

Dankbetuiging

Hartelijk danken wij prof. dr. Ph.G. de Groot van de afdeling Haematologie-DL, Universitair Medisch Centrum, Utrecht, voor het karakteriseren van het LAC en het bespreken van de casus.

Literatuur

1. Triplett DA. Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* 1998; 7: 18-22.
2. Arnout J, Vanrusselt M, Wittevrongel C, Vermeylen J. Monoclonal antibodies against beta-2-glycoprotein I: use as a reference material for lupus anticoagulant tests. *Thromb Haemost* 1998; 79: 955-958.
3. Arnout J, Meijer P, Vermeylen J. Lupus anticoagulant testing in Europe: an analysis of results from the first European concerted action on thrombophilia (ECAT) survey using plasma spiked with monoclonal antibodies against human β_2 -glycoprotein I. *Thromb Haemost* 1999; 81: 929-934.

4. Arnout J, Vermeylen J. Lupus anticoagulant: influence on the international normalized ratio. *Thromb Haemost* 1999; 81: 847-849.
5. Bijsterveld NR, Middeldorp S, Berends F, Büller HR. Monitoring therapy with vitamin K antagonists in patients with lupus anticoagulant: effect on different tests for INR determination. *J Thrombos Thrombol* 2000; 9: 263-269.

Summary

A lupus anticoagulant with special characteristics. Janssen MJW, Dool EJ van den, Berends F. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 281-283.

This case concerns a patient with an isolated prolongation of the PT due to the presence of a lupus anticoagulant (LAC). The most special property of this LAC is its variable influence on the tests for coagulation factors when various recombinant reagents are used.

Key-words: case reports; hemostasis; coagulation; lupus anticoagulant.

Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 283-288

Een peuter met gelaatsafwijkingen en een opeenstapeling van klachten in de eerste twee levensjaren

P.M.W. JANSSENS¹, W. BRUSSEL¹ en R.A. WEVER²

Een patiënt wordt gepresenteerd, die de eerste twee levensjaren diverse medische problemen had die ogenschijnlijk los van elkaar stonden. De combinatie van deze medische problemen, tezamen met de kenmerkende dysmorphe gelaatsafwijkingen, leidde tot de overweging van een syndroom, zij het relatief laat. Hij bleek uiteindelijk de ziekte van Hurler te hebben. Deze ziekte, ook wel mucopolysaccharidose type I genaamd, wordt veroorzaakt door deficiëntie van het lysosomale enzym α -iduronidase. De α -iduronidase-activiteit in leukocyten van de patiënt was minder dan 1% van die bij controlepersonen. De kliniek, diagnostiek, biochemie en pathogenese van de ziekte van Hurler worden besproken.

Trefwoorden: casuïstiek, mucopolysaccharidose, lysosomale stapelingsziekte, Hurler

Presentatie en kliniek

De patiënt die wij beschrijven betreft het tweede kind, een jongetje, van niet-consanguïne ouders, dat

Klinisch Chemisch Laboratorium en afd. Kindergeneeskunde, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem¹ en Laboratorium Kindergeneeskunde en Neurologie, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen²

Correspondentie: Dr. P.M.W. Janssens, Klinisch Chemisch Laboratorium, Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 9555, 6800 TA Arnhem. E-mail: pjanssens@alysis.nl.

werd geboren na een ongecompliceerde zwangerschap. In de familie kwamen geen erfelijke ziekten of stofwisselingsziekten voor. Na een geslaagde thuisbevalling werd het kind kortdurend opgenomen in verband met lichte respiratoire insufficiëntie en verdenking op meconiumaspiratie. Na behandeling met extra zuurstof en antibiotica trad voorspoedig herstel op.

