sindrome di Sanfilippo, attualmente non esistono linee guida pubblicate e standard per l'assistenza clinica globale. A metà 2017 è stata avviata una collaborazione tra la Cure Sanfilippo Foundation (USA) e la Sanfilippo Children's Foundation (Australia) per studiare le attuali buone pratiche nella gestione clinica dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. Sono state condotte una revisione della letteratura e un'analisi delle lacune per valutare l'attuale base di evidenze, e i risultati sono stati esaminati da un comitato internazionale composto da esperti clinici con una vasta esperienza nella gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. L'obiettivo era quello di creare una serie di linee guida cliniche di base per i pazienti con la sindrome di Sanfilippo che fossero accessibili ai medici di tutto il mondo che a loro volta potessero divulgarle, oltre a fornire una risorsa pratica per le famiglie da condividere con il loro team di assistenza locale che potrebbe non avere esperienza con questa malattia rara. Qui, 178 dichiarazioni di linee guida sono state distillate in un documento facilmente digeribile che fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza e di consenso clinico su come affrontare le comuni sfide gestionali nella cura dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. Questa revisione è un primo passo verso la definizione di linee guida per l'assistenza di base e richiederà aggiornamenti man mano che la sindrome di

Sanfilippo verrà ulteriormente caratterizzata e che si renderanno disponibili nuove terapie.

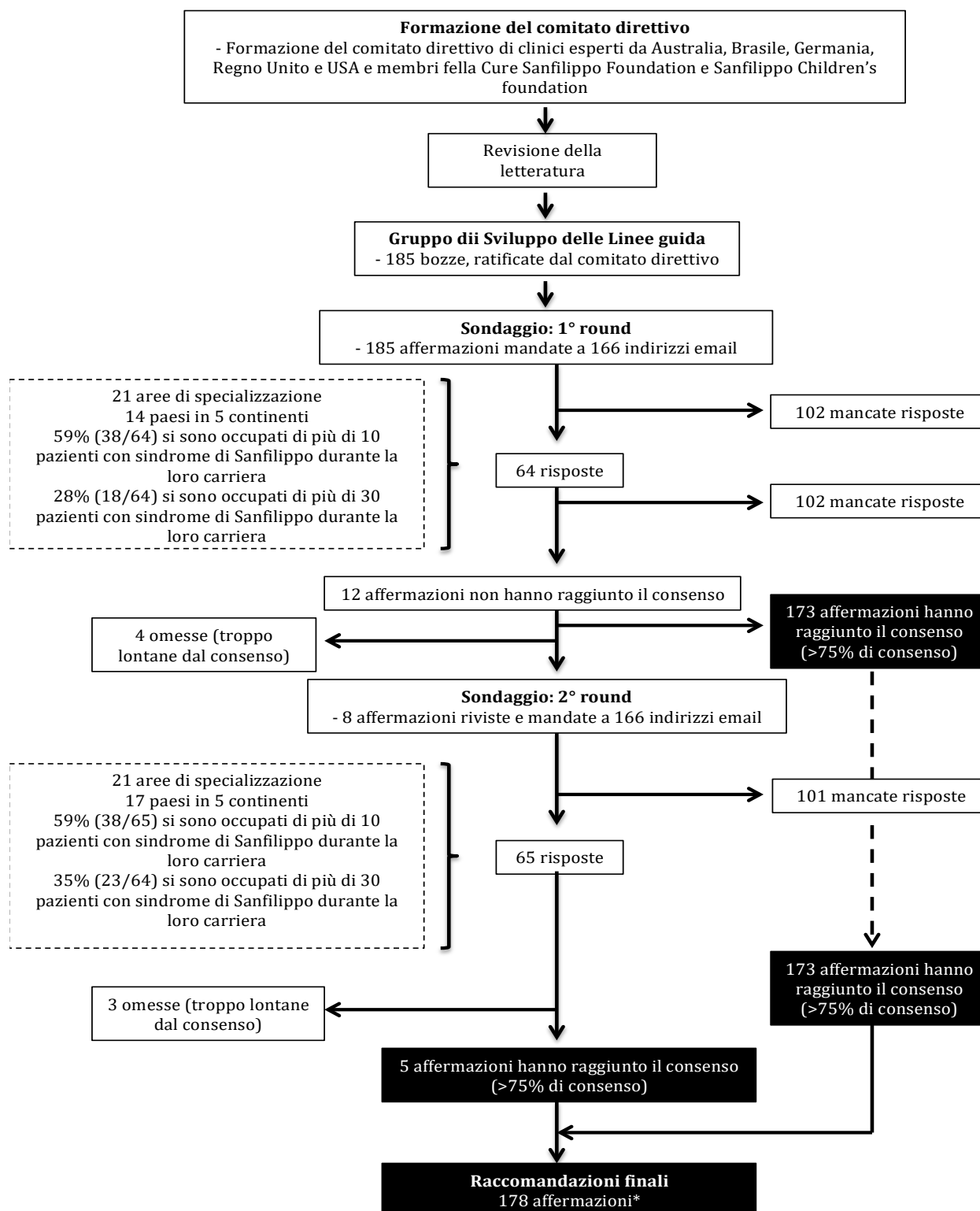
## Metodi

È stata utilizzata una tecnica basata su un sondaggio consultivo per raggiungere un consenso sulle migliori pratiche per la gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. La Fig. 1 mostra una panoramica del processo di consenso. È stato formato un comitato direttivo composto da esperti clinici provenienti da Australia (compresi i membri della Sanfilippo Children's Foundation), Brasile, Germania, Regno Unito e Stati Uniti (compresi i membri della Cure Sanfilippo Foundation), ciascuno con una vasta esperienza nella gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. I membri del comitato hanno condotto una revisione completa della letteratura e un'analisi delle lacune per consolidare le migliori informazioni pubblicate sulla gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo e per identificare le lacune nell'evidenza. I termini di ricerca utilizzati sono riportati nel materiale supplementare. Le pubblicazioni esaminate in dettaglio comprendevano qualsiasi articolo pubblicato contenente informazioni sui pazienti con sindrome di Sanfilippo (tipi A, B, C e D), compresi gli articoli che facevano riferimento alle mucopolisaccaridosi in generale per delineare le informazioni specifiche sulla sindrome di Sanfilippo. Una rete di clinici esperti è stata invitata a far parte di un gruppo di sviluppo di linee guida per valutare i risultati della revisione e abbozzare dichiarazioni iniziali di linee guida per la loro area di competenza. Oltre ai membri del comitato direttivo, il gruppo di sviluppo delle linee guida comprendeva 29 clinici (35 in totale) con esperienza nella sindrome di Sanfilippo provenienti da nove Paesi (File aggiuntivo 1: Tabella S1). Collettivamente, i clinici esperti rappresentavano le seguenti aree di interesse: neurologia, malattie metaboliche e/o genetiche, ortopedia, gastroenterologia, oftalmologia, cardiologia, odontoiatria, otorinolaringoiatria (compresa l'audiologia), terapie riabilitative (logopedia, terapia occupazionale, terapia comportamentale e terapia fisica), pediatria dell'età evolutiva, anesthesiologia, endocrinologia e medicina integrativa (compresi nutrizione e integratori). Il gruppo di sviluppo delle linee guida ha elaborato un totale di 185 bozze di linee guida, che sono state perfezionate o ampliate dal comitato direttivo. Le bozze delle linee guida sono state inviate a 166 medici dei cinque continenti con un sondaggio che chiedeva loro di valutare il livello di accordo con ciascuna affermazione su una scala Likert a 5 punti, come segue: Fortemente d'accordo, d'accordo, neutrale, in disaccordo o fortemente in disaccordo. Era stata data anche l'opzione "Non è la mia area di competenza" ed è stato chiesto di fornire commenti, in particolare se non

erano d'accordo con un'affermazione. Il consenso è stato definito come  $\geq 75\%$  delle risposte "Fortemente d'accordo" o "D'accordo", escludendo le risposte "Non è la mia area di competenza". Questa soglia di consenso è stata determinata da una revisione della letteratura e applicata al settore delle malattie rare dal comitato direttivo. La definizione più comune di consenso per gli studi Delphi è la percentuale di accordo, con  $\geq 75\%$  come soglia mediana per definire il consenso [20]. Nessun partecipante è stato ricompensato per il suo coinvolgimento.

## Risultati

Le risposte sono state ricevute da 64 medici in rappresentanza di 21 aree di specializzazione. I medici risiedevano in 14 Paesi dei cinque continenti, come segue: 29,7% (n = 19) in Nord America, 26,6% (n = 17) in Europa, 23,4% (n = 15) in Australasia, 12,5% (n = 8) in Sud America e 7,8% (n = 5) in Asia. Tra i medici intervistati, il 59% (n = 38) aveva assistito 10 o più pazienti con sindrome di Sanfilippo nella propria carriera e il 28% (n = 18) aveva assistito più di 30 pazienti con sindrome di Sanfilippo. Il consenso (definito come  $\geq 75\%$  di risposte "Fortemente d'accordo" o "D'accordo", escluso "Non è la mia area di competenza") è stato raggiunto per 173 (94%) delle 185 affermazioni. Dopo una revisione da parte del comitato direttivo dei 12 punti non condivisi, il consenso su quattro affermazioni non è stato raggiunto e sono state omesse. Le restanti otto affermazioni sono state riviste sulla base dei commenti dei partecipanti e delle raccomandazioni del comitato. Le otto revisioni sono state poi distribuite alla stessa lista globale di e-mail cliniche. Di queste otto affermazioni, il consenso è stato raggiunto per cinque, mentre tre sono state rimosse. L'elenco completo di tutte le dichiarazioni della linea guida e del loro livello di consenso è riportato nel File aggiuntivo 1: Tabella S2. Dopo il processo di formazione del consenso, il comitato direttivo si è riunito per rivedere le 178 linee guida e discutere su come organizzarle in un formato pratico e facile da usare. Come parte di questo processo, le raccomandazioni del consenso sono state suddivise in 156 dichiarazioni fondamentali che affrontano i bisogni più urgenti dei pazienti con sindrome di Sanfilippo, e 22 dichiarazioni supplementari che affrontano alcuni aspetti meno comuni della diagnosi e della gestione della malattia, o aree che richiedono ulteriori prove. Gli esperti clinici del comitato direttivo hanno perfezionato ulteriormente le linee guida in alcune aree, sulla base della loro esperienza clinica collettiva e della considerazione di eventuali rischi associati alle procedure raccomandate. Questi pochi casi sono stati segnalati laddove si sono verificati



**Fig.1** Flow chart dello sviluppo delle linee guida di consenso. \*un'affermazione è stata successivamente rivista dal comitato direttivo durante la stesura delle linee guida

## La gestione ottimale si basa sulla diagnosi precoce

La diagnosi precoce della sindrome di Sanfilippo è fondamentale per garantire un'assistenza ottimale ai pazienti e alle loro famiglie, consentendo l'accesso a interventi di supporto specifici per massimizzare le capacità, rallentare il tasso di declino e migliorare la qualità della vita. Oltre all'accesso a terapie educative e di sviluppo adeguate, la diagnosi precoce consente ai pazienti di partecipare a studi clinici e/o di ricevere i trattamenti man mano che emergono e permette una tempestiva consulenza genetica alle famiglie colpite. Tuttavia, nei pazienti con sindrome di Sanfilippo non sono rare le diagnosi ritardate di oltre 2 anni [21-24]. Tra le potenziali ragioni dei ritardi vi sono la mancanza di consapevolezza della malattia e l'assenza o la presentazione poco evidente di sintomi somatici e sintomi neurologici che possono essere erroneamente considerati come ritardi idiopatici dello sviluppo e sfide comportamentali [23]. Inoltre, la sindrome di Sanfilippo non è inclusa nei programmi di screening neonatale e i pazienti spesso ricevono diagnosi come ritardo idiopatico dello sviluppo, disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e/o autismo senza che vi sia un approfondimento medico sufficiente a identificare la sindrome di Sanfilippo come malattia genetica sottostante [18, 25, 26]. Un recente processo di formazione del consenso ha identificato otto segni e sintomi che si presentano precocemente nei neonati e nei bambini e che possono, da soli o in combinazione, far sospettare la sindrome di Sanfilippo [27]. Tali segni e sintomi includono caratteristiche facciali grossolane, irsutismo persistente e/o sopracciglia prominenti, che sono stati segnalati come segni suggestivi della sindrome di Sanfilippo e dovrebbero indurre a rivolgersi a un medico metabolista e/o a uno specialista dello sviluppo [27]. I sintomi somatici devono essere considerati anche nel contesto delle caratteristiche neurocognitive. Ad esempio, i sintomi somatici precoci che non sono specifici della sindrome di Sanfilippo (ad esempio, bossing frontale e macrocefalia) diventano degni di nota quando sono presenti insieme alle caratteristiche neurocognitive (ad esempio, ritardo nel linguaggio). Allo stesso modo, mentre l'irritabilità episodica e il disagio gastrointestinale, l'ernia ombelicale o inguinale e la congestione delle vie respiratorie superiori sono considerate prevalenti tra i neonati e i bambini [28], qualsiasi condizione, comprese quelle elencate in precedenza, dovrebbe sollevare il sospetto di malattie MPS, ma in particolare della sindrome di Sanfilippo, se presente insieme alle caratteristiche neurocomportamentali. La Tabella 2 mostra un elenco di caratteristiche neurologiche e somatiche che (da sole o in combinazione) dovrebbero far sospettare la sindrome di Sanfilippo. La sindrome di Sanfilippo deve essere presa in considerazione in pazienti di tutte le età, non solo nei bambini piccoli, dal momento che

sono state riscontrate forme del disturbo a progressione più lenta. Per esempio, l'indagine per la sindrome di Sanfilippo è giustificata negli adulti che mostrano segni di demenza precoce, perdita della vista con retinite pigmentosa, e/o cardiomiopatia dell'adulto [29]. In presenza di tale sospetto, i test di screening e/o diagnostici dovrebbero essere avviati dal medico di base per evitare ritardi nella diagnosi, contestualmente alla richiesta di un parere di uno specialista appropriato.

