

Mucopolysaccharidose type 1 (Hurler, Hurler-Scheie en Scheie)

Korte samenvatting

- Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een aantal specifieke erfelijke stofwisselingsziekten die behoren tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte is geclassificeerd in 7 varianten (MPS I t/m IX). De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen, zij het in verschillende gradaties van ernst.
- Symptomen die kenmerkend zijn voor MPS zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn.
- MPS type 1 wordt veroorzaakt door mutaties in het IDUA-gen, dat codeert voor het enzym α -L-iduronidase.
- MPS type 1 is op basis van klinische presentatie onderverdeeld in drie subtypen: het Hurler syndroom (MPS-1H), het Hurler-Scheie-syndroom (MPS-1H-S) en het Scheie-syndroom (MPS-1S).
- Hurler is de meest ernstige variant, Hurler-Scheie is een tussenvorm en Scheie is de mildeste variant. Gezien de overlap in klinische presentatie is de scheidslijn tussen deze varianten vooral een theoretische.
- De belangrijkste kenmerken van MPS-1 zijn grove gelaatstrekken, faciale dysmorfie, hepatosplenomegalie, hypertrichose, corneatroebeling, progressieve skeletdysplasie en (bij Hurler) psychomotorische regressie.
- MPS-1 kan worden behandeld met stamceltransplantatie (HSCT) en enzymvervangende therapie (ERT).

Wat is mucopolysaccharidose? [1](#), [3](#), [9](#), [10](#), [11](#)

Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een specifieke subgroep van erfelijke multisysteemziekten binnen de groep lysosomale stapelingsziekten. MPS is geclassificeerd in een aantal varianten. De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen. Wel zijn er grote verschillen in ernst en progressiviteit tussen de diverse varianten van MPS. De levensverwachting is in de meeste gevallen beperkt, hoewel de levensverwachting van patiënten met de meest milde varianten van MPS ouder dan 60 jaar kan zijn.

Kenmerkend voor mucopolysaccharidose zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn. Recent is er een nieuwe variant van MPS geïdentificeerd, waarbij naast de voor MPS typerende verschijnselen ook sprake is van renale en hematologische pathologie.

Classificatie van mucopolysaccharidose

Op basis van de specifiek betrokken substraten is de ziekte in 9 varianten geclassificeerd: MPS I t/m IX; de aanduidingen MPS V en VIII worden echter niet meer gebruikt. Van MPS type IX zijn sinds

1996 wereldwijd slechts vier gevallen gerapporteerd. Met uitzondering van MPS II is de overerving van alle vormen van MPS autosomaal recessief (MPS II is x-gebonden recessief).

MPS-Plus syndroom

Recent (2017) is er een ziektebeeld geïdentificeerd dat de klinische presentatie van MPS heeft, maar daarnaast ook renale en hematologische pathologie. Deze uiterst zeldzame variant wordt vooralsnog aangeduid met 'MPS-Plus syndroom' en is aangetroffen bij een Siberisch volk, de Yakut, en twee kinderen van Turkse origine. In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, waren bij deze patiënten geen enzymdeficiënties aanwezig. Wel werd een mutatie gevonden in het VPS33A-gen, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

Mucopolysaccharidose type 1: Hurler, Hurler-Scheie en Scheie

MPS type 1 is op basis van klinische presentatie onderverdeeld in drie subtypen: het Hurler-syndroom (MPS-1H), het Hurler-Scheie-syndroom (MPS-1H-S) en het Scheie-syndroom (MPS-1S).

Hurler

Hurler is de meest voorkomende en ernstigste vorm van mucopolysaccharidose. De symptomen van deze variant ontstaan in de eerste maanden na de geboorte en zijn snel progressief. Kenmerkend zijn grove gelaatstrekken, faciale dysmorphie, hepatosplenomegalie, hypertrichose, corneatroebeling, progressieve skeletdysplasie en psychomotorische regressie. Kinderen met Hurler worden niet ouder dan 5-10 jaar.

