

Syndromen 4

Het Sanfilippo-syndroom

Samenvatting. Het Sanfilippo-syndroom behoort tot de mucopolysaccharidosen. Bij dit syndroom treedt een stapeling van heparaansulfaat in de lysosomen op ten gevolge van een enzymatische stoornis in de afbraak van de mucopolysacchariden. Het gevolg is een functiestoornis van de weefsels waarin deze stapeling optreedt. Het Sanfilippo-syndroom wordt gekenmerkt door een combinatie van een verminderde verstandelijke ontwikkeling vanaf het derde levensjaar, een hepatosplenomegalie en een kenmerkend uiterlijk. Deze kenmerken en de implicaties voor de tandheelkundige behandeling worden besproken.

VISSER A, VISSINK A. Syndromen 4. Het Sanfilippo-syndroom. Ned Tijdschr Tandheelkd 1998; 105: 324-325.

A. Visser
A. Vissink

Uit de afdeling Mondziekten,
Kaakchirurgie en Bijzondere
Tandheelkunde van het Academisch
Ziekenhuis Groningen.

Trefwoorden: Syndromen – Craniofaciaal
– Sanfilippo-syndroom

Datum van acceptatie: 1 juli 1998.

Adres: Mw. drs. A. Visser,
AZ Groningen,
postbus 30.001,
9700 RB Groningen.

1 Inleiding

Het Sanfilippo-syndroom behoort tot de zogenaamde mucopolysaccharidosen (MPS). Mucopolysaccharidosen zijn stapelingsziekten waarbij een stapeling van mucopolysacchariden (glycosaminoglycanen) in de lysosomen optreedt. Deze stapeling is een gevolg van een deficiëntie van één of meer enzymen die nodig zijn voor de afbraak van de mucopolysacchariden. In geval van het Sanfilippo-syndroom betreft het een stapeling van heparaansulfaat (Neufeld, 1989). Deze stapeling treedt in verschillende weefsels op en leidt geleidelijk tot een verstoring van de functie van deze weefsels (Neufeld, 1989; Nussbaum, 1990).

Het Sanfilippo-syndroom wordt veroorzaakt door een enzymdeficiëntie van heparaansulfamidase (type A), N-acetylglucosaminidase (type B), acetyl-CoA-glucosaminide-acetyltransferase (type C) of N-acetylglucosamine-6-sulfatase (type D). Deze enzymen zijn betrokken bij de normale afbraak van heparaansulfaat. In de urine kan een verhoogde uitscheiding van heparaansulfaat worden aangetoond, de uitscheiding hiervan kan echter in de loop van de dag sterk wisselen (Beck, 1991). Alhoewel de genoemde vier typen in biochemisch opzicht van elkaar verschillen, zijn deze vier vormen klinisch moeilijk tot niet van elkaar te onderscheiden (vergelijkbaar fenotype). Bij alle vier typen is het voornaamste klinische kenmerk een progressieve psychische achteruitgang welke vermoedelijk is gerelateerd aan de stapeling van heparaansulfaat in neuronen. Aanvankelijk is de ontwikkeling van de patiënt ogenschijnlijk normaal, in een later stadium vindt er progressieve afbouw van de hersenfuncties plaats resulterend in dementie (Webman *et al*, 1977; Beck, 1991). De incidentie van het Sanfilippo-syndroom wordt geschat op 1:25000 (Schrojenstein-de Valk *et al*, 1987; Gungor *et al*, 1995). Het Sanfilippo-syndroom erft autosomaal recessief over (Steward en Prescott, 1976; Nussbaum, 1990; Beck 1991).