## Conferma della diagnosi di sindrome di Sanfilippo

Nei soggetti con caratteristiche cliniche suggestive di sindrome di Sanfilippo, la conferma della diagnosi richiede la presenza di almeno due marcatori biochimici o genetici del disturbo: evidenza di accumulo di GAG (ad esempio aumento dei GAG totali o del substrato componente più specifico, l'eparan solfato, nelle urine o nel sangue), diminuzione dell'attività degli enzimi lisosomiali e/o evidenza di varianti patogene o probabilmente patogene tramite test molecolari [30, 31].

## Analisi dei GAG

L'analisi dei GAG nell'urina con approcci quantitativi e qualitativi in un campione delle urine spontanee mattutine è un test diagnostico biochimico accettato, ma è accettabile anche un campione prelevato in un momento casuale. Non è richiesto un campione sterile. L'analisi quantitativa delle urine per la presenza di biomarcatori GAG utilizzando il composto spettrofotometrico blu di dimetilene è spesso utilizzata come screening di prima linea per i disturbi MPS [32-35]. L'uso di intervalli di riferimento legati all'età è fortemente raccomandato a causa della naturale diminuzione dei livelli di GAG con l'età, sia nei pazienti affetti che negli individui sani. Il test qualitativo raccomandato per le GAG è l'elettroforesi dei GAG [31, 36, 37]. Tuttavia, sia il test quantitativo che quello qualitativo dei GAG nelle urine possono essere poco sensibili, soprattutto se le urine sono diluite, e non possono escludere la sindrome di Sanfilippo a causa del significativo tasso di falsi negativi [31-37]. Pertanto, nei casi di maggiore sospetto clinico con uno screening GAG delle urine negativo, si raccomanda un follow-up con analisi enzimatica o test genetici. I test di screening urinario semi-quantitativi che utilizzano coloranti cationici su carta da filtro (ad esempio il Berry spot test) hanno tassi relativamente elevati di falsi positivi e falsi negativi e non dovrebbero più essere utilizzati [30]. L'analisi dei GAG totali è stata sostituita dall'analisi di specie specifiche di GAG (ad esempio l'eparan solfato) utilizzando la spettrometria di

massa tandem, grazie alla maggiore sensibilità e specificità di queste specie [38]. La spettrometria di massa tandem è ora utilizzata di routine in alcuni laboratori e dovrebbe diventare la strategia predominante per l'analisi dei GAG in futuro.

### **Analisi enzimatica**

Come già detto, la sindrome di Sanfilippo è causata da carenze in uno dei quattro enzimi associati a un difetto nel metabolismo dell'eparan solfato [39-42].

**Tabella 2** Segni clinici che devono far sospettare la presenza della sindrome di Sanfilippo quando sono presenti da soli o in associazione

<b>Tipo di segno clinico</b>	<b>Manifestazione</b>
Neurologico Cognitivo	Ritardo del linguaggio Ritardo dello sviluppo non specifico Disabilità intellettiva con perdita progressiva delle capacità cognitive e di vita quotidiana
Comportamento	Comportamento aggressivo e/o distruttivo Iperattività Iperoralità Ostinazione o scatti d'ira Mancanza di paura (del pericolo) Disobbedienza/insensibilità alla disciplina Disturbo da deficit di attenzione e iperattività Irrequietezza motoria Sensibilità al tatto o ai cambiamenti di temperatura Comportamenti autistici
Ritardi motori	Disturbo del sonno Disturbi della deambulazione Spasticità
Altro Somatico Aspetto cranio-facciale e fisico	Attacchi di epilessia Tratti del viso grossolani Capelli grossi e spessi Irsutismo Pelle ispessita Sporgenza frontale Macrocefalia
Addominale/gastrointestinale	Episodi di colica Diarrea o feci croniche sciolte Stitichezza Disagio gastrointestinale Ernia ombelicale o inguinale Epatosplenomegalia
Orecchio, naso e gola	Perdita dell'udito Otite ricorrente Necessità di più di un set di gommini per l'orecchio per il versamento o l'infezione persistente dell'orecchio medio Congestione nasale cronica Necessità di adenotonsillectomia prima del solito
Occhi Cuore	Retinite pigmentosa Aritmia Cardiomiopatia Malattia cardiaca valvolare
Muscolo-scheletrico	Inerzia delle dita dei piedi Rigidità articolare Osteonecrosi della testa del femore Scoliosi
Respiratorio	Tachipnea persistente nel neonato Polmonite Apnea notturna

L'analisi enzimatica che utilizza leucociti del sangue o fibroblasti in coltura è il gold standard raccomandato per la conferma della diagnosi di sindrome di Sanfilippo e può essere considerata un test di prima linea, in particolare quando vi sono difficoltà ad ottenere un campione di urina adeguato e/o a spedirlo in condizioni adeguate (cioè < 4 °C, consegnato entro 24 ore) [43]. L'analisi enzimatica dovrebbe essere eseguita nei pazienti che presentano

aumento dei GAG (eparan solfato) o se il sospetto clinico è maggiore [43]. L'attività enzimatica e la presenza di frammenti di eparan solfato possono essere misurate anche con la spettroscopia di massa in gocce di sangue essiccate (dried blood spots – DBS), che offre notevoli vantaggi pratici (ad esempio, la raccolta, la conservazione e il trasporto del campione); inoltre, è possibile eseguire più test di attività enzimatica su un singolo campione [44, 45].

Inoltre, parametri quali la viscosità del campione, il livello di ematocrito e la contaminazione durante il processo di essiccazione possono influire sulla sensibilità, sulla riproducibilità e sull'accuratezza complessiva della misurazione DBS [46]. Pertanto, un risultato enzimatico carente nei campioni di DBS deve essere confermato da un test enzimatico nei leucociti o nei fibroblasti e/o da analisi genetiche molecolari [31]. Negli studi pilota di screening neonatale condotti con questa metodologia non sono stati segnalati risultati falsamente negativi, ma il sospetto clinico al di là del periodo neonatale dovrebbe sempre far scattare le analisi di laboratorio. La spettrometria di massa tandem multiplex offre la possibilità di analizzare tutti gli enzimi simultaneamente attraverso uno screening ad alto rendimento [47]. In alternativa, ogni enzima può essere valutato singolarmente e ordinato in una sequenza in base alla frequenza relativa dei sottotipi di malattia nella regione; tuttavia, questo test richiede molto lavoro ed è essenziale avere un buon controllo di qualità [43]. Le caratteristiche cliniche della sindrome di Sanfilippo sono simili ad altre condizioni, come il deficit multiplo di solfatasi e la mucopolipidosi. Pertanto, se le solfatasi per la sindrome di Sanfilippo di tipo A (eparan-N-solfatasi) o di tipo D (N-acetilglucosamina 6-solfatasi) sono carenti, è necessario dosare almeno un'altra solfatasi per escludere il deficit di solfatasi multiple [31]. Al contrario, se più enzimi lisosomiali sono elevati, la diagnosi di mucopolipidosi deve essere presa in considerazione e confermata dal test del DNA.

### **Test genetici**

Il sospetto di diagnosi di sindrome di Sanfilippo può essere confermato dal test genetico-molecolare o dall'analisi delle mutazioni [31]. I test genetici dovrebbero essere offerti a tutti i pazienti, in quanto consentono uno screening molecolare a cascata di fratelli e/o familiari non diagnosticati e di familiari portatori [31], consentendo così un'adeguata consulenza genetica e una pianificazione familiare informata [30]. Inoltre, i risultati dei test molecolari possono fornire informazioni in merito alle aspettative cliniche, in particolare sulla progressione della malattia, in base alla patogenicità della mutazione ed alle conoscenze sulla correlazione tra genotipo e fenotipo [30]. I risultati dei test molecolari possono anche avere un impatto sull'ammissibilità del paziente agli studi clinici e alle terapie future. Nei casi in cui la diagnosi primaria di un paziente sia basata su una diagnosi genetica, è necessario condurre un test biochimico di conferma per confermare la patogenicità delle mutazioni [48, 49]. Quando un paziente viene identificato come omozigote per una mutazione patogena per la sindrome di Sanfilippo o eterozigote per due mutazioni patogene note, la diagnosi può essere fatta con ragionevole certezza se il paziente presenta un fenotipo clinico coerente con la sindrome di Sanfilippo.

### **Diagnosi prenatale**

La diagnosi prenatale è possibile per la sindrome di Sanfilippo nel contesto di una diagnosi familiare nota. I principali metodi utilizzati per raccogliere materiale per i test prenatali sono l'amniocentesi e il prelievo dei villi coriali, che consentono di eseguire test biochimici e molecolari su tessuti di derivazione fetale. Se c'è un fratello maggiore con una diagnosi confermata di sindrome di Sanfilippo che presenta due mutazioni note, la diagnosi prenatale può essere fatta con il solo test molecolare [1, 27, 44].

### **Screening neonatale**

Lo screening neonatale offre l'opportunità di diagnosticare i pazienti il più precocemente possibile e di intervenire tempestivamente con risultati ottimali quando vengono approvate terapie specifiche per la malattia [31]. Data la natura progressiva e apparentemente irreversibile delle manifestazioni neurologiche della sindrome di Sanfilippo, l'adozione di tutte le misure disponibili per individuare i pazienti il più precocemente possibile dovrebbe diventare una pratica standard. La maggior parte dei neonati con sindrome di Sanfilippo è asintomatica alla nascita; pertanto, l'identificazione di marcatori biochimici o genetici della sindrome di Sanfilippo nei neonati è fondamentale [50]. Un metodo adeguato per lo screening dei neonati è un metodo rapido, economico, sensibile e ampiamente disponibile [50]. Lo screening neonatale dei disturbi MPS è stato studiato con diversi metodi, tra cui il dosaggio dei GAG nelle urine, il dosaggio dei GAG nel DBS con cromatografia liquida a ultra-performance combinata con spettrometria di massa tandem, il dosaggio enzimatico fluorometrico, il dosaggio enzimatico con microfluidica digitale e il dosaggio di enzimi e/o substrati con spettrometria di massa tandem (MS/MS) [50]. Nel complesso, l'approccio raccomandato per lo screening dei disordini MPS è l'analisi dell'attività enzimatica nel DBS con MS/MS o fluorimetria per identificare i sottotipi di MPS, cosa che non è possibile con i saggi GAG. Si sta prendendo in considerazione lo screening neonatale con strumenti di genetica molecolare; tuttavia, questi strumenti sono meno facilmente disponibili rispetto ai test biochimici [50]. Nei paesi che dispongono di strutture per lo screening neonatale, la sindrome di Sanfilippo non è generalmente inclusa nei programmi di screening di routine; tuttavia, sono in corso studi pilota per i tipi A e B della sindrome di Sanfilippo. Man mano che saranno disponibili terapie specifiche per la malattia che miglioreranno la vita dei pazienti con la sindrome di Sanfilippo, si rafforzerà l'imperativo etico e clinico della diagnosi precoce (pre-sintomatica). Inoltre, sebbene lo screening neonatale non possa determinare la gravità della

malattia, tali programmi forniscono informazioni tempestive che possono aiutare la pianificazione delle famiglie, anche prima della disponibilità in commercio di trattamenti approvati.