Hurler-Scheie

Het ziektebeeld van Hurler-Scheie komt voor een groot deel overeen met dat van Hurler, zij het dat er bij Hurler-Scheie geen of slechts een lichte cognitieve beperking is. De eerste symptomen van Hurler-Scheie presenteren zich tussen het 3e en 8e levensjaar, meestal met hernia's en grove gelaatstrekken. De ernst en snelheid van ziekteprogressie van Hurler-Scheie is variabel. Veel van de patiënten met deze variant van MPS-I bereiken de volwassen leeftijd.

Scheie

De eerste symptomen van Scheie ontwikkelen zich tussen het 5e en 13e levensjaar, en zijn van mildere aard dan die van Hurler-Scheie. Scheie-patiënten hebben over het algemeen een normale intelligentie, bereiken een bijna normale lichaamslengte en ook hun levensverwachting is nagenoeg normaal. Wel kunnen ook Scheie-patiënten in enigerlei combinatie en mate de voor MPS-I karakteristieke symptomen ontwikkelen (zoals dysostosis multiplex, gewrichtscontracturen, ruggenmergcompressie, aorta- en mitralisklepafwijkingen, hepato- en splenomegalie, hernia's, corneatroebelingen, glaucoom en carpaletunnelsyndroom).

De oorzaak van mucopolysaccharidose [1](#), [3](#), [10](#), [11](#)

De diverse varianten van mucopolysaccharidose worden veroorzaakt door verschillende genmutaties. Deze genmutaties hebben met elkaar gemeen dat ze leiden tot een deficiëntie van een of meer van de 11 enzymen die een rol spelen in de afbraak van glycosaminoglycanen (afgekort GAG's; het synoniem mucopolysacchariden is obsoleet).

Bij de drie varianten van MPS-1 is de onderliggende oorzaak van het ontstaan van de ziekte

dezelfde: een mutatie in het gen dat codeert voor het enzym α -L-iduronidase (IDUA). α -L-iduronidase is essentieel voor het metaboliseren van de GAG's dermatansulfaat en heparaansulfaat.

Het mechanisme van mucopolysaccharidose [3](#), [11](#)

De enzymdeficiëntie die optreedt bij MPS leidt tot een verstoring in de hydrolyse van dermatansulfaat, heparaansulfaat, keratansulfaat, chondroitinesulfaat en/of hyaluronan (hyaluronzuur), geïsoleerd of in enigerlei combinatie. Hierdoor ontstaat stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in lysosomen (bij MPS-1 zijn dat dermatansulfaat en heparaansulfaat). Door de stapeling van deze substraten zwellen de lysosomen op en nemen steeds meer ruimte in het cytoplasma in beslag. Dit leidt tot verdrukking van andere celorganellen en misvorming van de celkern. In de loop van dit proces raken de cellen vergroot en ontstaat organomegalie en dysfunctie van cellen in diverse weefseltypen, zoals het hart, de milt en de lever, spier- en bindweefsel, gewrichten en het centraal zenuwstelsel. Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van GAG's in de urine.

Genotype-fenotype correlatie

Op basis van observaties van het ziektebeeld bij patiënten is geconcludeerd dat er in grote lijnen sprake is van een genotype-fenotype correlatie. Dat neemt niet weg dat er zelfs bij patiënten met exact dezelfde genmutatie verschillen in klinische presentatie kunnen zijn. Dit leidt tot de veronderstelling dat ook veranderingen in andere loci en/of omgevingsfactoren mogelijk van invloed zijn op het fenotype.

Overzicht van de varianten van MPS

Naast een numerieke aanduiding hebben de diverse varianten van MPS benamingen waarmee zij ook wel worden aangeduid. Hieronder een overzicht van deze benamingen, de onderliggende enzymdeficiënties en de substraten die zich als gevolg daarvan ophopen in de lysosomen.