Rond de leeftijd van 6 maanden werd opgemerkt dat het kind een te sterke toename van de schedelomtrek had. Klinisch waren er daarbij geen tekenen van verhoogde druk in de hersenen. MRI van de hersenen op de leeftijd van 7 maanden toonde wijde zijventrikels en derde ventrikel, met een vierde ventrikel die normaal van proportie was, een beeld geduid als hydrocefalie zonder tekenen van drukverhoging. De testen op congenitale infecties als mogelijke verklaring voor de hydrocefalie (cytomegalovirus en toxoplasmose) bleken negatief. Als oorzaak voor de hydrocefalie werd verondersteld dat deze mogelijk het gevolg was van een resorptieprobleem of aquaductstenose. Ter behandeling vond ventrikeldrainage plaats. Alhoewel de indruk bestond dat hierna de motorische ontwikkeling op gang begon te komen, waarbij er op een gegeven moment zelfs gesproken werd van een alerte, vrolijke jongen, scoorde het kind op een leeftijd van 14 maanden toch een ontwikkelingsleeftijd van 10 maanden. Er was dus ontegenzeggelijk sprake van psychomotorische retardatie. Bij lichamelijk onderzoek werd een wisselende nystagmus gezien; er waren geen af-

wijkingen in KNO-gebied of het hart en geen palpabele lever en milt. Wel waren er recidiverend bovenste en onderste luchtweginfecties, met bronchiale hyperreactiviteit en astma bronchiale. Hiervoor werd medicatie voorgeschreven (inhalatie-corticosteroid). Inmiddels kwam er een liesbreuk aan het licht, waaraan het kind op de leeftijd van 1,5 jaar door de uroloog werd geopereerd. Tijdens poliklinische controle op ruim 2-jarige leeftijd vertelden de ouders dat hun zoontje steeds verder achterop raakte. Het kind kon wel staan, maar nog niet lopen. Het at alleen geprakt voedsel en sprak losse, veelal moeilijk verstaanbare woordjes. Tevens leek er sprake van verminderd gehoor. Lichamelijk onderzoek toonde een typische fysionomie. Er was nog steeds een uitgesproken macrocefalie. De schedelgroei was disproportioneel, er was zgn. frontal bossing en een nog open fontanel; verder had het kind een geringe ptosis, een brede neusrug, een tentvormige mond, een typisch gebit met afwijkende stand en kleine tandjes, weinig mimiek, open mond-gedrag, snurken en een lage oor-inplant (het geheel kon worden omschreven als een zgn. 'poker face'). De eerder waargenomen nystagmus was verdwenen. Gastro-intestinaal was er sprake van moeilijke defecatie, ondanks het gebruik van laxantia. De buik bleek bol en slap. Er was een kleine navelbreuk. Lever en milt waren niet vergroot. Er was geen icterus en er waren geen aanwijzingen voor hartfalen. Orthopedisch bleken bepaalde heupbewegingen moeilijk. Het kind kon de vingers niet strekken en had brede nagels. Neurologisch oogde het jongetje gegeneraliseerd hypotoon, met dystrofische musculatuur van de benen en lichte flexie-contracturen beiderzijds in de knieën. Diverse reflexen waren symmetrisch goed opwekbaar. Radiologisch was er sprake van heupdysplasie. Er waren geen afwijkingen aan de wervellichamen. Het EEG op ruim 2-jarige leeftijd werd door de neuroloog als onvoldoende gedifferentieerd beschreven. Bij MRI werden geen duidelijke intracerebrale afwijkingen gevonden en bleek er een goede liquordrainage door middel van de aanwezige ventriculo-peritoneale drain. Door de oogarts werd beiderzijdse aanwezigheid van corneatroebeling en myopie geconstateerd. Dit alles deed de vraag rijzen of er een syndroom in het spel was. Gezien bovenstaande bevindingen (afwijkend gelaat, macrocefalie met hydrocefalie, respiratoire problemen en liesbreuk) werd daarbij gedacht aan een erfelijke stofwisselingsziekte en wel concreet de ziekte van Hurler.