### **Principi generali e obiettivi della gestione**

In assenza di un trattamento in grado di modificare il decorso della malattia per la sindrome di Sanfilippo, l'obiettivo primario della gestione dovrebbe essere quello di ottimizzare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. Ciò richiede un approccio olistico che tenga conto delle ampie e complesse esigenze mediche dei pazienti affetti da questa patologia. Un passo fondamentale in questo processo è la creazione di un'équipe multidisciplinare di professionisti sanitari che lavori in collaborazione e in partnership con i pazienti con sindrome di Sanfilippo e le loro famiglie. Questo team multidisciplinare dovrebbe includere (ma non solo) medici, infermieri, terapisti (ad esempio fisici, occupazionali e del linguaggio), dietisti, psicologi, assistenti sociali, educatori speciali e consulenti. Un medico supervisore deve supervisionare il coordinamento delle cure. L'assistenza completa deve essere iniziata il più presto possibile, idealmente subito dopo la diagnosi, e la frequenza delle visite e delle valutazioni deve essere adattata per soddisfare le esigenze individuali di ciascun paziente e della sua famiglia. La comunicazione frequente con le famiglie è importante per allineare gli obiettivi e i piani di cura e per garantire che i migliori interessi e valori dei pazienti e delle loro famiglie rimangano al centro del processo decisionale. I pazienti con sindrome di Sanfilippo necessitano di valutazioni e interventi diversi a seconda del livello di progressione della malattia (Tabella 3) e i piani di trattamento devono essere modificati in base alle esigenze di ciascun paziente. Per esempio, durante il periodo pre-sintomatico e quello iniziale, è importante creare un'équipe di assistenza multidisciplinare, avviare misure di supporto, pianificare con le famiglie le esigenze di assistenza future e fornire consulenza genetica come parte della pianificazione familiare. Con il progredire della malattia, le misure di supporto devono essere aumentate per alleviare il peso dei sintomi e per favorire il più possibile l'impegno nelle attività quotidiane. Per i pazienti che mostrano segni di dolore, angoscia o cambiamenti comportamentali di eziologia non determinata, si raccomandano valutazioni sistemiche delle probabili cause di dolore (Tabella 4). Negli ultimi stadi della malattia, il mantenimento della qualità di vita e la prevenzione delle complicanze diventano le priorità dell'assistenza. Oltre all'impatto sul paziente, le condizioni neurodegenerative come la sindrome di Sanfilippo possono avere un forte impatto negativo sul funzionamento

psicosociale e sulla qualità di vita dei familiari [51-55]. I genitori e i caregiver devono affrontare eventi medici potenzialmente traumatici, seguiti da stress a breve e lungo termine [56], che li espongono al rischio di sviluppare un disturbo post-traumatico da stress (PTSD) [56-58]. Ad esempio, il 22% dei genitori di bambini con sindrome di Sanfilippo nei Paesi Bassi è risultato affetto da PTSD, rispetto al 3,8% dei genitori della popolazione generale dello stesso Paese. [59]. La presenza di PTSD genitoriale può, a sua volta, avere un'influenza significativa sul benessere psicologico del bambino colpito [60]. Pertanto, l'adozione di un approccio trauma informed alla cura e al sostegno delle famiglie colpite dalla sindrome di Sanfilippo è imperativo [61].

### **Gestione delle sfide neurologiche della sindrome di Sanfilippo**

#### ***Monitoraggio del neurosviluppo***

La degenerazione progressiva del sistema nervoso centrale è una caratteristica dei pazienti con sindrome di Sanfilippo, con un plateau neurologico e un'eventuale regressione dopo i guadagni iniziali nello sviluppo neurologico [1, 62]. Esiste un'eterogeneità clinica tra i quattro sottotipi della malattia e all'interno di essi e il tasso di declino neurocognitivo varia. Sebbene in alcuni casi siano state riconosciute ampie correlazioni genotipo-fenotipo [15], queste non sono universali [1, 62]. I pazienti devono quindi essere sottoposti a una valutazione neurologica dettagliata al momento della diagnosi e a un monitoraggio regolare (per esempio ogni 6-12 mesi) per rilevare i cambiamenti nella cognizione, nella funzione motoria e nel comportamento. I fenotipi neurocognitivi più ben caratterizzati sono i sottotipi A e B della sindrome di Sanfilippo. In queste forme della malattia, i pazienti continuano generalmente ad acquisire abilità cognitive fino all'età di 2,5-4 anni, a seconda del sottotipo e del fenotipo di gravità [62]. I dati relativi alla sindrome di Sanfilippo di tipo C e D sono limitati [63]. Tuttavia, a seconda del fenotipo, la tempistica del plateau dello sviluppo e il ritmo del declino possono variare. I sintomi iniziali più frequenti sono il ritardo nel parlare e nel linguaggio, che può essere evidente già all'età di 2 anni, prima che inizi il declino cognitivo [21, 64]. L'ipoacusia conduttiva secondaria alla malattia dell'orecchio medio è comunemente in comorbidità, insieme allo sviluppo dell'ipoacusia neurosensoriale ad alta frequenza [21], e influisce ulteriormente sull'acquisizione delle prime abilità linguistiche critiche. In questo contesto, infatti, la gestione efficace della malattia dell'orecchio medio e dell'ipoacusia neurosensoriale comporta in genere miglioramenti significativi. Il monitoraggio della funzione neurocognitiva è



raccomandato su base continuativa (o con una frequenza adeguata alle esigenze di ciascun individuo) per aiutare le famiglie a identificare le aree di forza e la perdita di abilità a intervalli. Inoltre, questo monitoraggio contribuirà a sostenere le discussioni incentrate sull'aiuto alle famiglie per adattarsi alla progressione del disturbo, alle esigenze educative e agli interventi di supporto nelle fasi successive della malattia.

Esistono numerose misure psicometriche che possono essere utilizzate per valutare la funzione cognitiva nei pazienti con sindrome di Sanfilippo [65]. La Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) è una delle più utilizzate negli studi clinici [62]. Tuttavia, l'uso di uno strumento specifico per l'assistenza clinica non ha raggiunto un consenso nel nostro sondaggio.

**Tabella 3** Valutazioni fondamentali per il monitoraggio della sindrome di Sanfilippo alla diagnosi e durante il decorso della malattia

Area di valutazione	Alla diagnosi	Regolarmente	Come indicato clinicamente
Sviluppo neurologico	- Funzione cognitiva (valutazione formale) - Abilità comportamentali adattive (valutazione formale con VABS) - Funzione motoria lorda - Motricità fine- Tono - Sonno - Attività convulsiva - Movimento (cammino/camminata) - Sintomi comportamentali - Risonanza magnetica ad alta risoluzione	- Ogni 6-12 mesi (tramite esame fisico/storia e/o valutazione formale): - Motricità lorda - Motricità fine - Tono - Sonno - Attività convulsiva - Movimento (camminata/camminata) - Cambiamenti comportamentali	- Risonanza magnetica ad alta risoluzione (in caso di cambiamenti comportamentali estremi, dolore o angoscia inspiegabili, sospetto di cefalea, sospetto di pressione intracranica elevata, improvviso declino neurologico o funzionale) - Valutazione per la terapia basata sul comportamento
Seizures			- EEG (in caso di sospetta attività convulsiva; vedere la sezione Gestione delle crisi epilettiche)
ENT	- Visita otorinolaringoiatrica - Test audiologico	- Almeno ogni 12 mesi: - Visita otorinolaringoiatrica - Test audiologico	- Visita otorinolaringoiatrica e test audiologico: - Almeno ogni 6 mesi se viene identificata una perdita dell'udito o un'otite media con versamento - Endoscopia flessibile prima dell'anestesia generale: - Sospetto di ostruzione delle vie aeree - Valutazione del sonno (in caso di disturbi del sonno)
Vie aeree/respiratorie	- Segni vitali - Esame respiratorio		- Visita medica (in caso di disturbi del sonno, polmonite ricorrente, alterata gestione delle secrezioni) - Valutazione preoperatoria: revisione anestetica, valutazione delle vie aeree, revisione cardiologica, revisione respiratoria, revisione ematologica, revisione neurologica, cure palliative e revisione infermieristica
Chirurgia			- Valutazione preoperatoria: revisione anestetica, valutazione delle vie aeree, revisione cardiologica, revisione respiratoria, revisione ematologica, revisione neurologica, cure palliative e revisione infermieristica
Oftalmologia	- Valutazione oftalmologica completa	- Ogni 12 mesi: - Valutazione oftalmologica completa con dilatazione	- Valutazione oftalmologica completa (in caso di dolore persistente e inspiegabile, angoscia o agitazione, cadute) - Elettroretinogramma (in caso di sospetto di retinopatia)
Odontoiatria		- Visita odontoiatrica almeno ogni 6 mesi, o ogni 12 mesi se è richiesta la sedazione	- Visita odontoiatrica (in caso di dolore persistente e inspiegabile, angoscia o agitazione)
Nutrizione e gastroenterologia	- Valutazione delle capacità di mangiare, bere e deglutire- Elettroliti e test di funzionalità epatica	- Almeno ogni 12 mesi: - Valutazione delle capacità di mangiare, bere e deglutire - Elettroliti e test di funzionalità epatica	- Monitoraggio del reflusso gastroesofageo (attivato da un aumento del disagio comportamentale, da disturbi del sonno e/o da altri segni clinici) - Valutazione della dieta (attivata da perdita di peso o scarsa crescita) - Imaging addominale (attivato da dolore, disagio o agitazione persistenti e inspiegabili)
Cardiaco	- Ecocardiogramma - ECG	- Ogni 12 mesi: - ECG - Ogni 24 mesi: - Ecocardiogramma	- Ecocardiogramma (almeno 12 mesi se anomalie nella valutazione iniziale o in quelle successive)- Monitoraggio Holter (attivato da un ECG anomalo)

Tabella 3 (continuo)

Area di valutazione	Alla diagnosi	Regolarmente	Come indicato clinicamente
Ortopedia	- Esame fisico - Serie di radiografie della scoliosi- Radiografie bilaterali dell'anca - Pellicole complete della colonna vertebrale - Range of motion (arti superiori e inferiori)	- Ogni 6 mesi: - Range of motion - Ogni 1-2 anni a partire dai 7 anni: - Esame fisico - Radiografie (scoliosi e anca bilaterale) - Monitoraggio del dito a scatto, della deformità genu valgus, dell'antiversione femorale, della torsione tibiale - Utilizzo di strumenti di misurazione consolidati per monitorare la traiettoria delle abilità motorie e le successive necessità	- Esame fisico e radiografie (scoliosi e anca bilaterale); (scoliosi e anca bilaterale; in caso di rapida progressione delle manifestazioni ortopediche o di segni inspiegabili di disagio o dolore) - Livello sierico di vitamina D (nei pazienti con mobilità ridotta) - Densità minerale ossea (nei pazienti con immobilità funzionale prolungata, per i quali si teme il rischio di fratture)
Dolore		- Valutazioni standardizzate del dolore - Valutazioni per delega del caregiver	- Esame medico per indagare l'eziologia (vedere Tabella 4)
Ematologia			- Emocromo completo con differenziale (in caso di dolore persistente e inspiegabile, Tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale ed emocromo completo prima di procedure invasive (se non sono stati eseguiti nel mese precedente)
Terapia occupazionale***	- Valutazione e supporto della motricità fine**	- Ogni 6 mesi: - necessità di apparecchiature di supporto	- Monitoraggio continuo attraverso le sessioni terapeutiche per adattare le strategie e i supporti terapeutici**
Terapia fisica***	- Valutazione e supporto delle abilità motorie fini** - Range of motion degli arti superiori e inferiori	- Ogni 6 mesi: - Range di movimento degli arti superiori e inferiori - Necessità di attrezzature di supporto	- Monitoraggio continuo attraverso le sessioni terapeutiche per adattare le strategie e i supporti terapeutici**
Terapia vocale***	- Valutare e supportare la comunicazione e le abilità di mangiare/bevere/ deglutire**	- Capacità di parlare e di linguaggio - Valutare la necessità di dispositivi e strategie AAC	- Monitoraggio continuo attraverso le sessioni terapeutiche per adattare le strategie e i supporti terapeutici** - Le strategie AAC dovrebbero essere implementate il più presto possibile prima della perdita del linguaggio verbale
Crescita		- Parametri di crescita (altezza, peso e circonferenza cranica) misurati durante le visite di routine e tracciati sulle curve di crescita specifiche della sindrome di Sanfilippo [122, 123]	
Pubertà		- Monitoraggio dello sviluppo puberale	- Rinvio all'endocrinologia pediatrica (in caso di sviluppo puberale precoce rilevato all'esame)
Sostegno alla famiglia	- Consulenza	- Valutazione di ansia, depressione e stress traumatico cronico - Necessità di servizi come assistenza di sollevio, supporto al caregiving, rinvio a programmi sociali e sussidi governativi e collegamenti a gruppi di difesa dei pazienti affetti da malattia**	