MPS-I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie (α -L-iduronidase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-II	Hunter (iduronaat-2-sulfatase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-III A	Sanfilippo A (heparaan-N-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-III B	Sanfilippo B (α -N-acetyl- α -D-glucosaminidase: heparaansulfaat)
MPS III C	Sanfilippo C (acetyl-CoA-glucosamine acetyltransferase: heparaansulfaat)
MPS III D	Sanfilippo D (N-acetylglucosamine-6-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-IV A	Morquio A (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase: keratansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-IV B	Morquio B (β -galactosidase: keratansulfaat)
MPS-VI	Maroteaux-Lamy (arylsulfatase-B: dermatansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-VII	Sly (β -glucuronidase: chondroitinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat)
MPS-IX	Natowicz (hyaluronidase 1: hyaluronan)

De klinische presentatie van mucopolysaccharidose type 1 [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#)

MPS-1 is van oudsher naargelang ernst en progressiviteit onderverdeeld in drie subtypen: [Hurler](#), [Hurler-Scheie](#) en [Scheie](#).

Qua klinische presentatie en progressiviteit is Hurler de meest ernstige vorm, Hurler-Scheie een gematigde en Scheie de mildste vorm. Door de jaren heen is echter duidelijk geworden dat er tussen deze drie vormen een overlap van symptomen is en dat er geen absolute scheidslijnen bestaan tussen deze drie varianten. Om die reden wordt soms alleen nog van een ernstige en een gematigde variant gesproken.

Klinische presentatie: Hurler

Een kind met het Hurler-syndroom lijkt bij de geboorte normaal; wel kan er al sprake zijn van een hernia inguinalis en/of umbilicalis. Vanaf enkele maanden na de geboorte presenteren zich de eerste symptomen van de ziekte. Aanvankelijk zijn deze aspecifiek, maar in de loop van de tijd ontwikkelen zich de voor Hurler kenmerkende symptomen: grove gelaatstrekken, faciale dysmorfie, hypertrichose, corneatroebeling, hernia's, dysostosis multiplex en hepatosplenomegalie. Ook cardiale en respiratoire problematiek komt veel voor.

Vanaf een leeftijd van 1-2 jaar tekent zich een ontwikkelingsachterstand af, gevolgd door progressieve regressie. Gehoorverlies, vertraging in de ontwikkeling en macroglossie dragen bij aan een beperking in de spraak-taalontwikkeling. Daarnaast ontstaat er vanaf 2 jaar een groeiachterstand. De levensverwachting van Hurler-patiënten is beperkt: overlijden is veelal rond het 10e levensjaar, ten gevolge van respiratoire en/of cardiale complicaties.

Klinische presentatie: Hurler-Scheie

Bij kinderen met Hurler-Scheie ontwikkelen de eerste symptomen van MPS-I zich veelal tussen het 3e en 8e levensjaar. Het fenotype van Hurler-Scheie komt voor een groot deel overeen met dat van Hurler, zij het dat er bij Hurler-Scheie geen of slechts lichte cognitieve beperking is. Als op een leeftijd van 24 maanden de ontwikkeling normaal is en er duidelijk sprake is van gematigde somatiek, is dat een criterium op basis waarvan een patiënt moet worden geclassificeerd in de categorie gematigde/milde MPS-I (Hurler-Scheie/Scheie).

Uit gegevens van de MPS-I Registry blijkt dat hernia's en grove gelaatstrekken (en cognitieve beperking, indien aanwezig) bij de meeste van deze patiënten de eerste symptomen zijn die zich presenteren, op een mediane leeftijd van 3.8 jaar. Voor symptomen als een vergrote tong, slaapstoornissen, vergrote tonsillen, gewrichtscontracturen en dysostosis multiplex, corneatroebeling, hepatomegalie, splenomegalie en kyfose/gibbus liggen de mediane leeftijden van eerste presentatie tussen de 4 en 5 jaar; voor cardiale verschijnselen, heupdysplasie en carpaletunnelsyndroom is dat tussen de 5.5 en 7.5 jaar. De ernst en snelheid van ziekteprogressie varieert bij MPS I/HS, evenals de combinatie van symptomen. De levensverwachting van veel van de patiënten met deze variant van MPS-I is tot op volwassen leeftijd. Patiënten overlijden veelal ten gevolge van cardiorespiratoire complicaties.



