

Multiple sulfatase deficiëntie (MSD)

Korte samenvatting

- Multiple sulfatase deficiëntie is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in SUMF1, een sulfatase-modificerend factor-1-gen dat codeert voor het formylglycine-genererend enzym (FGE).
- De belangrijkste kenmerken van MSD zijn neurodegeneratieve processen zoals bij MLD, met daarnaast symptomen als organomegalie, dysmorfie, ossale veranderingen en ichtyose.
- De leeftijd van ziekte aanvang is 0-4 jaar; de levensverwachting is beperkt en afhankelijk van leeftijd van aanvang en ziekte-ernst en -progressie.

Wat is multiple sulfatase deficiëntie?^{1, 9, 10}

Multiple sulfatase deficiëntie (MSD) is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte, behorend tot de groep lysosomale stapelingsziekten. De ziekte (ook wel mucosulfatidose genoemd, of ziekte van Austin, naar de ontdekker) is extreem zeldzaam: er zijn minder dan 50 patiënten beschreven.

De klinische presentatie van MSD wordt gedomineerd door neurodegeneratieve processen zoals bij [metachromatische leukodystrofie \(MLD\)](#), met daarnaast symptomen als organomegalie, dysmorfie, ossale veranderingen en ichtyose. De levensverwachting is in alle gevallen beperkt.

Het ziektebeeld van MSD is een combinatie van de symptomen van [metachromatische leukodystrofie \(MLD\)](#), diverse mucopolysaccharidosen ([Morquio-A](#), [Sanfilippo-A](#), Sanfilippo-D, [Maroteaux Lamy](#) en [Hunter](#)) en x-gebonden varianten van ichtyose en chondrodysplasia punctata.

Classificatie van MSD

Symptomen van multiple sulfatase deficiëntie^{2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

Klinische presentatie

Op basis van de zich presenterende symptomen en leeftijd waarop de ziekte manifest wordt, worden vier klinische varianten onderscheiden.

De neonatale variant

De neonatale variant van MSD presenteert zich in de eerste maanden na de geboorte met [MPS](#)-achtige symptomen. Naast neurologische verschijnselen zijn de meest kenmerkende symptomen microcefalie, hepatosplenomegalie, hypotonie, skeletdysplasie, grove gelaatstrekken, ichtyose en respiratoire complicaties. De ziekteprogressie is snel tot zeer snel, kinderen overlijden veelal voor de

leeftijd van 1 jaar.

De laat-infantiele varianten

De twee laat-infantiele varianten van MSD komen het meest voor. Het klinische beeld wordt gedomineerd door progressieve neurodegeneratieve processen zoals bij [MLD](#), met daarnaast symptomen als organomegalie, dysmorfie, ossale veranderingen en ichtyose.

Het onderscheid tussen de laat-infantiele vormen is gebaseerd op leeftijd van ziekte-aanvang (< 2 jaar en > 2 jaar) en het aantal symptomen dat kenmerkend is voor deficiënties van de verschillende individuele sulfatasen. Binnen deze twee varianten varieert de ziekteprogressie van langzaam tot snel.

De aanwezigheid van niet-neurologische symptomen voor de leeftijd van 2 jaar in combinatie met het optreden van psychomotorische regressie rond die leeftijd lijkt een indicator voor een snelle ziekteprogressie.

De juveniele variant

De leeftijd waarop de eerste symptomen van de juveniele variant van MSD zich presenteren is 2 - 4 jaar, met gematigde symptomen (psychomotore retardatie, lichte neurodegeneratie en ichtyose) en een zeer langzame ziekteprogressie.

Er zijn aanwijzingen dat bij MSD-patiënten het metabole defect resulteert in een verstoring van de organogenese van zowel het melk- als het blijvende gebit, resulterend in gebitselementen met zeer scherpe knobbelpunten, dun, hypogemineraliseerd glazuur en blootliggende dentine ten gevolge van afgebroken glazuur. Deze afwijking is bij geen van de mucopolysaccharidoses gevonden, en zou mogelijk van betekenis kunnen zijn voor een vroege diagnostiek van MSD.