\*Il giudizio clinico può essere utilizzato per determinare se una deviazione dal programma di cui sopra è appropriata in base alla storia clinica del paziente, all'estensione delle manifestazioni d'organo, alla variabilità del fenotipo della malattia e in collaborazione con la famiglia per quanto riguarda il potenziale onere delle valutazioni

\*\*Indica le aree in cui il comitato direttivo di esperti clinici ha aggiunto al contenuto derivato dalle dichiarazioni delle linee guida di consenso

\*\*\*Gli strumenti di valutazione della terapia riabilitativa possono essere scelti dal medico locale in base alla disponibilità e allo strumento più adatto al singolo paziente AAC, augmentative and alternative communication; EEG, elettroencefalogramma; ORL, orecchio, naso e gola; RM, risonanza magnetica.

**Tabella 4** Valutazioni chiave per i pazienti con dolore, angoscia o con alterazioni comportamentali di eziologia indeterminata

Area di valutazione	Valutazioni
Neurosviluppo/Neurologia	Risonanza magnetica ad alta risoluzione: valutare le cause di cefalea, i segni di innalzamento della pressione intracranica e/o altre anomalie intermittenti o acute che potrebbero essere causa di dolore, angoscia o alterazioni comportamentali
ORL	Visita otorinolaringoiatrica: valutare le potenziali cause di dolore inspiegabile, comprese le infezioni
Oftalmologia	Valutazione oftalmologica completa: valutare le potenziali cause di dolore, angoscia, agitazione o cadute inspiegabili
Odontoiatria	Esame odontoiatrico: valutare le potenziali cause di dolore, angoscia o agitazione inspiegabili
Nutrizione e gastroenterologia	Valutare il reflusso gastroesofageo come potenziale causa di angoscia comportamentale e/o disturbi del sonno Diagnostica per immagini addominale: valutare le potenziali cause di dolore, angoscia o agitazione inspiegabili Esame fisico e radiografie ortopediche: valutare le potenziali cause di segni inspiegabili di disagio o dolore, in particolare la patologia dell'anca
Dolore	Valutazioni standardizzate del dolore Valutazioni per delega del caregiver
Indagini di laboratorio	Emocromo completo, elettroliti, esami chimici del siero e analisi delle urine
Esame fisico e anamnesi dettagliati	Esame e anamnesi per includere le aree sopra descritte, oltre alla valutazione della cute e dell'apparato genitourinario (compresa la valutazione della ritenzione urinaria)*

\*indica le aree in cui il comitato di esperti clinici ha aggiunto contenuti derivati dalle dichiarazioni di consenso delle linee guida ENT, orecchio, naso, gola; MRI, magnetic resonance imaging (risonanza magnetica)

I medici possono utilizzare lo strumento disponibile più adatto a monitorare il singolo paziente nel tempo, riconoscendo che l'uso di misure in linea con gli studi pubblicati può consentire un confronto più informato dei risultati del paziente con i dati esistenti sulla storia naturale della malattia. Oltre alla valutazione della funzione neurocognitiva, deve essere eseguita la risonanza magnetica (RM) dell'encefalo in condizioni basali e secondo le indicazioni cliniche. La neurodegenerazione nei pazienti con sindrome di Sanfilippo può essere caratterizzata da una diminuzione del volume del parenchima corticale e sottocorticale, con un aumento secondario del volume ventricolare alla risonanza magnetica nel tempo [63]. Questi cambiamenti si verificano parallelamente al declino cognitivo e sono molto più gravi nei pazienti con fenotipi a rapida progressione rispetto a quelli con fenotipi a lenta progressione [64]. I fattori che inducono a ordinare una RMN dell'encefalo, al di là della valutazione basale, possono essere cambiamenti comportamentali estremi, dolore o angoscia inspiegabili, sospetto di mal di testa, sospetto di pressione intracranica elevata e improvvisi declini neurologici o funzionali. Il neuroimaging può essere preso in considerazione anche durante l'anestesia nell'eventualità si presentino particolari esigenze, a condizione che i rischi e i benefici siano soppesati e discussi con la famiglia.

### **Funzione motoria**

La valutazione della funzione motoria sia grossolana che fine è raccomandata al momento della diagnosi di sindrome di Sanfilippo e successivamente ogni 6-12 mesi, o più

frequentemente se clinicamente indicato. La motricità fine raggiunge un plateau a circa 2-3 anni di età nei pazienti con sindrome di Sanfilippo di tipo A e B, con una progressione tipica del disturbo (che rispecchia il declino cognitivo), mentre lo sviluppo della motricità grossolana tende a essere conservato fino a tempi successivi. A questo proposito, uno studio su pazienti con sindrome di Sanfilippo di tipo A, B e C ha riportato l'insorgenza di goffaggine nella deambulazione a un'età mediana di 7 anni, 7,5 anni e 9 anni, rispettivamente, e la perdita della posizione seduta non assistita a 10,5 anni, 14 anni e 13,5 anni, rispettivamente [22]. A causa del deterioramento cognitivo e della perdita dell'udito, le difficoltà nel seguire le istruzioni e le scarse capacità imitative possono compromettere la capacità dei pazienti con sindrome di Sanfilippo di svolgere attività motorie dopo questa età. La deambulazione e l'andatura devono essere valutate al basale e poi ogni 6-12 mesi, o quando necessario. I medici devono prestare particolare attenzione alle compromissioni funzionali e allo sviluppo di disturbi del movimento come distonia, atassia e discinesie (compresi tic, mioclono e coreoatetosi). Con il progredire della malattia, i pazienti possono richiedere più tempo per iniziare o completare un compito a causa dello sviluppo di aprassia motoria e di difficoltà nella pianificazione motoria. Questo tempo aggiuntivo deve essere tenuto in considerazione negli esami clinici, nei test formali e durante le attività educative e terapeutiche. Si deve tenere conto della necessità di apparecchiature mediche, come protesi e tutori, e di quando rivolgersi all'ortopedia, fisioterapia o altre funzioni di supporto.

### ***Considerazioni sull'assistenza neurocomportamentale, psicologica e psichiatrica***

I cambiamenti nella neurocognizione a 2-4 anni di età coincidono tipicamente con la comparsa di difficoltà comportamentali, tra cui iperattività, iperoralità e/o scarsa conservazione della masticazione, scatti d'ira, disobbedienza o mancata risposta alla disciplina, diminuzione dell'attenzione e gravi disturbi del sonno [4, 8, 10, 19, 66-68]. La maggior parte dei pazienti con sindrome di Sanfilippo sviluppa comportamenti simili a quelli autistici (principalmente anomalie sociali ed emotive a partire da circa 4 anni di età [25, 69]) e, con il declino delle funzioni cognitive, molti pazienti mostrano comportamenti disinibiti [70]. Nei pazienti con malattia a lenta progressione che sopravvivono in età adulta, i problemi comportamentali segnalati includono irrequietezza motoria, urla, sensibilità al tatto o ai cambiamenti di temperatura, ansia, crisi di pianto, comportamento aggressivo, linguaggio stereotipato e irritabilità [19]. Un altro rapporto ha rilevato che gli adulti con sindrome di Sanfilippo tendono a impegnarsi meno nelle interazioni e a ritirarsi [9]. La gestione dei sintomi comportamentali richiede un approccio olistico che comprende la comprensione del comportamento nel contesto del livello di abilità cognitiva, la creazione di un ambiente sicuro a casa e a scuola per il paziente e la fornitura di una routine e di una struttura in aggiunta a qualsiasi approccio farmacologico [9, 71]. I test di sviluppo devono essere condotti in un ambiente familiare al paziente da un esaminatore che abbia stabilito un rapporto con il paziente e che abbia familiarizzato con le caratteristiche comportamentali della sindrome di Sanfilippo prima del test. Per la valutazione e il monitoraggio delle abilità comportamentali adattive, si dovrebbe utilizzare la Vineland Adaptive Behavior Scale come almeno una delle misure [72-74]. Quando si prendono in considerazione i farmaci che modificano il comportamento, per formulare una strategia di trattamento adeguata è necessario considerare attentamente i seguenti aspetti: qualsiasi problema fisico (ad esempio, il dolore), i problemi muscolo-scheletrici, i disturbi gastrointestinali, le convulsioni, i problemi dentali e le difficoltà di comunicazione. L'identificazione di stimoli negativi (ad esempio il dolore, una situazione o un ambiente non familiare o l'associazione di una sensazione spiacevole con un luogo specifico) è necessaria per prevenire o attenuare il comportamento anomalo [9, 71]. È necessario incoraggiare il contributo dei genitori e di chi si prende cura del paziente per aiutarlo a calmarsi e a confortarlo durante il completamento dei test e degli esami medici necessari. Se necessario, gli esami possono essere condotti in anestesia se coordinati con altre procedure. L'identificazione precoce dei cambiamenti comportamentali e dei problemi del sonno consentirà una gestione efficace e

l'invio a servizi specializzati appropriati [4, 15]. Si raccomandano valutazioni neurologiche regolari al basale e poi ogni 6-12 mesi, e più frequentemente se clinicamente indicato [18]. Le valutazioni devono monitorare la comparsa o i cambiamenti dei disturbi del sonno, dell'attività convulsiva, del tono neuromuscolare, dei disturbi del movimento e del comportamento. L'identificazione di gruppi di sintomi psichiatrici nel contesto del profilo di sviluppo equivalente all'età di ciascun paziente è utile quando si considerano gli interventi per gestire gli aspetti neurocomportamentali della sindrome di Sanfilippo. Questi cluster includono il sonno, l'ADHD e i comportamenti autistici, le difficoltà di comunicazione sociale, le difficoltà di linguaggio e di parola, le difficoltà sensoriali e l'ansia. La terapia di analisi comportamentale applicata, se disponibile e adattata al singolo paziente, dovrebbe essere sostenuta per migliorare le capacità di comunicazione, mantenere le abilità motorie, ridurre i comportamenti non sicuri e ridurre i comportamenti che interferiscono con l'apprendimento e l'impegno, poiché si è rivelata utile per alcuni pazienti con la sindrome di Sanfilippo [75]. Diversi gruppi di farmaci modificatori del comportamento sono stati somministrati a pazienti con disturbi MPS; tuttavia, le prove pubblicate sull'uso e sull'efficacia a lungo termine di questi agenti nei pazienti con sindrome di Sanfilippo sono limitate [9]. Pertanto, la prescrizione di farmaci psichiatrici mirati a mitigare i sintomi comportamentali deve essere accompagnata da una valutazione dei rischi. Tale valutazione è particolarmente importante in quanto la sindrome di Sanfilippo è una malattia multisistemica e l'impatto dei farmaci psicotropi sui sistemi cardiaco, epatico e renale deve essere preso in considerazione. L'uso di farmaci stimolanti, stabilizzatori dell'umore, antipsicotici e ansiolitici può essere preso in considerazione caso per caso e con periodi di prova a breve termine dopo una revisione dei potenziali rischi e benefici con la famiglia del paziente.