Figure 1 Clinical presentation of the patient P1. (A) Coarse facial features, short height, short neck, restricted joints movements and delayed motor development at age 2.9 years. (B) Stiff claw-shaped hands. (C) Frontal radiograph of the hands at age 16 months: widening of metacarpal bones with proximal pointing. [Bron: Pavlova EV, et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Human Molecular Genetics*, Volume 28, Issue 15, 1 August 2019, Pages 2514-2530, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz077>]

Klinische presentatie: Scheie

Bij kinderen met Scheie ontwikkelen de eerste symptomen zich veelal later, tussen het 5e en 13e levensjaar, en zijn van mildere aard dan die van Hurler-Scheie; vaak zijn deze symptomen in eerste instantie dermate licht en aspecifiek dat de diagnose pas wordt gesteld als de patiënt op adolescentie of zelfs volwassen leeftijd is. Scheie-patiënten hebben over het algemeen een normale intelligentie, bereiken een bijna normale lichaamslengte en ook hun levensverwachting is nagenoeg normaal. De voor MPS-I karakteristieke symptomen die zij kunnen ontwikkelen zijn variabel: onder andere dysostosis multiplex, gewrichtscontracturen, ruggenmergcompressie, aorta- en mitralisklepafwijkingen, hepato- en splenomegalie, hernia's, corneatroebelingen, glaucoom en carpaletunnelsyndroom.

Symptomen per orgaansysteem

Faciale / dermale symptomen

Vergroving van de gelaatstreken wordt zichtbaar in de eerste levensjaren en is het gevolg van stapeling van GAG's in de weke delen van de orofaciale regio en dysostose van de faciale beenderen. Verdikking van het calvarium leidt tot macrocefalie. Ook hypertrichose van gelaat en lichaam wordt frequent gezien. Het hoofdhaar is grof en steil, en heeft het aanzien van een rieten dak. In sommige gevallen is een atypische, uitgebreide en persisterende dermale melanocytose aanwezig.

Gastro-intestinale symptomen

Vanaf de geboorte kan al een hernia umbilicalis en/of inguinalis aanwezig zijn. Progressieve hepatosplenomegalie komt veel voor. Hoewel lever en milt enorme proporties kunnen aannemen, treedt er geen orgaandysfunctie op. Kinderen met Hurler/Hurler-Scheie kunnen van tijd tot tijd diarree hebben en ontlasting verliezen, afgewisseld door perioden van ernstige constipatie. Dit wordt mogelijk veroorzaakt door spierzwakte en gebrek aan fysieke activiteit, en frequent antibioticagebruik voor andere complicaties.

Skeletafwijkingen

Bij alle Hurler- en Hurler-Scheie-patiënten treedt progressieve skeletdysplasie (dysostosis multiplex) op. Bij Hurler-patiëntjes wordt veelal in de eerste 14 maanden dorsolumbale kyfose klinisch waarneembaar, en vanaf ongeveer 3-jarige leeftijd neemt de lengtegroei af. Een verstoorde ossificatie leidt tot deformatie van de wervelkolom, wat complicaties als beknelling van spinale zenuwen kan geven.

Onder MPS-patiënten bestaat een verhoogde incidentie van hypoplasie van de dens axis; dit geeft een verhoogde kans op atlanto-axiale instabiliteit. De ruggenmergcompressie die als gevolg daarvan (of van GAG-infiltratie in de dura) kan optreden, kan leiden tot neurologische complicaties, waaronder spastische tetraparese.

