

Mucopolysaccharidose type 7

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-7 wordt veroorzaakt door mutaties in het GUSB-gen, dat codeert voor het enzym β -glucuronidase.
- Het ziektebeeld van MPS-7 bestrijkt een spectrum dat varieert van zeer ernstige, snel fatale prenatale/neonatale symptomen tot mildere vormen met een levensverwachting van 40-50 jaar.
- De meest typerende klinische verschijnselen van MPS-7 zijn hydrops foetalis, dysostosis multiplex, grove gelaatstrekken, macrocefalie, macroglossie, hernia umbilicalis/inguinalis, hepatosplenomegalie, cognitieve functiebeperking, corneatroebeling, recidiverende otitis en respiratoire infecties en een verminderde longfunctie.
- MPS-7 kan worden behandeld met enzymvervangende therapie (ERT).

Wat is mucopolysaccharidose? [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [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 vormen 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 7: Sly-syndroom

MPS-7 is extreem zeldzaam. De ziekte komt pan-etnisch voor, met een ziektepresentatie die een spectrum bestrijkt van vroege, zeer ernstige symptomen als hydrops foetalis, skeletdysplasie en mentale retardatie tot mildere fenotypen met minder klinische verschijnselen, slechts lichte skeletafwijkingen en een bijna normale intelligentie.

Van de baby's bij wie de ziekte zich presenteert met prenatale hydrops foetalis overlijdt een groot percentage in utero of kort na de geboorte. Aan de andere kant van het spectrum zijn er de (enkele) patiënten met een mildere vorm van de ziekte, met een overleving tussen de 40 en 50 jaar.

Uit recent onderzoek (Montaño et al.) komt naar voren dat het grootste percentage (34%) van de bekende gevallen van MPS-7 prenataal of in het eerste jaar na de geboorte werd gediagnosticeerd, 11% op 3-5-jarige leeftijd, 20% op 5-10-jarige leeftijd en 12% > 10 jaar. Patiënten met de infantiele vorm en hydrops foetalis in de anamnese die de kindertijd hadden overleefd, hadden een ziektepresentatie die varieerde van mild tot ernstig; dit roept de gedachte op dat de aanwezigheid van hydrops foetalis niet per se een voorspellende waarde heeft ten aanzien van de ziekte-ernst.

De oorzaak van mucopolysaccharidose [1](#), [2](#), [3](#)

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 MPS-7 is de onderliggende oorzaak van het ontstaan van de ziekte een mutatie in het GUSB-gen, dat codeert voor het enzym β -glucuronidase. Dit enzym is essentieel voor het metaboliseren van de GAG's chondroïtinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat.

Het mechanisme van mucopolysaccharidose [1](#), [10](#)

De enzymdeficiëntie die optreedt bij MPS leidt tot een verstoring in de hydrolyse van dermatansulfaat, heparaansulfaat, keratansulfaat, chondroïtinesulfaat en/of hyaluronan (hyaluronzuur), geïsoleerd of in enigerlei combinatie. Hierdoor ontstaat stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in lysosomen (bij MPS-7 zijn dat chondroïtinesulfaat, 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 verdrinking van andere celorganellen en misvorming van de celkern. In de loop van dit proces raken de cellen vergroot en ontstaat organomegalie en disfunctie 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: kerataansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-IV B	Morquio B (β -galactosidase: kerataansulfaat)
MPS-VI	Maroteaux-Lamy (arylsulfatase-B: dermatansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-VII	Sly (β -glucuronidase: chondroitinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat)
MPS-IX	Natowicz (hyaluronidase 1: hyaluronan)

Symptomen van mucopolysaccharidose type 7 [1](#), [4](#), [5](#), [6](#)

Klinische presentatie

De meest voorkomende klinische verschijnselen bij patiënten met MPS-7 zijn hydrops foetalis, dysostosis multiplex, grove gelaatstreken, macrocefalie, macroglossie, hernia umbilicalis/inguinalis, hepatosplenomegalie, corneatroebeling, recidiverende otitis en respiratoire infecties en een verminderde longfunctie. Cardiale verschijnselen zijn onder andere valvulopathie en cardiomyopathie.

De prenatale/neonatale vorm van MPS-7

De meest ernstige vorm van MPS-7 presenteert zich met (prenatale of neonatale) non-immune hydrops foetalis en Hurler-achtige symptomen als hernia inguinalis of umbilicalis, grove gelaatstreken, hepatosplenomegalie, skeletdysplasie, cardiorespiratoire verschijnselen, mentale retardatie en recidiverende otitis. Van de baby's bij wie de ziekte zich presenteert met prenatale hydrops foetalis overlijdt een groot percentage in utero of kort na de geboorte.