Symptomen op een rij

Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [psychomotore retardatie/regressie](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [verlies van spraak-taalvaardigheid](#)
- [afasie](#)
- [ataxie](#)
- [hyperreflexie](#)
- [cerebrale atrofie](#)
- [communicerende hydrocefalie](#)
- [epileptische insulten](#)

Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [grove gelaatstreken](#)
- [faciale dysmorfie](#)
- [gebitsafwijkingen](#)

- [microcefalie](#)
- [botdeformatie](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [kyfose](#)
- [hypotonie](#)
- [hypertonie](#)
- [tremor \(gegeneraliseerd\)](#)
- [spasticiteit](#)

Gastro-intestinaal

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [hernia inguinalis](#)
- [dysfagie](#)
- [braken](#)

Dermaal

- [ichtyose](#)
- [hypertrichose](#)

Oculair

- [retinopathie \(retinitis pigmentosa, retina-atrofie\)](#)
- [oculomotorische apraxie](#)
- [corneatroebeling](#)
- [cataract](#)

KNO

- [recidiverende otitis](#)
- [gehoorverlies](#)

Respiratoir

- [recidiverende respiratoire infecties](#)

Cardiovasculair

- [aritmieën](#)

Diagnostiek van multiple sulfatase deficiëntie ^{2, 8}

Klinische diagnose

Wanneer bij een baby/kind sprake is van (een combinatie van) de volgende symptomen, zou moeten worden overwogen MSD te includeren in de differentiaaldiagnostiek:

- microcefalie
- psychomotore retardatie/regressie
- hypotonie
- skeletdysplasie

- hepato(spleno)megalie
- grove gelaatstrekken
- ichtyose
- respiratoire complicaties
- glazuurafwijking in gebitselementen

Klinisch-chemische diagnose

Enzymdiagnostiek

De enzymatische diagnose kan worden gesteld door bepaling van activiteit van meerdere sulfatasen in leukocyten en fibroblasten.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het SUMF1-gen die bij een individu multiple sulfatase deficiëntie veroorzaakt is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan prenatale enzymdiagnostiek in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie).

Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het SUMF1-gen bekend zijn.

Behandeling van multiple sulfatase deficiëntie

Voor MSD is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>

Bronnen

1. US National Library of Medicine. Multiple sulfatase deficiency. Genetics Home Reference, <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/multiple-sulfatase-deficiency>
2. Sabourdy F et al. Natural disease history and characterisation of SUMF1 molecular defects in ten unrelated patients with multiple sulfatase deficiency. Orphanet J Rare Dis. 2015 Mar 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4375846/>
3. Garavelli L et al. Multiple sulfatase deficiency with neonatal manifestation. Ital J Pediatr. 2014 Dec 17;40:86. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4299397/>
4. Incecik F, Ozbek MN, Gungor S, Pepe S, Herguner OM, Mungan NO, Gungor S, Altunbasak S. Multiple sulfatase deficiency: A case series of four children. Ann Indian Acad Neurol. 2013 Oct;16(4):720-2. doi: 10.4103/0972-2327.120449. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3841641/>
5. Schlotawa L et al. SUMF1 mutations affecting stability and activity of formylglycine generating enzyme predict clinical outcome in multiple sulfatase deficiency. European Journal of Human Genetics (2011) 19, 253-261. <https://www.nature.com/ejhg/journal/v19/n3/full/ejhg2010219a.html#bib1>
6. Hijazi L, Kashgari A, Alfadhel M. Multiple Sulfatase Deficiency: A Case Series With a Novel Mutation. J Child Neurol. 2018 Nov;33(13):820-824. doi: 10.1177/0883073818790851. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30124108>
7. Miskin C, Melvin JJ, Legido A, Wenger DA, Harasink SM, Khurana DS. A Patient With Atypical Multiple Sulfatase Deficiency. Pediatr Neurol. 2016 Apr;57:98-100. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26825355>
8. Zilberman U, Bibi H. The Effect of Multiple Sulfatase Deficiency (MSD) on Dental Development: Can We Use the Teeth as an Early Diagnostic Tool? JIMD Rep. 2016 Jun 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27344646>
9. <https://omim.org/entry/272200>
10. <https://www.orpha.net>