### ***Gestione delle crisi epilettiche***

Sono state segnalate crisi epilettiche in pazienti con disordini MPS in cui si ipotizza che l'accumulo di GAG nel cervello scateni alterazioni della connettività e della segnalazione neuronale e il rilascio di mediatori infiammatori [4, 76]. Circa il 26-52% dei pazienti con sindrome di Sanfilippo svilupperà crisi epilettiche ed epilessia negli ultimi stadi della malattia [4, 14, 15, 68, 76]. Sebbene la prevalenza delle crisi non differisca molto tra i pazienti con i quattro sottotipi della sindrome di Sanfilippo, l'età di insorgenza delle crisi sembra essere leggermente più precoce nei pazienti con il tipo A rispetto a quelli con gli altri sottotipi [4, 14, 15, 17, 19, 22, 77] e l'incidenza delle

crisi è risultata aumentare con l'avanzare del deterioramento neurocognitivo [4]. I pazienti con sindrome di Sanfilippo presentano tipicamente crisi tonico-cloniche generalizzate [19, 22, 78, 79]. Uno studio delle registrazioni elettroencefalografiche (EEG) di pazienti in diversi stadi della sindrome di Sanfilippo ha rilevato che i cambiamenti progressivi dell'EEG sono correlati all'età e alla progressione della malattia [80]. Mentre i pazienti di età inferiore ai 3 anni presentavano un'attività di fondo normale durante la veglia, il rallentamento del ritmo occipitale dominante e dell'attività di fondo durante la veglia è stato osservato dopo i 6 anni di età ed è diventato più grave dopo gli 11 anni di età. In un paio di pazienti è stato osservato anche uno stato non convulsivo [80]. Sono state riportate anche anomalie EEG durante il sonno [79]. Le crisi notturne possono interrompere l'igiene del sonno, che a sua volta può esacerbare e contribuire alla sonnolenza diurna, ai disturbi della concentrazione e alla labilità neurocomportamentale [76]. La gestione ottimale dei pazienti con crisi epilettiche richiede una diagnosi corretta. I medici dovrebbero avere un alto indice di sospetto nel monitorare l'attività epilettica (convulsiva e non convulsiva) nei pazienti con sindrome di Sanfilippo. Tuttavia, le crisi epilettiche possono essere difficili da individuare nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, poiché spesso si manifestano con alterazioni e/o anomalie dello stato mentale, del comportamento e/o della cognizione, che sono caratteristiche intrinseche della malattia [81, 82]. La comparsa di crisi di assenza e di epilessia di stato non convulsiva può essere subdola e difficile da monitorare. Un workup diagnostico per le crisi epilettiche nei pazienti con sindrome di Sanfilippo dovrebbe includere un esame elettrofisiologico tramite EEG, e un EEG video prolungato o un EEG mobile a domicilio possono essere giustificati per rilevare l'attività convulsiva più sottile e le crisi notturne.

Sia l'epilessia convulsiva che quella non convulsiva devono essere trattate adeguatamente in base alle esigenze individuali del paziente e alla sua anamnesi farmacologica. La letteratura sul trattamento delle crisi epilettiche nei pazienti con sindrome di Sanfilippo è limitata. L'evidenza aneddotica basata sull'esperienza di esperti nel trattamento dell'epilessia in pazienti con disturbi MPS indica che non ci sono differenze clinicamente significative nel controllo e nella gestione delle crisi epilettiche tra i pazienti con sindrome di Sanfilippo e altri pazienti con epilessia [76]. Pertanto, è necessario seguire i protocolli standard per il trattamento delle crisi epilettiche [53]. Si dovrebbe dare la preferenza ai farmaci antiepilettici con minori interazioni farmaco-farmaco che non richiedono il monitoraggio dei livelli terapeutici di farmaco.

## Il sonno

Le alterazioni del sonno sono una caratteristica quasi costante della sindrome di Sanfilippo, che colpisce l'87-92% dei pazienti [67, 83]. Le caratteristiche includono difficoltà di ambientamento, frequenti risvegli notturni e vagabondaggi, e un maggior numero di ore di sonno diurne rispetto agli individui sani [2, 10, 84]. La natura incessante dei disturbi del sonno comporta un pesante fardello sia per il paziente che per la sua famiglia e può causare grande angoscia [10, 84]. Nei pazienti con disturbi del sonno, il team medico dovrebbe valutare la presenza di disordini del movimento o attività convulsiva [85], carenza di ferro nel caso di gambe senza riposo, dolore o malattie intercorrenti, reflusso esofageo, malattie dentali e disturbi della respirazione o apnee notturne durante il sonno. I disturbi del sonno devono essere affrontati con un approccio multimodale che comprenda la consulenza sull'igiene del sonno, l'implementazione di strategie comportamentali, la sicurezza dell'ambiente (ad esempio, assicurare la porta per evitare danni da vagabondaggio, rimuovere gli oggetti che possono causare soffocamento, rimuovere o coprire le superfici dure, utilizzare letti speciali chiusi ed evitare i mobili che potrebbero essere rovesciati), il trattamento dei disturbi del ritmo circadiano e altri fattori medici di comorbidità. L'uso di diari del sonno è incoraggiato per monitorare i cambiamenti, l'evoluzione dei disturbi del sonno e la risposta agli interventi. L'apnea notturna è ben descritta come causa di disturbi del sonno nei pazienti con disturbi MPS [86, 87]. Un'anamnesi di apnea notturna e russamento dovrebbe essere ricercata in tutti i pazienti con sindrome di Sanfilippo che presentano anche disturbi del sonno [87], e la diagnosi e la gestione dell'apnea notturna dovrebbero essere effettuate sotto la guida di un pneumologo e/o di un otorinolaringoiatra a seconda dell'eziologia. Se il paziente presenta segni e sintomi di apnea ostruttiva del sonno insieme a un'ipertrofia adenoidea e/o tonsillare, si deve procedere senza indugio all'asportazione di adenoidi e/o tonsille. Potrebbe essere necessario ripetere l'intervento in caso di ricrescita del tessuto e di successiva apnea ostruttiva del sonno. La terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP) deve essere presa in considerazione per i pazienti che mostrano la presenza di apnea ostruttiva del sonno che persiste dopo l'adenoidectomia e/o la tonsillectomia. L'implementazione della CPAP richiederà probabilmente ulteriori supporti comportamentali o di altro tipo a lungo termine per contribuire ad aumentare l'accettazione del dispositivo da parte del paziente. Si raccomanda un follow-up continuo dei pazienti che ricevono farmaci per i disturbi respiratori e del sonno, la cui frequenza dipenderà dalla gravità della malattia respiratoria e del disturbo respiratorio del sonno. I pazienti con sindrome di Sanfilippo possono subire un'alterazione del ritmo circadiano [86, 88], che può

essere in parte affrontata con l'integrazione di melatonina [9, 10, 71]. Se si inizia a somministrare melatonina, si raccomanda di iniziare con una dose bassa (0,5-2 mg) e poi di aumentare le dosi in base alla risposta del paziente [10, 89]. La dose tipicamente raccomandata è di 2-10 mg al momento di coricarsi, ma occasionalmente è necessaria una dose maggiore.

## **Gestione delle vie aeree**

### ***Gestione dell'apparato respiratorio***

Le infezioni sinopolmonari del tratto respiratorio sono comuni nei pazienti con sindrome di Sanfilippo [12] e le complicanze respiratorie, come la polmonite, sono state segnalate come la principale causa di morte in questi pazienti [90]. Tuttavia, i disturbi comportamentali nei pazienti con sindrome di Sanfilippo possono mascherare i segni tipici dell'infezione respiratoria, portando alla diagnosi dopo che l'infezione respiratoria è avanzata. Pertanto, i medici dovrebbero prendere in considerazione una diagnosi di polmonite nei pazienti con sindrome di Sanfilippo e ordinare una indagine radiologica diagnostica precoce quando si sospetta un'infezione respiratoria, e un trattamento tempestivo con antibiotici quando la polmonite è confermata.

Nell'ambito dell'assistenza clinica di routine, i pazienti con sindrome di Sanfilippo devono essere sottoposti a regolari valutazioni cliniche ed esami fisici per facilitare la diagnosi precoce di complicazioni respiratorie o di altro tipo. Queste fasi devono includere la valutazione dei segni vitali (ad esempio, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca, altezza e peso) e l'esame respiratorio di routine (compresi naso e orofaringe). L'anamnesi clinica deve includere l'igiene del sonno, la qualità e la durata, i sintomi di respirazione disturbata dal sonno, l'anamnesi di sintomi respiratori (ad esempio tosse cronica), l'anamnesi di polmonite, l'anamnesi di secrezioni orali, l'anamnesi di difficoltà di alimentazione, l'anamnesi di malattia gastroesofagea e l'anamnesi di secrezioni nasali e/o congestione nasale. I risultati anomali possono richiedere la misurazione della saturazione di ossigeno e il monitoraggio non invasivo dell'anidride carbonica, se disponibile. Le secrezioni orali eccessive possono essere gestite con l'aspirazione manuale e/o con farmaci come l'atropina o il glicopirrolato [84, 91, 92]. Le vaccinazioni infantili di routine devono essere somministrate secondo il programma di cura standard, compreso il vaccino antinfluenzale annuale. Il vaccino Pneumovax 23 è raccomandato per i pazienti con sindrome di Sanfilippo, in conformità con le linee guida per i soggetti ad aumentato rischio di malattia pneumococcica [12]. Sebbene il potenziale aumento del rischio di malattia

grave dovuto all'infezione da COVID-19 nei pazienti con sindrome di Sanfilippo sia considerato probabile, l'esperienza in questi pazienti è limitata e la vaccinazione è raccomandata in linea con i protocolli globali accettati.

## ***Anestesia e cure peri-operatorie***

I pazienti con sindrome di Sanfilippo possono richiedere l'anestesia per interventi chirurgici (ad esempio estrazioni dentarie e tonsillectomia) per aiutare a gestire la loro malattia o per effettuare valutazioni come la risonanza magnetica, la puntura lombare o l'ecocardiografia [93, 94]. Nei pazienti con sindrome di Sanfilippo possono verificarsi complicazioni durante l'anestesia e l'intervento chirurgico [94, 95], anche se in genere a un tasso inferiore rispetto ai pazienti con altri disturbi MPS [96]. Un'analisi retrospettiva di 126 casi di anestesia in 37 pazienti con sindrome di Sanfilippo ha rilevato che le complicazioni più comuni legate all'anestesia sono bradicardia o tachicardia (2,4% degli eventi anestesilogici), insufficienza respiratoria (1,6%), ipossiemia (1,6%) e atelettasia (1,6%) [96]. Per mitigare i rischi respiratori nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, gli eventi di sedazione e anestesia dovrebbero essere sempre condotti in ambiente ospedaliero con personale anestesilogico esperto disponibile e pronto a gestire le emergenze complesse delle vie aeree. Nelle situazioni in cui una procedura o una valutazione sarebbe più efficiente e compassionevole se condotta in anestesia, il numero di tali eventi anestesilogici dovrebbe essere ridotto al minimo, combinando le procedure e coordinando gli sforzi con il team multidisciplinare, per quanto possibile. Per i pazienti con problemi comportamentali e cognitivi, si devono prendere in considerazione sistemazioni incentrate sul paziente per garantire la loro sicurezza e il loro benessere prima e dopo l'anestesia [93-95, 97]. Tali sistemazioni possono includere: permettere ai genitori/caregiver di accedere al paziente durante l'induzione dell'anestesia e al momento del risveglio/rientro; fornire un ambiente a basso stimolo con la possibilità di bloccare/chiudere le porte per ridurre il rischio di fuga del paziente; l'uso di tecniche e oggetti di distrazione; prendere in considerazione i problemi di sicurezza relativi all'impulsività, all'iperattività e al rischio di fuga; prevedere personale aggiuntivo per la supervisione, se necessario, per soddisfare le esigenze di ciascun paziente. Prima dell'anestesia, gli infermieri e i medici devono esaminare le direttive avanzate, il dolore di base e le esigenze di conforto del paziente e della sua famiglia. La revisione anestetica preoperatoria e la valutazione delle vie aeree devono essere effettuate prima del giorno della procedura programmata, in modo da avere il tempo di disporre delle attrezzature e del personale necessari per

l'evento di sedazione. A meno che non sia controindicato, il giorno dell'anestesia devono essere somministrati farmaci cronici entro i limiti delle linee guida per il digiuno, in particolare anticonvulsivanti e farmaci neurocomportamentali. Sebbene i problemi delle vie aeree legati all'anestesia siano meno comuni nella sindrome di Sanfilippo rispetto ad altre mucopolisaccaridosi, quando si verificano possono essere gravi. Quando si prepara l'anestesia in un paziente con sindrome di Sanfilippo, gli operatori devono essere preparati a una laringoscopia e ad un'intubazione potenzialmente difficili [93-95, 97]. Se si sospetta un'ostruzione delle vie aeree superiori che potrebbe complicare l'intubazione, si raccomanda un'endoscopia flessibile pre-operatoria (rinofaringolaringoscopia) per ispezionare le vie aeree superiori. La maschera laringea è una buona alternativa all'intubazione tracheale per molti pazienti in cui una via aerea nativa non è praticabile o se la procedura è breve e non invasiva (ad esempio, risonanza magnetica). L'anestesia generale con una via aerea nativa (senza intubazione faringea o laringea) può essere presa in considerazione; tuttavia, può essere necessario l'uso di manovre standard per le vie aeree (ad esempio, sollevamento del mento, rotolamento delle spalle, CPAP e vie aeree orali o nasali) e di ausili (ad esempio, CPAP) [93-95, 97].

