

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

### **Synoniemen (voor alle types):**

Syndroom van Sanfilippo  
Ziekte van Sanfilippo  
Mucopolysaccharidose Type III  
MPS 3  
Oligophrenische polydystrofie

Meest gebruikte namen:

Sanfilippo A  
Sanfilippo B  
Sanfilippo C  
Sanfilippo D

### **Inleiding**

Sanfilippo A, B, C en D zijn typen van de erfelijke stofwisselingsziekte MPS 3, die ook wel het syndroom van Sanfilippo wordt genoemd. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

#### *Verschillende vormen van MPS 3*

De eerste die een patiënt met MPS 3 beschreef, was niet de Amerikaanse arts Sanfilippo, maar deze heeft wel zijn naam aan het syndroom mogen geven. Er zijn vier typen van de ziekte, aangeduid met type A t/m D. Elk type wordt veroorzaakt door het ontbreken van een ander enzym, maar de symptomen zijn niet verschillend. Daarom worden de symptomen van het syndroom van Sanfilippo allemaal beschreven in de ziektebeschrijving over MPS 3.

#### *Zeldzaamheid*

Het syndroom van Sanfilippo is, net als alle stofwisselingsziekten, zeldzaam. In België komen alle typen samen voor bij ongeveer 1 op de 55.000 geboren. De meeste patiënten hebben type A. Dit type komt voor bij 1 op de 86.000 levendgeboren kinderen. Omdat niet alle patiënten met Sanfilippo duidelijke kenmerken hebben, is het mogelijk dat ze niet altijd herkend worden als Sanfilippopatiënt.

### **Achtergrond**

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte celonderdelen worden afgebroken, of indringers van buiten een kopje kleiner worden gemaakt. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze elders in de cel hergebruikt

worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n vijftig enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van stoffen uitvoeren. Als er een enzym ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom. Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

#### *Te veel mucopolysacchariden*

Het molecuul dat niet kan worden verwerkt bij MPS 3 is een zogeheten mucopolysaccharide, een lange keten van eiwitten en suikers.

Mucopolysacchariden geven stevigheid aan bindweefsel, kraakbeen en bloedvaten en zijn een onderdeel van het hoornvlies (de buitenste laag van het oog). Ze heten ook wel glycosaminoglycanen (GAG's). Normaal gesproken worden GAG's continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAG's afgebroken. Bij MPS 3 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 3 is onderdeel van een 'familie' van ziektebeelden. Bij al deze ziekten zijn de lysosomen niet in staat om GAG's te recyclen omdat er één enzym ontbreekt, waardoor het afbraakproces ergens vastloopt. Deze familie van ziektebeelden noemen we mucopolysaccharidosen (afgekort MPS).

#### *Het defecte of ontbrekende enzym*

Het grote molecuul dat bij MPS 3 niet wordt afgebroken, heet heparan sulfaat. Bij de afbraak van dit molecuul zijn verschillende enzymen betrokken. Bij Sanfilippo is er een fout in één van vier enzymen. Daarom zijn er vier typen, waarvan de verschijnselen niet te onderscheiden zijn.

Het enzym dat ontbreekt bij

- Sanfilippo A is heparan N-sulfatase.
- Sanfilippo B is alpha-N-acetylglucosaminidase.
- Sanfilippo C is N-Ac-transferase.
- Sanfilippo type D is N-acetylglucosamine-6-sulfatase.

#### *Andere mucopolysaccharidosen*

Naast MPS 3 zijn er nog zes aandoeningen waarbij mucopolysacchariden zich in de lysosomen ophopen. Ze zijn allemaal vernoemd naar de eerste arts die de betreffende ziekte als eerste beschreef, maar hebben ook een nummer (MPS 1 t/m 7). Sommige zijn nog onder te verdelen in verschillende vormen, net als MPS 3. Op een rijtje:

MPS 1 (Hurler/Scheie)

MPS 2 (Hunter)

MPS 4 (Morquio)

MPS 6 (Maroteaux-Lamy)

MPS 7 (Sly)

(MPS 5 bestaat niet meer. In eerste instantie werd het syndroom van Scheie MPS 5 genoemd, maar toen bleek dat bij het syndroom van Scheie hetzelfde enzymdefect de boosdoener is, werd die ziekte onder MPS 1 geclassificeerd.)