De sleutelbeenderen zijn kort, dik en onregelmatig, de lange beenderen zijn kort en dik en de knieën neigen tot valgus- en varusafwijkingen. De pelvis is slecht gevormd. De femurkoppen zijn klein, en vaak is er sprake van coxa valga; afwijkingen aan femurkoppen en acetabula leiden tot progressieve en invaliderende heupdeformaties.

Progressieve artropathie leidt tot ernstige gewrichtsdeformaties; stijve gewrichten en contracturen op 2-jarige leeftijd worden veelvuldig gezien. Dysostose van de falangen en synoviale zwelling veroorzaken de voor Hurler zo karakteristieke klauwhand. Carpaletunnelsyndroom en aantasting van de interfalangeale gewrichten leiden vaak tot een functiebeperking van de handen.

Oculaire symptomen

Corneatroebeling treedt op bij alle patiënten met MPS-I en kan leiden tot ernstige visusbeperking. Retina-atrofie komt veel voor, en er kan ook open-kamerhoekglaucoom ontstaan. De combinatie van retina-atrofie, compressie en atrofie van de nervus opticus en corticale schade kan leiden tot blindheid.

Cardiovasculaire symptomen

Bij alle Hurler- en Hurler-Scheie-patiënten is sprake van cardiale verschijnselen. Progressieve verdikking en verstijving van de hartkleppen kan leiden tot mitralis- en aorta-regurgitatie. Als gevolg van progressieve GAG-stapeling in het hart kan cardiomyopathie optreden; aritmieën, coronairlijden en decompensatio cordis kunnen leiden tot een plotselinge dood.

KNO-verschijnselen

Gehoorverlies komt veel voor bij alle varianten van MPS-I. Het is gerelateerd aan de ziekte-ernst en kan optreden als gevolg van recidiverende otitis media, dysostose van de gehoorbeentjes, verlittekening van het trommelvlies en schade aan de achtste hersenzenuw (nervus vestibulocochlearis).

Chronische, recidiverende rhinitis en aanhoudende, overvloedige neusuitvloeiing bij afwezigheid van een aanwijsbare infectie komen veel voor. Vergrote tonsillen en adenoiden, misvorming van de trachea, verdikte stembanden, een verdikte tong en overtollig weefsel in de bovenste luchtwegen kunnen leiden tot een luidruchtige ademhaling en obstructieve slaapapneu.

Respiratoire complicaties

Voor MPS kenmerkende verschijnselen als bijvoorbeeld misvormingen van het skelet, geringe lichaamslengte, hepatosplenomegalie en KNO-gerelateerde veranderingen kunnen respiratoire complicaties tot gevolg hebben. De mechanische belemmeringen in combinatie met pathologische veranderingen in de luchtwegen kunnen in ernstige gevallen leiden tot respiratoir falen.

Hydrocefalie

Bij Hurler-patiënten is communicerende hogedruk-hydrocefalie een veelvoorkomend verschijnsel. Een belemmering in de resorptie van liquor cerebrospinalis leidt tot een verhoogde intracranieële druk, wat kan resulteren in compressie van de hersenstructuren en snelle cognitieve achteruitgang. Hydrocefalie kan zich sluipenderwijs ontwikkelen, en de symptomen zijn soms moeilijk te herkennen. In hoeverre hydrocefalie bijdraagt aan de neurologische aftakeling bij Hurler-patiënten is niet bekend.

Cognitieve ontwikkeling

Bij kinderen met Hurler kan de vroege psychomotorische ontwikkeling normaal verlopen; vanaf een leeftijd van ongeveer 18 maanden is er echter meestal een duidelijk waarneembare ontwikkelingsvertraging. In de daaropvolgende maanden treedt een meetbare regressie van de verstandelijke vermogens op. Daarna volgt een stationaire periode van een aantal jaren, gevolgd door een langzame maar gestage cognitieve achteruitgang. Op het moment van overlijden, veelal rond de leeftijd van 8-10 jaar, zijn deze kinderen ernstig verstandelijk gehandicapt. Hurler-Scheie en Scheie-patiënten hebben over het algemeen geen of slechts lichte cognitieve beperkingen.