### **Manifestazioni somatiche della MPS III**

#### ***Considerazioni otorinolaringoiatriche e audiologiche***

La perdita dell'udito è comune nei pazienti con sindrome di Sanfilippo e può contribuire al ritardo del linguaggio e a problemi comportamentali e di apprendimento [9]. L'ipoacusia può essere conduttiva, neurosensoriale o mista, dovuta a una combinazione di disostosi degli ossicini dell'orecchio medio, anomalie dell'orecchio interno, frequenti otiti medie e alterazioni della funzione neurologica [12]. Per garantire una diagnosi precoce, la visita otorinolaringoiatrica e i test audiologici devono essere condotti immediatamente dopo la diagnosi, con un follow-up almeno ogni 12 mesi e più frequentemente in caso di episodi ricorrenti di otite o di sospette alterazioni dell'udito. In caso di perdita dell'udito o di otite media con versamento, il follow-up può essere più frequente in base al singolo paziente. Se individuata, la gestione precoce e aggressiva dell'ipoacusia e del versamento auricolare deve essere effettuata per ottimizzare lo sviluppo del linguaggio durante le fasi critiche dello sviluppo. La chirurgia otorinolaringoiatrica rimane una procedura terapeutica fondamentale per ridurre la frequenza e la gravità delle infezioni dell'orecchio, anche se gli interventi non sono curativi [86, 98]. Se viene rilevata una perdita uditiva di tipo conduttivo dovuta a un versamento nell'orecchio (di durata

superiore a 2 mesi bilateralmente o a 4 mesi unilateralmente) i grommet (tubi di ventilazione) devono essere inseriti senza indugio per massimizzare l'udito e ridurre i sintomi. La valutazione audiologica deve includere valutazioni della conduzione aerea e ossea. Nei casi in cui sia necessaria una valutazione dell'udito e non sia possibile eseguire test comportamentali, si dovrebbe prendere in considerazione l'esecuzione di test di risposta del tronco encefalico sotto sedazione o anestesia generale. Le decisioni sull'uso di apparecchi acustici devono essere prese in stretta collaborazione con la famiglia e le esigenze uditive del paziente devono essere sempre chiaramente documentate nella sua cartella clinica e nei piani di assistenza, con consigli sulla comunicazione e sui supporti per l'udito, in particolare nel contesto educativo. Gli apparecchi acustici retroauricolari standard dovrebbero essere presi in considerazione per i pazienti con perdita uditiva. Il comportamento problematico non deve essere usato come scusa per rifiutare la prova degli apparecchi acustici, soprattutto in ambito scolastico. Le patologie dell'orecchio possono anche presentarsi con un disturbo dell'equilibrio. I problemi di equilibrio possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita, in particolare sulla mobilità, e possono essere trascurati nei pazienti che non sono in grado di comunicare efficacemente i loro sintomi. Considerare la malattia dell'orecchio come un fattore di insorgenza o di peggioramento dei problemi di equilibrio può portare alla scoperta di un'etiologia potenzialmente curabile. I medici otorinolaringoiatri possono contribuire a una valutazione specialistica di questi problemi.

#### ***Considerazioni oftalmologiche***

Una parte dei pazienti con sindrome di Sanfilippo presenta problemi alla vista, anche se la tempistica e la progressione del danno visivo non sono state finora ben studiate. La retinopatia pigmentosa è considerata una manifestazione oculare di primo piano nei pazienti con la sindrome di Sanfilippo [29], con una gravità che va da caratteristiche elettroretinografiche subcliniche a una patologia clinica da moderata a grave, che porta a problemi come la nyctalopia (cecità notturna) e una diminuzione generale della vista [99-102]. Le cornee dei pazienti con sindrome di Sanfilippo di tipo A e di tipo B appaiono chiare, ma presentano un aumento del diametro medio delle fibrille e della loro spaziatura [101, 103]. Sono stati riportati anche atrofia ottica e rigonfiamento del disco [104]. L'esame oftalmologico di routine è raccomandato ogni 12 mesi e più frequentemente se clinicamente indicato. La valutazione oftalmologica deve includere la valutazione della vista in entrambi gli occhi, la valutazione ortottica, la refrazione,

l'esame del segmento anteriore e posteriore dell'occhio (compreso l'esame della cornea, della retina e del nervo ottico) e la misurazione della pressione intraoculare. I pazienti con problemi comportamentali possono richiedere un esame in anestesia, nel qual caso è necessario soppesare i rischi e i benefici. Dato che i segni clinici della perdita della vista possono essere difficili da rilevare o assenti nei pazienti con difficoltà di comunicazione, è essenziale il contributo di chi si prende cura di loro. Un elettroretinogramma può confermare la diagnosi quando si sospetta una retinopatia a causa di sintomi di cecità notturna o di visione ridotta in condizioni di scarsa illuminazione, di perdita del campo visivo o di riduzione della vista o di segni di alterazione pigmentaria della retina, ma è necessario soppesare i benefici della conoscenza rispetto al rischio dell'anestesia. I pazienti con sindrome di Sanfilippo e disabilità visiva devono avere accesso a servizi e supporti per l'ipovisione a casa, in comunità e nei contesti educativi. Il supporto per la disabilità visiva deve essere incluso nei contesti educativi come parte del loro piano educativo individualizzato.

### ***Cura dei denti***

Le caratteristiche dentali dei pazienti con sindrome di Sanfilippo non sono ben descritte rispetto a quelle di altri disturbi MPS [105], con osservazioni specifiche della malattia limitate all'obliterazione generalizzata delle camere pulpari e dei canali radicolari [106, 107]. Tuttavia, i pazienti con disturbi MPS sono tipicamente considerati ad alto rischio di malattie dentali [105]. Pertanto, si raccomanda una buona igiene orale di base, con spazzolamento due volte al giorno ed evitando di bere regolarmente bevande zuccherate. Visite dentistiche regolari, applicazioni preventive di fluoro e trattamenti odontoiatrici devono essere inclusi nell'approccio multidisciplinare del team. I problemi di salute orale devono essere esclusi in presenza di cambiamenti comportamentali, agitazione, angoscia, cambiamenti nei modelli di sonno, cambiamenti nelle abitudini alimentari o cambiamenti nei comportamenti sensoriali orali. Nei pazienti che hanno difficoltà a eliminare il cibo dalla cavità orale o che assumono quotidianamente farmaci liquidi zuccherati, è necessario offrire acqua o pulire i denti dopo i pasti e gli spuntini. Poiché lavarsi i denti può essere impegnativo per i pazienti che hanno un'avversione sensoriale o non capiscono questo compito, possono essere utili supporti come spazzolini a tre lati, blocchi del morso e tecniche di distrazione. I sigillanti dentali sono raccomandati per prevenire e/o arrestare la carie nei molari primari e/o permanenti e devono essere monitorati per verificarne l'integrità a ogni visita odontoiatrica e ripristinati

come indicato. Se per le procedure odontoiatriche è necessaria la sedazione, le cure odontoiatriche devono essere effettuate in una struttura terziaria con personale esperto in anestesia.

### ***Gestione nutrizionale e gastrointestinale***

I disturbi gastrointestinali sono comuni nei pazienti con sindrome di Sanfilippo e comprendono in genere feci molli croniche o ricorrenti non infettive e/o costipazione [12]. I problemi di feci possono essere fonte di disagio e angoscia per i pazienti, che possono manifestarsi attraverso un aumento dei disturbi comportamentali, un aumento dei disturbi del sonno o altre espressioni alternative del dolore. Per attenuare il disagio e l'angoscia, i regimi terapeutici di mantenimento devono mirare a un'eliminazione delle feci coerente e adeguata per mantenere il comfort e la salute del paziente. La diarrea è tipicamente episodica nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, ma può essere persistente in alcuni individui e può essere esacerbata da frequenti trattamenti antibiotici o infezioni ricorrenti. La gestione della diarrea prevede l'uso di farmaci quando necessario (ad esempio oppioidi sintetici per ridurre la motilità intestinale). Il piano di cura deve indicare, in particolare a tutti i fornitori di assistenza nei contesti educativi e terapeutici, che la diarrea non infettiva legata alla sindrome di Sanfilippo non deve essere motivo di esclusione dalle attività educative e terapeutiche. Nella sindrome di Sanfilippo non è stato studiato alcun piano alimentare specifico che possa guidare le raccomandazioni dietetiche, al di fuori dei consigli generali per una dieta sana. Si raccomanda il monitoraggio e il ripristino delle carenze di micronutrienti per sostenere le funzioni metaboliche. I pazienti devono anche essere monitorati per il reflusso gastroesofageo, che può contribuire ad aumentare il disagio comportamentale o i disturbi del sonno. Se presente, si deve prendere in considerazione una sperimentazione di farmaci antireflusso, una modifica della dieta o una combinazione di questi. La valutazione delle capacità di mangiare, bere e deglutire dovrebbe essere effettuata da un logopedista al momento della diagnosi e poi monitorata almeno annualmente, se clinicamente indicato. I medici del comitato direttivo raccomandano inoltre ai fornitori di cure primarie di raccogliere l'anamnesi relativa a qualsiasi problema di sicurezza nel mangiare, bere e deglutire, in occasione delle visite programmate, e di indirizzarli ulteriormente se necessario. Le valutazioni cliniche forniscono le migliori informazioni se condotte durante i pasti e in una varietà di ambienti (ad esempio casa e scuola) per osservare eventuali sfide comportamentali e cognitive che accompagnano i pasti. Si raccomanda di rivolgersi a un dietologo per i pazienti che



hanno una dieta sostanzialmente autolimitata, che presentano perdita di peso o scarsa crescita, che hanno esigenze sensoriali che limitano un'alimentazione adeguata o che presentano un declino delle capacità oromotorie che impedisce il normale apporto calorico in un arco di tempo ragionevole. Tale segnalazione deve essere fatta insieme alla consultazione di uno specialista in logopedia e alimentazione. Le modifiche alla dieta e ai liquidi devono essere apportate utilizzando il quadro di riferimento dell'International Dysphagia Diet Standardization Initiative ([https://iddsi.org/ frame work/](https://iddsi.org/frame%20work/)) in consultazione con un logopedista esperto. Nei casi di nutrizione inadeguata attraverso l'alimentazione orale o in presenza di un rischio significativo di aspirazione o di una storia di polmonite da aspirazione, il posizionamento di un tubo di alimentazione enterale deve essere preso in considerazione insieme alla famiglia del paziente. In presenza di sintomi di disfunzione faringea (ad esempio tosse, voce umida o infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie), il paziente deve essere sottoposto a uno studio videofluoroscopico della deglutizione in consultazione con un logopedista. Altre manifestazioni gastrointestinali della sindrome di Sanfilippo includono elevazioni degli enzimi epatici (alanina aminotransferasi  $\leq 3,5$  volte il limite superiore della norma [ULN]; aspartato aminotransferasi  $\leq 1,5 \times$  ULN) ed epatomegalia, che in genere non richiedono interventi. Le ernie dell'ombelico e dell'area inguinale devono essere monitorate all'esame di routine e possono richiedere un intervento se diventano problematiche.