### **Symptomen**

Bij het syndroom van Sanfilippo is de geestelijke ontwikkeling van de patiënt het meest aangedaan. De meeste patiënten ontwikkelen zich in hun eerste levensjaren normaal, maar kunnen iets vaker dan normaal lies- of navelbreuken hebben. De diagnose wordt vaak gesteld als het kind tussen de twee en zes jaar oud is. Een signaal is dat het kind geestelijk achter raakt. Ook komen hyperactiviteit en agressief gedrag vaak voor, evenals KNO-infecties (verkoudheden, oorontstekingen). Naarmate de ziekte vordert, gaat de patiënt geestelijk alleen nog maar achteruit. Het kind verliest vaardigheden zoals spreken, zindelijkheid en zelfstandig eten. De patiënten worden steeds onrustiger. Ze kunnen vaak moeilijk stilzitten en hebben soms periodes waarin ze nauwelijks slapen. Ze verliezen steeds meer het contact met hun omgeving en vertonen vaak moeilijk en agressief gedrag, soms met veel schreeuwen.

In een nog verder gevorderd stadium begrijpen ze bijna niets meer, en verliezen ze ook allerlei lichamelijke vaardigheden. Ze kunnen steeds minder goed lopen, waardoor ze uiteindelijk in een rolstoel belanden.

De lichamelijke kenmerken zijn veel minder prominent dan bij andere vormen van MPS. Kinderen vertonen soms overmatige haargroei en kunnen enigszins grove gelaatstrekken hebben, maar dit is niet bij alle patiënten het geval. Soms hebben ze last van lichte stijfheid in de gewrichten en bij sommige patiënten ontstaat in de tienerjaren pijn in 1 of beide heupen. De oorzaak van deze pijn is een afwijkende heupkop. In de kinderjaren kan de lever iets vergroot zijn. Bij de ernstigere vormen van het syndroom komt gehoorverlies veel voor.

Zoals gezegd zijn de symptomen niet kenmerkend voor een bepaald type van Sanfilippo. Toch kunnen er wel grote verschillen zijn, ook tussen patiënten van hetzelfde type. Er zijn patiënten met een veel milder beloop van de ziekte. Het is echter niet goed mogelijk om bij de diagnose te voorspellen in welke categorie een patiënt zal vallen. Van een aantal DNA-foutjes die Sanfilippo A veroorzaken is bekend dat ze geassocieerd zijn met een ernstig of milder beloop.

Een levensverwachting van patiënten met het syndroom van Sanfilippo is moeilijk te geven, omdat het verloop sterk kan verschillen van patiënt tot patiënt. Sommigen sterven al voor hun tiende of twintigste levensjaar, maar er zijn ook patiënten bekend die veel ouder worden.

### **Diagnose**

De vier typen Sanfilippo hebben dezelfde klinische kenmerken, maar worden veroorzaakt door defecten aan telkens een ander enzym. Deze enzymen zijn:  
Sanfilippo A: heparan N-sulfatase;  
Sanfilippo B:  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase;  
Sanfilippo C: N- Ac-transferase;  
Sanfilippo D: N-Acetyl-glucosamine-6-sulfatase.

De diagnose Sanfilippo kan gesteld worden aan de hand van onderzoek van bloed en urine, waarin de afwezigheid van één van de bovengenoemde enzymen kan worden aangetoond. De reden voor dit onderzoek is meestal het achterblijven van de mentale en lichamelijke ontwikkeling van het kind. Ook probleem- of extreem druk gedrag kan een reden zijn om een kind op Sanfilippo te testen.

Omdat het syndroom van Sanfilippo een erfelijke aandoening is, kunnen ook broertjes en zusjes aangedaan zijn. Zij kunnen worden getest als de diagnose bij één lid van het gezin is gesteld. Prenataal onderzoek is mogelijk om de ziekte bij eventuele volgende kinderen te detecteren.

### **Behandeling**

Op dit moment is er geen behandeling bekend om de gevolgen van het syndroom van Sanfilippo te stoppen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven zo lang het kan. Er is prenataal onderzoek naar deze ziekte mogelijk in door middel van een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.

Enzymvervangings therapie via de bloedbaan is bij Sanfilippo vooralsnog geen optie, omdat daarmee alleen lichamelijke problemen geremd kunnen worden (en die zijn bij Sanfilippo vaak het minste probleem) omdat het enzym niet aankomt in de hersenen. Op dit moment wordt de veiligheid van enzymvervangings therapie, toegediend in het hersenvocht, bij patiënten met Sanfilippo A getest.

Vanwege hun moeilijke gedrag en de sterke achteruitgang van hun verstandelijke vermogens worden veel Sanfilippo patiënten opgenomen in instellingen voor verstandelijk gehandicapten. Daar hebben ze veel baat bij een individueel dagprogramma dat op hun wisselende stemmingen en behoeften is aangepast.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).