2 Craniofaciale kenmerken

Patiënten met het Sanfilippo-syndroom worden gekenmerkt door een grof aspect van het gelaat, een korte nek, een diep liggende neusrug, dikke lippen, dik en stug haar, borstelige wenkbrauwen en dikke wimpers (Goodman en Gorlin, 1970; Gorlin *et al*, 1990) (afb. 1a). Vaak is er sprake van mondademhaling (Nussbaum, 1990). De intraorale afwijkingen zijn niet kenmerkend, maar kleine gebitselementen, een vertraagde gebitsontwikkeling, crowding en bruxisme worden wel vermeld (Stewart en Prescott, 1976) (afb. 1b). Röntgenologisch

wordt een verdikking van de randen van de orbita en het schedeldak, en een sclerotisch aspect van het mastoïd gerapporteerd (Nussbaum, 1990; Rampini, 1968). Ook wordt gemeld dat de pulpa van de gebitselementen geoblitereerd kan zijn (Webman *et al*, 1977; Nussbaum, 1990). Of dit laatste als een kenmerkend symptoom voor het Sanfilippo-syndroom moet worden beschouwd, is nog onduidelijk. De twee patiënten die wij recent met dit syndroom hebben gezien, toonden eveneens een obliteratie van de pulpakamers van melkelementen (afb. 1c en 1d).

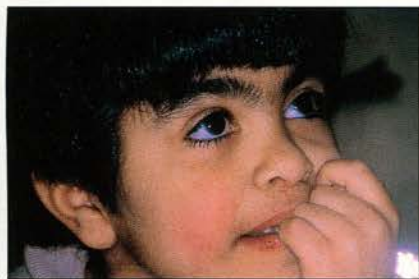
3 Andere symptomen

Tot het tweede levensjaar verloopt de ontwikkeling van een kind met het Sanfilippo-syndroom ogenschijnlijk normaal. Tussen het tweede en het vijfde levensjaar vertraagt de ontwikkeling en treedt er tevens verlies op van reeds aangeleerde vaardigheden (Rampini, 1969). De kinderen worden rusteloos, zijn gemakkelijk geïrriteerd en soms zelfs agressief. Daarnaast lijden ze aan slaapproblemen. Meestal overlijden Sanfilippo-patiënten voor hun dertigste levensjaar.

Naast de genoemde maxillofaciale en psychosociale kenmerken lijden Sanfilippo-patiënten aan een sterke lichaamsbehandling (hirsutisme), stijfheid van de gewrichten, klauwhanden, het vroeg of laat optreden van een lies- of navelbreuk, en hepatosplenomegalie (Nussbaum, 1990). Ook aanvallen van darmkrampen en bij vrouwen amenorrhoea of hypermenorrhoea worden gerapporteerd. Röntgenologisch is er sprake van eivormige wervels en een geringe hypoplasie van de boven de heupkop gelegen delen van de darmbeenderen (os ilium) (Nussbaum, 1990; Rampini, 1969).

4 Differentiële diagnose

Bij kinderen met een combinatie van een verminderende verstandelijke ontwikkeling, hepatosplenomegalie en de hierboven beschreven uiterlijke faciale kenmerken moet men in eerste instantie denken aan het Sanfilippo-syndroom. Differentieel diagnostisch komen verder de overige mucopolysaccharidosen in aanmerking, in het bijzonder het Hurler- en Hunter-syndroom (Rampini, 1968). Verder wordt in de literatuur melding gemaakt van het feit dat type B van het Sanfilippo-syndroom zeer mild kan verlopen. Er zijn volwassen patiënten lijdende aan dit type B beschreven zonder uiterlijke kenmerken. Deze patiënten toonden alleen een beginnende dementie (Beck, 1991).



1a Afb. 1. Een 7 jaar en 9 maanden oude patiënte lijdende aan het Sanfilippo B-syndroom; a. Het aangezicht van deze patiënte wordt gekenmerkt door dik en stug haar, borstelige wimpers en wenkbrauwen en een diep gelegen neusrug; b. Ze is laat met wisselen. Element 51 is non-vitaal als een gevolg van een trauma op jonge leeftijd; c. Een occlusale opname van het bovenfront wordt gekenmerkt door een obliteratie van de pulpakamers van alle melkelementen met uitzondering van de non-vitale 51; d. Een tandfilm van 84,85 en 46 toont obliteratie van de pulpakamers van de melkmolaren.



5 Behandeling

Tot op heden is nog geen therapie bekend om de enzymdeficiëntie te corrigeren c.q. de ontwikkeling van het syndroom te voorkomen. In het verleden zijn hiertoe beenmergtransplantaties uitgevoerd, maar deze behandeling sorteerde onvoldoende effect (Beck, 1991). Voorlopig resteert slechts symptoombestrijding.