### **Manifestazioni cardiache**

In rari casi, le manifestazioni cardiache possono richiedere un intervento nei pazienti con sindrome di Sanfilippo. L'accumulo di GAG può portare a cardiomiopatia, malattia valvolare di basso grado e/o valvole displasiche, aritmia dovuta all'accumulo di eparan solfato nel sistema di conduzione e altre complicazioni che possono essere problematiche nei pazienti che sopravvivono all'età adulta [108, 109]. Ad esempio, almeno due casi di studio descrivono adulti con sindrome di Sanfilippo di tipo A e C che presentano un blocco atrioventricolare sintomatico che ha richiesto l'impianto di un pacemaker [110, 111]. In uno studio su 30 pazienti con sindrome di Sanfilippo (n = 16 di età inferiore a 18 anni) nessuno dei soggetti presentava segni o sintomi significativi di malattia cardiaca, ma la disfunzione sistolica e diastolica subclinica e le anomalie valvolari erano prevalenti e circa il 16% presentava un blocco atrioventricolare di primo grado all'elettrocardiografia (ECG) [108]. Tutti i soggetti con sindrome di Sanfilippo dovrebbero essere sottoposti a una valutazione cardiaca di base al momento della diagnosi, che

includa un esame fisico, segni vitali (ad esempio la pressione sanguigna), ecocardiogramma ed ECG. Successivamente, si raccomanda un ecocardiogramma ogni 24 mesi se non si notano anomalie all'ecocardiogramma iniziale. Se si notano anomalie nell'ecocardiogramma iniziale o in quelli successivi, la frequenza deve aumentare a 12 mesi. Un ECG a 12 derivazioni e una striscia ritmica sono raccomandati ogni 12 mesi nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, e quando necessario a causa della difficoltà di valutare i sintomi in questi pazienti. Se un ECG è anormale, è necessario posizionare un monitor Holter per almeno 24-48 ore per una valutazione più approfondita.

### **Gestione delle complicanze ortopediche**

Le complicanze ortopediche sono una fonte di disagio e angoscia nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, spesso con alterazioni delle anche e della colonna vertebrale [112]. L'osteonecrosi della testa del femore e la displasia dell'anca possono essere fonte di disagio particolarmente grave e l'intervento deve essere considerato caso per caso. Le complicazioni che richiedono un intervento chirurgico includono la scoliosi progressiva [112]. La bassa massa ossea e l'insufficienza/carenza di vitamina D sono prevalenti e i pazienti con ridotta mobilità o con una storia di assunzione di farmaci antiepilettici sono a rischio di osteoporosi e fratture [113]. I pazienti con sindrome di Sanfilippo dovrebbero essere sottoposti a un esame ortopedico approfondito al momento della diagnosi. Le dichiarazioni di consenso raccomandano inoltre una valutazione radiografica delle anche e della colonna vertebrale alla diagnosi e ogni 1-2 anni a partire dai 7 anni di età, o prima se clinicamente indicato. Tuttavia, dopo un'attenta revisione, il comitato direttivo di esperti clinici raccomanda un ulteriore perfezionamento di queste linee guida in base all'accessibilità degli specialisti e ai rischi procedurali. Si ritiene che per i pazienti senza sintomi muscoloscheletrici evidenti, la valutazione ortopedica iniziale possa essere eseguita dal medico di base attraverso un esame muscoloscheletrico approfondito e una radiografia di base delle anche e della colonna vertebrale. Considerando i rischi di esposizione cumulativa alle radiazioni dovuta al monitoraggio ripetuto tramite radiografie, il comitato direttivo suggerisce di eseguire la radiografia al momento della diagnosi e di ripeterla solo se indicato clinicamente. A meno che non vi sia un sospetto clinico, il monitoraggio dell'instabilità del rachide cervicale non è raccomandato. Oltre all'esame muscolo-scheletrico di routine, le visite annuali dovrebbero monitorare anche il dito a scatto, la deformità del ginocchio valgo, la curvatura spinale anomala, l'antiversione del femore e la torsione tibiale che non sembrano migliorare o peggiorano con l'età,

con l'invio dei referti ad uno specialista ortopedico se clinicamente indicato. Poiché il dolore può essere difficile da valutare e localizzare nei pazienti con deterioramento cognitivo e disturbi comportamentali, gli studi radiografici delle anche dovrebbero essere presi in considerazione nella valutazione di segni di disagio o dolore altrimenti inspiegabili.

### **Facilitare le attività quotidiane e mantenere la qualità della vita** *Gestione del dolore e del disagio*

Sebbene le manifestazioni neurologiche della sindrome di Sanfilippo possano essere l'obiettivo principale della cura del paziente, le manifestazioni fisiche come il dolore e il disagio dovuti a problemi muscoloscheletrici o gastrointestinali possono esacerbare ulteriormente le sfide neurocognitive e comportamentali sperimentate dai soggetti affetti da questa condizione [9]. Pertanto, dopo un'adeguata valutazione delle complicanze mediche trattabili, la gestione del dolore dovrebbe essere una parte fondamentale della cura dei pazienti con sindrome di Sanfilippo, con l'obiettivo di migliorare la loro qualità di vita e mantenere la mobilità. In particolare, i pazienti con deterioramento cognitivo possono esprimere dolore o disagio attraverso una serie di comportamenti non classici e individuali [114]. La soglia per l'indagine delle fonti di dolore dovrebbe essere bassa nei pazienti che presentano un'escalation di comportamenti anomali o un peggioramento acuto dei disturbi del sonno, o segni di agitazione significativamente aumentati. L'indagine sulle fonti di dolore o disagio può includere la considerazione delle cefalee (con l'esame delle alterazioni della pressione intracranica o dei sintomi di idrocefalo a pressione normale), dei disturbi addominali (ad esempio reflusso acido, ulcere, dolore da gas intestinali e costipazione), delle malattie articolari (ad esempio artralgia, artrite e osteonecrosi della testa del femore), dei problemi otorinolaringoiatrici (ad esempio otite e sinusite) e del dolore correlato all'odontoiatria (Tabella 4). In caso di dolore, angoscia o agitazione persistenti per i quali la valutazione ambulatoriale non ha dato risultati, si raccomanda il ricovero in ospedale per un'accurata visita medica. Questo workup dovrebbe includere radiografie dell'anca e della colonna vertebrale; esame dentale per rilevare segni di carie; imaging addominale per indagare su una potenziale costipazione o altra ostruzione; esame oculistico per rilevare segni di elevata pressione intracranica o intraoculare; emocromo completo con differenziale per verificare la presenza di infezioni o anemia; misurazione degli elettroliti; e se le altre indagini non sono conclusive, si suggerisce l'imaging cerebrale (risonanza magnetica o tomografia computerizzata) per

verificare la presenza di ventricolomegalia, atrofia o emorragia intracranica [115]. È noto che l'idrocefalo comunicante (dovuto a un difetto di riassorbimento del liquido cerebrospinale) è meno comune nei pazienti con sindrome di Sanfilippo rispetto ad altri disturbi MPS e può essere difficile da distinguere dall'atrofia cerebrale nelle scansioni MRI [116]. Tuttavia, dato che i pazienti con accumulo di GAG nelle MPS I e MPS II presentano anche un riassorbimento anomalo del liquido cerebrospinale [117, 118], è ragionevole considerarlo come una potenziale causa di dolore e angoscia nei pazienti e dovrebbe essere indagato. Nella valutazione dell'aumento della pressione intracranica, l'evidenza di papilledema può indicare una pressione elevata, ma non è un indicatore affidabile di pressione intracranica cronicamente elevata; pertanto, un fundus normale non esclude la presenza di sintomi correlati alla pressione intracranica.

Nelle visite di controllo periodiche dei pazienti con sindrome di Sanfilippo devono essere incluse valutazioni del dolore standardizzate e adeguate al livello cognitivo del paziente e/o valutazioni delegate da parte del caregiver. Per i pazienti che hanno una capacità limitata di comunicare, si raccomanda la lista di controllo del dolore dei bambini non comunicanti [119].

### ***Interventi di educazione speciale, terapia fisica, occupazionale, logopedica e complementare.***

I pazienti con la sindrome di Sanfilippo hanno esigenze e traiettorie di sviluppo uniche che richiedono un'attenta e consapevole considerazione durante tutto il periodo di cura. I cambiamenti nella neurocognizione, nella parola, nel linguaggio e nelle abilità motorie possono essere sottili e non evidenti da un giorno all'altro o addirittura da un mese all'altro. Senza un monitoraggio attento e costante di questi risultati da parte di persone adeguatamente formate, è impossibile determinare quali interventi stiano apportando benefici al paziente e se sia necessario adattare approcci alternativi. A questo proposito, si raccomanda l'uso coerente di strumenti di misurazione consolidati per monitorare le abilità motorie nel tempo (ad esempio, la Peabody Developmental Motor Scales II, il dominio motorio Bayley-III e il test di abilità motoria Bruininks-Oseretsky, seconda edizione) [74], con la selezione delle misure più appropriate per il paziente [120]. Mentre per molti bambini che non hanno disturbi neurodegenerativi, gli obiettivi per ricevere interventi di supporto sono fissati sulla base di un miglioramento previsto delle abilità rilevanti, il decorso naturale della sindrome di Sanfilippo significa che i bambini, oltre un certo punto del loro processo patologico, perderanno o non acquisiranno mai tali abilità. Pertanto, gli interventi di sostegno dovrebbero cercare di mantenere i

livelli di abilità esistenti piuttosto che richiedere un miglioramento delle capacità del paziente per poter accedere a tali servizi. Allo stesso modo, gli obiettivi terapeutici delle terapie riabilitative, come la fisioterapia o la logopedia, dovrebbero concentrarsi sul prolungamento delle abilità il più a lungo possibile e sul miglioramento della qualità della vita e dell'accesso funzionale agli ambienti educativi e sociali. Il deterioramento cognitivo e la natura progressiva della sindrome di Sanfilippo non devono precludere l'accesso del paziente affetto a servizi di assistenza visiva, uditiva, comportamentale o di altro tipo; al paziente deve essere raccomandato l'accesso a questi servizi anche dopo un declino delle competenze e delle abilità pertinenti. L'offerta di un ambiente educativo appropriato, di alta qualità e arricchito, con regolari opportunità di coinvolgimento dei pari, contribuisce a garantire i massimi guadagni nello sviluppo e il mantenimento delle abilità [9, 12, 67, 71]. Routine coerenti e orari strutturati possono avere un'influenza positiva sul comportamento e sulla qualità di vita dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. Per quanto possibile, questi pazienti meritano stimoli e inclusione, anche quando sono iniziati i processi di deterioramento. Fornire un assistente individuale in ambito scolastico è utile e spesso necessario per mantenere la sicurezza del paziente e degli altri in classe, oltre che per massimizzare l'attenzione del bambino, rinforzare adeguatamente i suoi tentativi di comunicare e sostenerlo durante le attività didattiche. La regressione del linguaggio può contribuire all'angoscia e alla frustrazione del paziente e della sua famiglia; le disfluenze e l'aprassia del linguaggio sono segni precoci di regressione nei pazienti con la sindrome di Sanfilippo [11]. Una serie di metodi di comunicazione aumentativa e alternativa (AAC) può essere utilizzata per aumentare, integrare o sostituire il linguaggio per i pazienti con esigenze comunicative complesse [121]. Tali metodi vanno dagli strumenti di base (ad esempio, lavagne illustrate e pulsanti per l'emissione di una sola voce) ai dispositivi intelligenti e ai dispositivi AAC dedicati che integrano hardware e software per supportare le esigenze di comunicazione del paziente. I potenziali benefici di questi approcci devono essere considerati paziente per paziente, tenendo presente che i pazienti con la sindrome di Sanfilippo possono richiedere una terapia più lunga e intensiva per raggiungere il successo con questi metodi. I suddetti approcci dovrebbero essere applicati ai pazienti con sindrome di Sanfilippo il più precocemente possibile (cioè durante la massima capacità cognitiva e anche prima della perdita del linguaggio verbale). I metodi di AAC dovrebbero essere avviati da un professionista esperto su base sperimentale per determinare l'idoneità e la fattibilità, e poi generalizzati per l'uso in casa e nei contesti educativi il più rapidamente possibile. Il tipo di AAC può essere modificato nel tempo in base alle esigenze, alle capacità e al livello di impegno del paziente. Le terapie

comportamentali sono utili per aumentare l'accettazione e rafforzare positivamente l'uso di questi strumenti di comunicazione. Una terapia fisica regolare può ridurre il disagio fisico e sostenere alcuni aspetti della mobilità nei pazienti con sindrome di Sanfilippo, con effetti benefici sulla disattenzione o su altri comportamenti che possono essere determinati dal dolore o dalla frustrazione, nonché sulla salute delle ossa, sulla motilità gastrointestinale, sulla prevenzione delle piaghe da decubito e sulla possibilità di mantenere l'accesso al proprio ambiente. Pertanto, riteniamo che la terapia fisica debba essere presa in considerazione il più precocemente possibile ed essere eseguita regolarmente prima, durante e dopo il declino delle capacità motorie grossolane per mantenere la mobilità e la funzione e ridurre lo sviluppo di contratture. Il range di movimento degli arti superiori e inferiori deve essere valutato al momento della diagnosi, alla prima visita presso un nuovo centro di fisioterapia e almeno ogni 6 mesi. I tutori ortopedici possono aiutare l'equilibrio, il posizionamento del piede e della caviglia e migliorare e mantenere la funzione di deambulazione e la mobilità più a lungo. Per facilitare le attività quotidiane dei pazienti con sindrome di Sanfilippo, è necessario discutere le necessità di attrezzature di supporto e prescrivere le prescrizioni appropriate e le indicazioni necessarie ogni 6 mesi. Un approccio lungimirante e proattivo è giustificato per garantire che le attrezzature adattive richieste possano essere ottenute quando necessario, tra cui una sedia a rotelle o un passeggino medico, un seggiolino da bagno, una sedia per attività, letti di sicurezza, sollevatori o seggiolini auto specializzati. Allo stesso modo, possono essere necessari adattamenti all'ambiente domestico o scolastico, a causa della mancanza di senso della sicurezza e del declino cognitivo dei pazienti con capacità motorie conservate.

