

135. Sanfilippo A, B, C, D (MPS 3)

Synonymes (pour tous les types) :

Syndrome de Sanfilippo
La maladie de Sanfilippo
Mucopolysaccharidose de type III
MPS 3
Polydystrophie oligophrénique

Noms les plus courants :

Sanfilippo A
Sanfilippo B
Sanfilippo C
Sanfilippo D

Introduction

Sanfilippo A, B, C et D sont des types de la maladie métabolique héréditaire MPS 3, également appelée syndrome de Sanfilippo. Le "métabolisme" fait référence à la conversion et au traitement des substances dans notre corps. Il est nécessaire à la construction des tissus, tels que les muscles, les os et les organes, et à la libération d'énergie. Le métabolisme a lieu dans toutes les cellules de notre corps, où les enzymes font leur travail. Si une enzyme est défectueuse, le métabolisme est perturbé. Une certaine substance ne peut plus être transformée et s'accumule dans la cellule, tandis que le produit éventuellement important ne se forme pas assez ou parfois pas du tout. Cette situation peut donner lieu à des plaintes plus ou moins graves. On appelle cela une maladie métabolique.

Différentes formes de MPS 3

Le premier à décrire un patient atteint de MPS 3 n'était pas le médecin américain Sanfilippo, mais il a donné son nom au syndrome. Il existe quatre types de la maladie, appelés types A à D. Chaque type est causé par l'absence d'une enzyme différente, mais les symptômes ne sont pas différents.

Rareté

Le syndrome de Sanfilippo, comme toutes les maladies métaboliques, est rare. En Belgique, tous les types réunis sont présents dans environ 1 naissance sur 55 000. La plupart des patients sont de type A. Ce type est présent dans 1 cas sur 86 000 naissances. Comme tous les patients atteints de Sanfilippo ne présentent pas des caractéristiques claires, ils ne sont pas toujours reconnus comme des patients Sanfilippo.

Contexte

Maladies de stockage lysosomales

Les lysosomes sont des parties des cellules de l'être humain. Ils sont en fait les usines de recyclage de la cellule, où les vieux éléments cellulaires cassés sont décomposés et les envahisseurs externes sont anéantis. Dans les lysosomes, les grosses molécules sont découpées en petits morceaux, qui sont ensuite réutilisés ailleurs dans la cellule. En moyenne, les 300 lysosomes d'une cellule sont très différents. Leur forme dépend des

molécules qu'ils doivent décomposer. Dans un lysosome, une cinquantaine d'enzymes sont actives, chacune d'entre elles effectuant une étape spécifique dans le découpage des substances. Si une enzyme manque ou ne fait pas son travail correctement, une étape de la transformation ne peut pas être réalisée. La substance qui aurait dû être traitée s'accumule alors dans le lysosome. D'où le nom de maladies d'empilement lysosomales : une substance indésirable s'accumule dans le lysosome.

Cela a des conséquences pour la cellule et finalement pour les organes et le corps.

Trop de mucopolysaccharides

La molécule qui ne peut pas être traitée dans la MPS 3 est un mucopolysaccharide, une longue chaîne de protéines et de sucres. Les mucopolysaccharides renforcent les tissus conjonctifs, les cartilages et les vaisseaux sanguins et font partie de la cornée (la couche externe de l'œil). Ils sont également appelés glycosaminoglycanes (GAG). Normalement, les GAG sont produits en continu par l'organisme et les anciens GAG sont dégradés. Dans la MPS 3, il y a un dysfonctionnement.

La MPS 3 fait partie d'une "famille" de maladies. Dans toutes ces maladies, les lysosomes ne sont pas capables de recycler les GAG parce qu'il manque une enzyme, de sorte que le processus de dégradation reste bloqué quelque part. Cette famille de maladies est appelée mucopolysaccharidoses (MPS).

L'enzyme défectueuse ou manquante

La grande molécule qui n'est pas décomposée dans la MPS 3 est appelée sulfate d'héparane. Plusieurs enzymes sont impliquées dans la dégradation de cette molécule. Chez Sanfilippo, il y a un défaut dans l'une des quatre enzymes. Il existe donc quatre types, dont les symptômes ne peuvent être distingués.

L'enzyme manquante à

- Sanfilippo A est l'héparan N-sulfatase.
- Sanfilippo B est l'alpha-N-acétylglucosaminidase.
- Sanfilippo C est la N-Ac transférase.
- Sanfilippo D est la N-acétylglucosamine-6-sulfatase.

Autres mucopolysaccharidoses

Outre la MPS 3, il existe six autres maladies dans lesquelles les mucopolysaccharides s'accumulent dans les lysosomes. Elles portent toutes le nom du premier médecin à avoir décrit la maladie, mais ont également un numéro (MPS 1 à 7). Certaines d'entre elles peuvent être subdivisées en différentes formes, comme la MPS 3 :

MPS 1 (Hurler/Scheie)

MPS 2 (Chasseur)

MPS 4 (Morquio)

MPS 6 (Maroteaux-Lamy)

MPS 7 (Sly)

(MPS 5 n'existe plus. Au départ, le syndrome de Scheie était appelé MPS 5, mais lorsqu'il est apparu que le même défaut enzymatique était à l'origine du syndrome de Scheie, cette maladie a été classée dans la catégorie MPS 1).