De tandheelkundige behandeling van Sanfilippo-patiënten verloopt meestal moeizaam. Ze zijn erg onrustig en communicatie is niet of slechts beperkt mogelijk. De patiënten kunnen niet vertellen of aangeven waarvan zij klachten hebben en volgen hetgeen hun is verteld niet op. De mondverzorging van deze patiënten berust geheel op de schouders van hun ouders of verzorgers. Voor het verrichten van routinematig intraoraal onderzoek moeten deze patiënten vaak worden gefixeerd. Bij jonge patiënten lukt dit vaak door het kind vast te houden, bij oudere patiënten levert dit meer moeilijkheden op. Een korrelkussen en premedicatie kunnen uitkomst bieden. (Een korrelkussen is een met kunststofkorreltjes gevuld 'matras', waarop de patiënt in de gewenste en meest aangename houding wordt geïmponeerd. Door dit kussen vervolgens vacuüm te zuigen blijft de patiënt in deze houding gefixeerd.) Gezien het verhoogde risico op het ontstaan van tandheelkundige problemen en de moeilijke behandelbaarheid van deze patiënten is maximale tandheelkundige preventie een noodzaak (Nussbaum, 1990).

6 Slotopmerking

Het Sanfilippo-syndroom is een syndroom waarmee de tandarts algemeen-practicus niet snel in aanraking komt. Dit heeft

te maken met de lage incidentie, maar ook met de snelle mentale achteruitgang en de moeilijke behandelbaarheid van de patiënt. Het merendeel van de oudere patiënten zal in een centrum voor bijzondere tandheelkunde worden behandeld. Gezien de aanvankelijk ogenschijnlijk normale ontwikkeling van de Sanfilippo-patiënt kan de tandarts echter wel te maken krijgen met patiënten met een vroeg stadium van dit syndroom.

Literatuur

- BECK M. Mucopolysaccharidosen. Nosologie-Klinik. Therapiensätze. Monatsschr Kinderheilkd 1991; 139: 120-127.
- GOODMAN RM, GORLIN RJ. The face in genetic disorders. Saint Louis: Mosby, 1970, 142-143.
- GORLIN RJ, COHEN M, LEVIN LS. Syndromes of head and neck. New York: Oxford University Press, 1990, 108-109.
- GUNGOR N, TUNCBILEK E. Sanfilippo disease type B. A case report and review of the literature on recent advances in bone marrow transplantation. Turk J Paed 1995; 37: 157-163.
- NEUFELD EF, MUENZER J. The mucopolysaccharidosen. In: The metabolic basis of inherited disease. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WL, Valle D. New York: Mc Graw-Hill Information Services, 1989, 1565-1587.
- NUSSBAUM BL. Dentistry for the at-risk patient MPS III. A nine year case-study. J Dent Child. 1990; 57: 466-469.
- RAMPINI S. Das Sanfilippo Syndrom (polydystrophe Oligophrenie, HS-Mukopolysaccharidose). Bericht über acht Fälle und Literaturübersicht. Helv Paed Acta 1969; 24: 55-91.
- SCHROJENSTEIN-DE VALK HMJ, KAMP JJP VAN DER. Follow-up on seven adult patients with mild Sanfilippo B disease. Am J Med Gen 1987; 28: 125-129.
- STEWART RE, PRESCOTT GH. Oral facial genetics. Saint Louis: Mosby, 1976: 206-209, 392-394.
- 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: 734-738

Summary

SYNDROMES 4 – SANFILIPPO SYNDROME

Key words: Syndrome – Craniofacial – Sanfilippo syndrome

The Sanfilippo syndrome belongs to the mucopolysaccharidoses. In this syndrome heparansulfate accumulates in the lysosomes because of an enzymatic disorder in the degradation of mucopolysaccharides. The result is a function disorder of the involved tissues. The Sanfilippo syndrome is characterized by a combination of mental deterioration from the third year of life, hepatosplenomegaly and a typical facial appearance. These characteristics and the implications for dental treatment are discussed.