### **Crescita**

Sebbene alla nascita i pazienti con sindrome di Sanfilippo abbiano generalmente peso e altezza normali per la loro età gestazionale, gli adulti con sindrome di Sanfilippo sono generalmente di bassa statura [122, 123]. In uno studio condotto in Germania su 182 pazienti con sindrome di Sanfilippo, è stata osservata una crescita accelerata nel primo anno di vita, seguita da una crescita decelerata a partire dai 4,5-5 anni di età. Una volta raggiunta l'età adulta, questi pazienti erano più bassi di quanto previsto in base all'altezza dei rispettivi genitori [123]. Analogamente, i grafici di crescita dei pazienti con sindrome di Sanfilippo nei Paesi Bassi hanno mostrato una crescita significativamente rallentata a partire dai 6 anni di età [122]. I grafici di crescita specifici per le malattie sono strumenti importanti

per monitorare la crescita e riconoscere le deviazioni dalla norma e aiutano i medici a consigliare i genitori sulle aspettative di crescita. Pertanto, la crescita dovrebbe essere monitorata e tracciata su curve di crescita specifiche per la sindrome di Sanfilippo [123].

### **Pubertà**

L'inizio della pubertà può essere anticipato nei pazienti con sindrome di Sanfilippo [124, 125]. Se sono presenti segni di pubertà precoce, è opportuno rivolgersi a un endocrinologo pediatrico. L'uso di agonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine non è controindicato per i pazienti con sindrome di Sanfilippo e deve essere preso in considerazione in consultazione con il paziente e la sua famiglia.

### **Sostegno alla famiglia**

Confrontarsi con una diagnosi di sindrome di Sanfilippo - una condizione di cui molte persone potrebbero non aver mai sentito parlare - può essere incredibilmente impegnativo per i familiari. I caregiver dovrebbero ricevere una consulenza sulla storia naturale della progressione della malattia in assenza di un trattamento modificante la malattia, sia al momento della diagnosi che durante il decorso della malattia. Capire quali sono i sintomi attesi della malattia può aiutare a "normalizzare" i comportamenti difficili del paziente, il sonno e altre preoccupazioni in altri momenti di forte stress o di cambiamento dei sintomi [53, 126, 127]. Tuttavia, questo non dovrebbe sostituire la necessità di valutare i modificatori dei sintomi che possono migliorare la qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Dato che i membri della famiglia che vivono o si prendono cura di un individuo con la sindrome di Sanfilippo molto probabilmente sperimenteranno uno stress psicologico significativo e sfide sociali, è giustificata una valutazione intermittente proattiva dell'ansia, della depressione e dello stress traumatico cronico dei caregiver, con un'appropriata segnalazione [126]. I gruppi di difesa dei pazienti forniscono un forum per il supporto tra pari e possono facilitare la fornitura di servizi e sovvenzioni finanziarie disponibili dal governo e da altre risorse comunitarie. È necessario coinvolgere le équipes di cure palliative, monitorando regolarmente le esigenze di servizio della famiglia e del paziente, che variano in intensità e tipologia a seconda dell'età e del grado di progressione della malattia.

### **Discussione**

Sebbene non esistano terapie approvate per i pazienti affetti dalla sindrome di Sanfilippo, sono in fase di sviluppo terapie specifiche per la malattia e sono stati tentati o sono in corso numerosi studi clinici (ad esempio, terapia enzimatica sostitutiva per via endovenosa e intratecale, terapia di riduzione del substrato, terapia genica lentivirale basata su cellule staminali autologhe e terapia genica con vettori virali adeno-associati). A fronte delle promesse fornite da queste nuove terapie, questa revisione mira a riunire le migliori indicazioni disponibili su come riconoscere, diagnosticare e curare i pazienti affetti da questa malattia devastante, progressiva e limitante per la vita, sulla base dell'ampio consenso di un gruppo multidisciplinare di clinici esperti provenienti da nove Paesi. A nostra conoscenza, questo è il primo esempio di linea guida per la gestione dei pazienti con sindrome di Sanfilippo. Il suo sviluppo è stato guidato da un comitato direttivo composto da esperti della sindrome di Sanfilippo di fama internazionale. Le raccomandazioni qui descritte riflettono l'attuale comprensione ed esperienza di cura dei pazienti con questa patologia. Sebbene le linee guida sostengano la coerenza dell'assistenza, il giudizio clinico deve essere utilizzato per determinare se una deviazione dal programma descritto sia appropriata in base alla storia clinica del paziente, all'entità delle manifestazioni d'organo, alla variabilità del fenotipo della malattia e in collaborazione con la famiglia per quanto riguarda il potenziale onere delle valutazioni. Si riconosce che un potenziale limite di queste linee guida è rappresentato dal fatto che esse non comprendono appieno le variazioni locali delle terminologie e i diversi sistemi culturali di cura, in quanto è stato necessario apportare alcune modifiche alle indicazioni delle linee guida per garantirne l'applicabilità nel panorama sanitario globale. Inoltre, dato l'elevato numero di affermazioni necessarie per catturare le evidenze pubblicate disponibili e l'esperienza della pratica clinica corrente, non è stato possibile coprire tutte le questioni e le teorie associate alla gestione della sindrome di Sanfilippo nell'ambito di questa revisione, anche se un elenco completo delle raccomandazioni che hanno raggiunto il consenso è riportato nel file aggiuntivo 1: Tabella S2. Alcune delle affermazioni proposte per essere prese in considerazione non hanno raggiunto il consenso a causa di variazioni nella pratica locale o della mancanza di prove di supporto. Ad esempio, non è stato raggiunto il consenso sull'opportunità di un monitoraggio di routine della densità ossea mediante una scansione di assorbimento a raggi X a doppia energia per valutare il rischio di frattura nei pazienti con immobilità funzionale prolungata. Allo stesso modo, il monitoraggio di routine delle malattie retiniche mediante elettroretinogramma e/o coerenza ottica nei pazienti che non presentano disturbi visivi evidenti rimane oggetto di

dibattito. Tuttavia, non riteniamo che le indicazioni fornite in questo documento siano sostanzialmente influenzate dall'omissione di queste affermazioni. Come accade nella maggior parte delle malattie rare, alcune caratteristiche della malattia non sono ben rappresentate in letteratura come altre. In queste aree, c'è un rischio maggiore di distorsioni dovute all'opinione di esperti basata sull'esperienza clinica individuale dei medici. Abbiamo cercato di mitigare l'impatto di questo potenziale pregiudizio includendo un gran numero di medici con un'esperienza significativa nella sindrome di Sanfilippo in un'ampia gamma di specialità e località geografiche, in modo che la loro esperienza collettiva offrisse una prospettiva più completa. Il fardello della famiglia e del paziente è una considerazione importante nel processo decisionale medico. L'entità del carico vissuto o previsto da ciascun paziente e nucleo familiare è unica. Inoltre, i benefici delle procedure di monitoraggio possono non essere immediatamente evidenti, ma possono essere apprezzati in un momento successivo, quando i sintomi della malattia si evolvono e l'équipe dispone di una base di riferimento con cui confrontarsi, consentendo decisioni cliniche più informate. In questa serie di linee guida, ci proponiamo di rispettare l'autonomia dei pazienti e delle famiglie riunendo in un unico documento le raccomandazioni di consenso per un'assistenza proattiva, consentendo loro di prendere decisioni informate e individuali in merito al calcolo dei benefici e dei rischi e degli oneri in consultazione con il proprio team di cura. Man mano che l'esperienza clinica nella gestione dei pazienti con la sindrome di Sanfilippo continua a crescere, insieme alla nostra comprensione delle vie patologiche sottostanti, le strategie descritte in questa revisione richiederanno probabilmente aggiornamenti per riflettere la chiusura delle lacune di conoscenza rimanenti. Lo studio continuo dei pazienti con sindrome di Sanfilippo attraverso studi osservazionali, registri clinici e studi preclinici è essenziale per garantire che i progressi continuino ad essere compiuti. In definitiva, la disponibilità delle prime terapie specifiche per la sindrome di Sanfilippo comporterà un'importante trasformazione del panorama clinico e delle prospettive per i pazienti e le famiglie affette da questa patologia. Le linee guida qui contenute dovrebbero pertanto essere riviste e aggiornate regolarmente da un gruppo di esperti adeguatamente qualificati.

## Conclusioni

La sindrome di Sanfilippo è una malattia neurodegenerativa complessa che, fino ad ora, non aveva una linea guida standard globale pubblicata per l'assistenza clinica. Questo documento, creato grazie alla

collaborazione tra la Cure Sanfilippo Foundation (USA) e la Sanfilippo Children's Foundation (Australia), raccoglie 178 dichiarazioni di linee guida in un documento facilmente digeribile che fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza e guidate da esperti. Questa revisione ha lo scopo di aiutare a fornire un'assistenza coerente ai pazienti e alle famiglie affette dalla sindrome di Sanfilippo, oltre a facilitare gli interventi per migliorare la loro qualità di vita.

## TRADUZIONE A CURA DEI SANFILIPPO FIGHTERS ODV IN ACCORDO CON SANFILIPPO CHILDREN'S FOUNDATION E CURE SANFILIPPO FOUNDATION

### References

1. Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, Llarena 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 mucopolysaccharidosis 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, Grootenhuys 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*<sup>®</sup>. 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, Neijs 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.
  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, Hoogveen AT, Winchester B, Tsvetkova IV, et al. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Sanfilippo disease type A (MPS IIIA). *J Inherit 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 – neuro- logical signs and symptoms. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:1–7.
64. Shapiro EG, Nestrail 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, Nestrail 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 neuro- cognitive 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.
82. Barone R, Pellico A, Pittala A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):121.
83. 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.
84. 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.
85. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital. J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):127.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Lavery C, Hendriksz CJ, Jones SA. Mortality in patients with Sanfilippo syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):168.
90. 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.
91. Moores C, Rogers JG, McKenzie IM, Brown TC. Anaesthesia for children with mucopolysaccharidoses. *Anaesth Intensive Care.* 1996;24(4):459–63.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
  97. 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.
  98. Caruso RC, Kaiser-Kupfer MI, Muenzer J, Ludwig IH, Zasloff MA, Mercer PA. Electroretinographic findings in the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1986;93(12):1612–6.
  99. Del Monte MA, Maumenee IH, Green WR, Kenyon KR. Histopathology of Sanfilippo's syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(8):1255–62.
  100. François J. Ocular manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ophthalmologica*. 1974;169(5):345–61.
  101. 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.
  102. 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.
  103. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1445–9.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  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 Inher Metab Dis*. 2019;42(2):276–85.
  109. Wilhelm CM, Truxal KV, McBride KL, Kovalchin JP, Flanagan 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.