Symptomen op een rij

Musculoskeletaal

- [grove gelaatstreken](#)
- [macroglossie](#)
- [faciale dysmorphie](#)
- [macrocefalie](#)
- [groeiachterstand](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [kyfose \(gibbus\)](#)
- [scoliose](#)
- [coxa valga](#)
- [artropathie](#)

- [gewrichtscontracturen \(t.g.v. progressieve artropathie\)](#)
- [botdeformatie](#)

Neurologisch

- [ontwikkelingsachterstand/regressie](#)
- [psychomotorische retardatie/regressie](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [mentale retardatie/regressie](#)
- [hogedruk-hydrocefalie](#)
- [ruggenmergcompressie](#)

Gastro-intestinaal

- [hernia inguinalis / umbilicalis](#)
- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [diarree \(en afwisselend constipatie\)](#)

Cardiovasculair

- [valvulopathie](#)
- [mitralis- en aorta-regurgitatie](#)
- [cardiomyopathie](#)
- [aritmieën](#)

Oculair

- [corneatroebeling](#)
- [visusbeperking/blindheid](#)
- [retinopathie \(retina-atrofie\)](#)
- [glaucoom \(open-kamerhoek\)](#)
- [opticusatrofie](#)

KNO

- [gehoorverlies](#)
- [otitis media \(recidiverend\)](#)
- [heesheid](#)

Respiratoir

- [recidiverende respiratoire infecties](#)
- [apneu \(obstructieve slaapapneu\)](#)
- [ventilatoire insufficiëntie](#)
- [dyspneu](#)

Dermaal

- [hypertrichose](#)
- [lumbosacrale dermale melanocytose](#)
- [gingivahypertrofie](#)

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 1 [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#).

Net als alle andere vormen van MPS, is MPS-I een progressieve multisysteemziekte waarbij de functionaliteit van diverse organen en lichaamsweefsels in de loop van het ziekteproces afneemt. Een tijdige diagnose en behandeling kan van grote betekenis zijn voor het beloop van de ziekte. Bij mildere varianten van MPS-I kunnen de verschijnselen echter dermate atypisch en subtiel zijn dat er jaren kunnen zitten tussen het ontstaan van de eerste symptomen en de uiteindelijke diagnose.

Klinische diagnose

De volgende verschijnselen zouden, als deze zich in enigerlei combinatie voordoen, kunnen wijzen op de aanwezigheid van MPS-I:

Musculoskeletaal

- grove gelaatstrekken
- macroglossie
- faciale dysmorfie
- macrocefalie
- groeiachterstand
- dysostose (dysostosis multiplex)
- kyfose (gibbus)
- scoliose
- coxa valga
- artropathie
- gewrichtscontracturen (t.g.v. progressieve artropathie)
- botdeformatie

Neurologisch

- ontwikkelingsachterstand/regressie
- psychomotorische retardatie/regressie
- vertraagde spraak-taalontwikkeling
- mentale retardatie/regressie
- hogedruk-hydrocefalie
- ruggenmergcompressi

Gastro-intestinaal

- hernia inguinalis / umbilicalis
- hepatomegalie
- splenomegalie
- diarree (en afwisselend constipatie)

Cardiovasculair

- valvulopathie
- mitralis- en aorta-regurgitatie
- cardiomyopathie
- aritmieën

Oculair

- corneatroebeling
- visusbeperking/blindheid
- retinopathie (retina-atrofie)
- glaucoom (open-kamerhoek)
- opticusatrofie

KNO

- gehoorverlies
- otitis media (recidiverend)
- heesheid

Respiratoir

- recidiverende respiratoire infecties
- apneu (obstructieve slaapapneu)
- ventilatoire insufficiëntie
- dyspneu

Dermaal

- hypertrichose
- lumbosacrale dermale melanocytose
- gingivahypertrofie

Klinisch-chemische diagnose [3](#), [10](#), [11](#), [12](#)

Biomarkers

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine.

