

## Informatie over Mucopolysaccharidose (MPS) type III (Sanfilippo Syndroom)

### Wat is MPS III en hoe wordt het veroorzaakt?

Mucopolysaccharidose type III (of MPS III) is een zeldzame, erfelijke, progressieve stofwisselingsziekte. De ziekte werd rond 1960 voor het eerst beschreven door de artsen Meier en Sanfilippo en wordt daarom ook wel het Sanfilippo syndroom genoemd. MPS III komt voor bij 1 op de 150.000 kinderen in Nederland. Jaarlijks worden er in ons land 1 á 2 kinderen met deze ziekte geboren.

MPS III is een lysosomale stapelingsziekte. Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens die verantwoordelijk zijn voor het recyclen en afbreken van verschillende stoffen in ons lichaam. Een verzameling van stoffen die afgebroken wordt in de lysosomen is de groep van mucopolysacchariden (ook wel glycosaminoglycanen of GAGs genoemd). Voor het afbreken van deze GAGs heeft het lichaam verschillende enzymen nodig. Bij mensen met MPS III wordt één van deze enzymen niet, te weinig of verkeerd aangemaakt. Hierdoor kan een specifieke GAG, heparansulfaat, niet goed worden afgebroken. Heparansulfaat wordt in verschillende stappen afgebroken. Vier van deze stappen worden uitgevoerd door enzymen (een soort eiwitten) waarvan een verminderde werking leidt tot MPS III. Afhankelijk van welke van deze vier enzymen minder goed werkt wordt MPS III opgedeeld in vier verschillende groepen.

DNA-veranderingen in het *SGSH*-gen leiden tot een verminderde werking van het enzym sulfamidase en veroorzaken MPS IIIA (Sanfilippo syndroom type A). Een verminderde werking van het N-Acetyl- $\alpha$ -glucosaminidase door DNA-veranderingen in het *NAGLU*-gen veroorzaakt MPS IIIB (Sanfilippo syndroom type B). DNA-veranderingen in het *HGSNAT*-gen veroorzaken een defect in het enzym AcetylCoA:  $\alpha$ -glucosaminide N-acetyltransferase en leiden tot MPS IIIC (Sanfilippo syndroom type C). De verminderde werking van N-acetylglucosamine 6-sulfatase leidt tot MPS IIID (Sanfilippo syndroom type D) en wordt veroorzaakt door veranderingen in het *GNS*-gen.

Wanneer één van deze enzymen onvoldoende werkt, wordt heparansulfaat minder goed afgebroken en stapelt het op in de lysosomen, waardoor symptomen ontstaan. De verschillende typen MPSIII leiden tot vergelijkbare medische problematiek. Wel kan er tussen verschillende patiënten veel variatie bestaan in de ernst van de symptomen. De ernst van de problematiek kan zelfs tussen twee patiënten uit één familie verschillen. Over het algemeen wordt gezien dat patiënten met MPSIIIA vaak eerder ernstigere klachten krijgen.

De zwangerschap en de vroege ontwikkeling verlopen vaak normaal. De eerste verschijnselen van de ziekte treden vaak op tussen de leeftijd van twee en zes jaar. Vaak wordt dan opgemerkt dat er sprake is van een vertraagde ontwikkeling en problemen in het gedrag. Ook hebben kinderen vaak veelvuldig luchtweginfecties, zoals oorontstekingen.

In eerste instantie gaat de ontwikkeling niet meer vooruit. In een later stadium gaat de ontwikkeling zelfs achteruit, zowel de verstandelijke ontwikkeling als verlies van geleerde bewegingen (motore functies). Gedragsproblemen komen veel voor en nemen met de leeftijd toe en het kan gaan om

onrustig, destructief, angstig en agressief gedrag. De gedragsproblemen kunnen dermate ernstig zijn dat mensen met MPS III thuis moeilijk te begeleiden zijn.

Veel patiënten met MPS III hebben problemen met het slapen, waarbij ze moeilijk in slaap kunnen vallen, meerdere malen per nacht wakker worden en vroeg wakker zijn.