Symptômes

Dans le syndrome de Sanfilippo, le développement mental du patient est le plus affecté. La plupart des patients se développent normalement au cours de leurs premières années de vie, mais peuvent présenter des ruptures de l'aîne ou du nombril un peu plus souvent que la normale. Le diagnostic est souvent posé lorsque l'enfant a entre deux et six ans. Un des signes est que l'enfant prend du retard sur le plan mental. L'hyperactivité et le comportement agressif sont également fréquents, tout comme les infections ORL (rhumes, otites).

Au fur et à mesure que la maladie progresse, le patient ne fait que se détériorer mentalement. L'enfant perd des aptitudes telles que la parole, l'apprentissage de la propreté et l'autonomie alimentaire. Les patients deviennent de plus en plus agités. Ils ont souvent du mal à rester assis et ont parfois des périodes où ils dorment à peine. Ils perdent de plus en plus le contact avec leur environnement et présentent souvent un comportement difficile et agressif, parfois accompagné de nombreux cris.

À un stade encore plus avancé, ils ne comprennent presque rien et perdent également toutes sortes de capacités physiques. Leur capacité à marcher devient de plus en plus limitée, de sorte qu'ils finissent par se retrouver en fauteuil roulant.

Les caractéristiques physiques sont beaucoup moins marquées que dans les autres formes de MPS. Les enfants présentent parfois une pilosité excessive et peuvent avoir des traits faciaux un peu grossiers, mais ce n'est pas le cas de tous les patients. Ils souffrent parfois d'une légère raideur des articulations et certains patients développent des douleurs dans une ou deux hanches à l'adolescence. La cause de cette douleur est une tête de fémur déviée. Dans l'enfance, le foie peut être légèrement hypertrophié. La perte auditive est fréquente dans les formes les plus sévères du syndrome.

Comme indiqué, les symptômes ne sont pas caractéristiques d'un type particulier de Sanfilippo. Cependant, il peut y avoir de grandes différences, même entre des patients du même type. Il existe des patients dont l'évolution de la maladie est beaucoup plus légère. Cependant, il n'est pas possible de prédire au moment du diagnostic dans quelle catégorie se situera un patient. Un certain nombre d'erreurs d'ADN à l'origine de la maladie de Sanfilippo A sont connues pour être associées à une évolution sévère ou plus légère.

Il est difficile de donner une espérance de vie aux patients atteints du syndrome de Sanfilippo, car l'évolution peut varier considérablement d'un patient à l'autre. Certains meurent avant l'âge de dix ou vingt ans, mais il y a aussi des patients qui vivent beaucoup plus longtemps.

Diagnostic

Les quatre types de Sanfilippo présentent les mêmes caractéristiques cliniques, mais sont causés par des défauts dans une enzyme différente pour chacun. Ces enzymes sont :

Sanfilippo A : héparan N-sulfatase ;

Sanfilippo B : α -N-acétylglucosaminidase ;

Sanfilippo C : N- Ac-transférase ;

Sanfilippo D : N-Acetyl-glucosamine-6-sulfatase.

Le diagnostic de Sanfilippo peut être posé par un examen du sang et de l'urine, dans lequel on peut démontrer l'absence d'une des enzymes mentionnées ci-dessus. La raison de ce test est généralement le retard de développement mental et physique de l'enfant. Un comportement problématique ou extrêmement occupé peut également être une raison de tester un enfant pour le Sanfilippo.

Le syndrome de Sanfilippo étant une maladie génétique, les frères et sœurs peuvent également être touchés. Ils peuvent être testés si un membre de la famille est diagnostiqué. Un test prénatal est possible pour détecter la maladie chez les enfants suivants.

Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement connu pour stopper les effets du syndrome de Sanfilippo. Tout est axé sur le contrôle des symptômes de la maladie, pour permettre aux enfants de vivre le plus agréablement possible et le plus longtemps possible. Le dépistage prénatal de cette maladie est possible par le test des villosités chorales ou l'amniocentèse.

Le traitement enzymatique substitutif par voie sanguine n'est pas une option pour le Sanfilippo à l'heure actuelle, car il ne peut qu'inhiber les problèmes physiques (qui sont souvent le moindre des problèmes du Sanfilippo) puisque l'enzyme n'atteint pas le cerveau. Actuellement, l'innocuité de l'enzymothérapie substitutive, administrée dans le liquide céphalo-rachidien, est testée chez des patients atteints de Sanfilippo A.

En raison de leur comportement difficile et du net déclin de leurs capacités mentales, de nombreux patients de Sanfilippo sont admis dans des institutions pour handicapés mentaux. Ils y bénéficient d'un programme quotidien individuel adapté à leurs humeurs et besoins changeants.

La thérapie génique est en préparation.

Hérédité

Voir "[Hérédité des maladies métaboliques](#)".