Enzymdiagnostiek

De diagnose kan worden bevestigd door middel van bepaling van α -L-iduronidase (IDUA) activiteit in leukocyten. NB: In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, zijn bij het recent geïdentificeerde 'MPS-Plus syndroom' geen enzymdeficiënties aanwezig.

Recent (2017) is er een ziektebeeld geïdentificeerd dat de klinische presentatie van MPS heeft, maar daarnaast ook renale en hematologische pathologie. Deze uiterst zeldzame variant wordt vooralsnog aangeduid met 'MPS-Plus syndroom' en is aangetroffen bij een Siberisch volk, de Yakut, en twee kinderen van Turkse origine. In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, waren bij deze patiënten geen enzymdeficiënties aanwezig. Wel werd een mutatie in het VPS33A-gen gevonden, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

DNA-analyse

Informatie over de mutaties in het DNA die bij een individu mucopolysaccharidose veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als

mucopolysaccharidose is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende relevante DNA-mutaties bekend zijn.

Behandeling van mucopolysaccharidose type 1

Tot nog toe is mucopolysaccharidose niet te genezen. Wel kan MPS-1 behandeld worden met stamceltransplantatie en/of enzymvervangende therapie. Naast deze behandelmogelijkheden zal, afhankelijk van de mate waarin patiënten zijn aangedaan en eventueel aanwezige comorbiditeit, symptomatische behandeling nodig zijn.

Stamceltransplantatie (HSCT)

Door middel van HSCT krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen. Gezien de risico's die verbonden zijn aan HSCT worden alleen kinderen met Hurler en ernstigste vormen van Hurler-Scheie behandeld met hematopoietische stamceltransplantatie. De behandeling dient in een vroeg stadium van de ziekte wordt gestart, voor de leeftijd van 2 - 2.5 jaar en voordat er sprake is van significante cognitieve achteruitgang.

Enzymvervangende therapie (ERT)

ERT is erop gericht het enzymtekort te compenseren met intraveneus toegediend recombinant enzym. ERT kan in combinatie met stamceltransplantatie worden toegepast.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[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

- www.amc.nl

Bronnen

1. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. GeneReviews®. October 31, 2002; Last Update: February 11, 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162>
2. Beck M, Arn P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, Fallet S. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med*. 2014 Oct;16(10):759-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189384>
3. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. *Biochem Res Int*. 2012;2012:471325 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013531>
4. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol*. 2015 Sep 7;9:1633-44 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567234>
5. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):201-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590419/>
6. Hanson M, Lupski JR, Hicks J, Metry D. Association of dermal melanocytosis with lysosomal storage disease: clinical features and hypotheses regarding pathogenesis. *Arch Dermatol*. 2003 Jul;139(7):916-20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12873889>
7. Sganzerla EP, Giussani C, Grimaldi M, Parini R, Ingelmo P, Trezza A, Visocchi M. Craniovertebral junction pathological features and their management in the mucopolysaccharidoses. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2014;40:313-31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24265052>
8. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):127. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0555-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238253>
9. Sakuru R, Bollu PC. Hurler Syndrome. [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53226>
10. Kondo H, et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet*. 2017 Jan 1;26(1):173-183. doi: 10.1093/hmg/ddw377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013294>
11. Pavlova EV, et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Human Molecular Genetics*, Volume 28, Issue 15, 1 August 2019, Pages 2514–2530, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz077>
12. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):129. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0553-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238298>
13. Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):593–603. doi:10.1007/s00431-019-03330-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438949>
14. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0550-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238260>