Patiënten kunnen een aantal typische, uiterlijke kenmerken hebben zoals grove gelaatstreken, dik en stug haar en een verdikte onderlip. Op de kinderleeftijd hebben veel patiënten vaak bovenste luchtweginfecties. Veel patiënten hebben daarnaast periodes met diarree. Ook hebben een aantal patiënten gehoorsverlies, een kleine lengte en/ of epilepsie.

Door de achteruitgang in verstandelijke en motore functies hebben patiënten met MPS III een verkorte levensverwachting. Patiënten met MPS IIIA overlijden vaak in hun tienerjaren. Patiënten met MPS IIIC overlijden gemiddeld rond de leeftijd van 34 jaar. Voor de twee andere typen is de levensverwachting niet expliciet onderzocht, maar ook deze patiënten overlijden op jongvolwassen leeftijd.

### **Welke medische adviezen zijn er?**

MPS III is niet te genezen. De behandeling verschilt per persoon doordat deze gericht is op de specifieke klachten die iemand heeft. Mensen met MPS III worden verwezen naar de metabole arts in het Academisch medisch centrum te Amsterdam, omdat hier de expertise voor deze ziekte het grootst is. De behandeling wordt vanuit de metabole arts in dit centrum gecoördineerd, maar de zorg zal geleverd worden door verschillende artsen op basis van de specifieke medische problematiek die iemand heeft.

### **Hoe erft MPS III over?**

MPS III wordt veroorzaakt doordat er een verandering optreedt in het *SGSH*-gen (MPS IIIA), het *NAGLU*-gen (MPS IIIB), het *HGSNAT*-gen (MPS IIIC), of het *GNS*-gen (MPS IIID).

Alle vormen van MPSIII erven autosomaal recessief over. Bij deze vorm van overerving heeft iemand alleen de ziekte als hij of zij in *beide* kopieën van hetzelfde gen een afwijking heeft. Iemand die maar in één kopie van het gen een afwijking heeft is drager. Dragere hebben geen verschijnselen van de aandoening.

Als beide ouders drager zijn van een afwijking in hetzelfde gen, dan hebben ze een verhoogde kans op een kind met de aandoening. Die kans is voor ieder kind 25% (1 op 4). Dit geldt zowel voor zonen als voor dochters.

### **Wat betekent het voor andere familieleden?**

Voor andere familieleden dan de ouders, is de kans op een kind met de aandoening klein (<1%). Dit komt omdat de kans klein is dat hun partner ook drager is. Alleen als een drager kinderen krijgt met een bloedverwant, is de kans op een kind met de ziekte wel duidelijk verhoogd.

### **Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?**

Als een paar met eerder een kind met de aandoening een kinderwens heeft, is het mogelijk om vóór of tijdens de zwangerschap na te gaan of het ongeboren kind de aanleg heeft. Dit kan alleen als de mutatie in de familie bekend is.

Onderzoek vóór het zwanger worden is mogelijk via PGD (embryoselectie). Hiervoor is een IVF-behandeling (reageerbuisbevruchting) nodig. Voordat embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder, worden deze getest op de aanleg. Alleen embryo's zonder de aanleg voor MPS III worden teruggeplaatst. Meer informatie hierover is te vinden via [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl).

### Onderzoek tijdens de zwangerschap

Prenatale diagnostiek kan uitgevoerd worden door middel van een vlokentest rond de 11e week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschapsduur. Beide testen hebben een klein risico op vruchtdood, respectievelijk 0.2% (2 op 1000) en 0.1% (1 op 1000). Indien uit het onderzoek blijkt dat het ongeboren kind de aandoening heeft, kunt u eventueel besluiten om de zwangerschap af te breken.

Meer informatie over een erfelijke aandoening en kinderwens staat op <https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

### **Waar vind ik meer informatie?**

Voor meer informatie kunt u terecht op de volgende websites:

<https://www.stofwisselingsziekten.nl/stofwisselingsziekten/ziekte-informatie/>

<https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/mucopolysaccharidose-iii-mps-iii>