Mildere vormen van MPS-7

Bij de mildere vormen van MPS-7 domineren musculoskeletale afwijkingen het ziektebeeld. Bij het overgrote deel van de patiënten is sprake van een geringe lichaamslengte met korte romp en nek, deformiteiten van onder andere borstkas en wervelkolom en artropathie. Bij patiënten met een gematigde of milde vorm van de ziekte zijn de skeletafwijkingen echter van lichte aard.

Een beperkt vocabulaire en mentale retardatie zijn de meest voorkomende neurologische verschijnselen bij MPS-7.

De maximale levensverwachting voor patiënten met een gematigde/mildere vorm is tussen de 40 en 50 jaar.

Symptomen op een rij

Algemeen

- [hydrops foetalis](#)

Musculoskeletaal

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

Neurologisch

- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [mentale retardatie](#)
- [hydrocefalie](#)
- [ruggenmergcompressie](#)

Cardiovasculair

- [valvulopathie](#)
- [regurgitatie \(mitralis-\)](#)
- [ventriculaire hypertrofie \(LVH\)](#)
- [dilaterende cardiomyopathie](#)

Gastro-intestinaal

- [hernia inguinalis/umbilicalis](#)
- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)

Renaal

- [nefropathie](#)
- [nierfalen](#)

Respiratoir

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

Oculair

- [visusbeperking](#)
- [corneatroebeling](#)
- [fotofobie](#)

KNO

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

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 7 [1](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#)

Net als alle andere vormen van MPS, is MPS-7 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-7 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-7:

Algemeen

- hydrops foetalis

Musculoskeletaal

- grove gelaatstrek
- macrogloss
- faciale dysmorf
- macrocefal
- groeiachtersta
- dysostose (dysostosis multiple)
- botdeformat
- artropath
- genu valg
- kyfose (gibbu
- scoliose

Neurologisch

- ontwikkelingsachtersta
- vertraagde spraak-taalontwikkelin/li>
- mentale retardat
- hydrocefal
- ruggenmergcompress

Cardiovasculair

- valvulopathie
- regurgitatie (mitralis-)
- ventriculaire hypertrofie (LVH)
- dilaterende cardiomyopathie

Gastro-intestinaal

- hernia inguinalis/umbilicalis
- hepatomegalie
- splenomegalie

Renaal

- nefropathie
- nierfalen

Respiratoir

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

Oculair

- visusbeperking
- corneatroebeling
- fotofobie

KNO

- recidiverende otitis
- gehoorverlies (gemengd)

Klinisch-chemische diagnose

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 β -glucuronidase-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 GUSB-gen die bij een individu mucopolysaccharidose-7 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 mutaties in het GUSB-gen bekend zijn.

Behandeling van mucopolysaccharidose type 7

Enzymvervangende therapie (ERT)

Door middel van enzymvervangende therapie wordt het enzymtekort gecompenseerd met intraveneus toegediend, kunstmatig vervaardigd recombinant enzym (ERT).

MPS-7 kan behandeld worden met enzymvervangende therapie. Naast deze behandelmogelijkheid zal, afhankelijk van de mate waarin patiënten zijn aangedaan en eventueel aanwezige comorbiditeit, symptomatische behandeling nodig zijn.

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

- <https://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/bijzondere-zorg/lysosomale-stapelingsziekte-expertisecentrum.htm>
- <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/specialismen/klinische-genetica>

Bronnen

1. 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>
2. 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>
3. 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>
4. Montañó AM et al. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *J Med Genet.* 2016 Jun;53(6):403-18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893087>
5. Gniadek TJ, Singer N, Barker NJ, Spevak PJ, Crain BJ, Valle D, Halushka MK. Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome). *Cardiovasc Pathol.* 2015 Sep-Oct;24(5):322-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26141114>
6. Staretz-Chacham O1, Lang TC, LaMarca ME, Krasnewich D, Sidransky E. Lysosomal storage disorders in the newborn. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):1191-207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2768319>
7. 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>
8. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol.* 2015; 9: 1633–1644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567234>
9. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep.* 2014 Jan;16(1):389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264718>
10. 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>
11. Furlan F, Rovelli A, Rigoldi M, et al. A new case report of severe mucopolysaccharidosis type VII: diagnosis, treatment with haematopoietic cell transplantation and prenatal diagnosis in a second pregnancy. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):128. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0566-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238262>