Laboratoriumonderzoek en diagnose

Op ruim 2-jarige leeftijd werd bij het kind voor het eerst onderzoek in urine en bloed naar erfelijke stofwisselingsziekten ingezet, waarbij als gebruikelijk onderzocht werden het intermediaire, suiker-, amino-zuur- en purine- en pyrimidine-metabolisme (d.m.v. onderzoek van organische zuren, purines+pyrimidines en suikers in urine en aminozuren in urine en bloed) en de uitscheiding van onafgebroken restproducten van oligosacchariden en glycosaminoglycanen. In de dimethylmethyleen-blauw-test (DMB-test; 1-3), een screeningstest om mucopolysaccharidosen op te sporen, werden bij herhaling sterk verhoogde uitslagen

gevonden: 82 en 107 mg/mmol creatinine (referentiewaarde 8-22 mg/mmol creat.). Een ééndimensionale elektroforese van de glycosaminoglycanen (4) liet verhoogde excretie van dermatansulfaat en heparaansulfaat in de urine zien. Meting van de lysosomale enzymen in leukocyten toonde een deficiëntie van α -iduronidase (0,7 nmol/u/mg eiwit; referentiewaarde 105-325). De bevinding van de verhoogde uitscheiding van dermatansulfaat en heparaansulfaat in de urine en de deficiëntie van het lysosomale enzym α -iduronidase in leukocyten wezen eenduidig op de aanwezigheid van de ziekte van Hurler. Het klinisch beeld, met de diverse in de loop der tijd waargenomen afwijkingen, werd hiermee verklaard.

In plasma werd verder een licht verhoogde chitotriosidase-activiteit gevonden (196 nmol/u/mg eiwit; referentiewaarde < 163). Dit kan goed kan passen bij een lysosomopathie. Verhoging van chitotriosidase, een enzym afkomstig uit geactiveerde macrofagen, wordt bij ca. éénderde van de lysosomale stapelingsziekten gevonden (5). Het routine klinisch-chemisch onderzoek bij de patiënt toonde geen opmerkelijke resultaten wat betreft de gemeten metaboliëten, enzymen en hematologie. Het eiwit in liquor was met 1,67 g/l verhoogd (referentiewaarde < 0,45 g/l); een relatie van een verhoogde liquor-eiwitconcentratie met de ziekte van Hurler is ons niet bekend. Om de diagnose geheel zeker te stellen en de erfelijke afwijking in kaart te brengen werd nog een huidbiopt voor fibroblastenkweek afgenomen; hierin werd (later) een α -iduronidase-activiteit van 4,1 nmol/u/mg eiwit vastgesteld (referentiegebied normalen 200-700 nmol/u/mg eiwit; patiënten (n=10) 0-4,1 nmol/u/mg eiwit). Tenslotte werd ook nog de α -iduronidase activiteit van beide ouders in de leukocyten gemeten: de activiteit in de leukocyten van de moeder was 129 nmol/u/mg en van vader 100 nmol/u/mg eiwit (referentiegebied normalen 105-325 nmol/u/mg eiwit; obligaat heterozygoten (n=30) 38-247 nmol/u/mg eiwit; patiënten (n=23) 0-6,5 nmol/u/mg eiwit). De waarden van beide ouders passen bij heterozygotie voor de ziekte van Hurler (niet tegenstaande het feit dat ze, gezien de overlap tussen normalen en obligaat heterozygoten, niet bewijzend voor heterozygotie zijn).

Beschouwing

Biochemisch defect

De ziekte van Hurler is één van de mucopolysaccharidosen (tabel 1), een lysosomale stapelingsziekte (reviews 3, 6-8). Lysosomale stapelingsziekten zijn het gevolg van een deficiëntie van lysosomale enzymen, veroorzaakt door onvoldoende activiteit of afwezigheid van één van de ongeveer 40 in lysosomen gelokaliseerde enzymen. Lysosomale enzymen zijn hydrolasen met een pH-optimum van 5 of lager, die lipiden, eiwitten, koolhydraten, RNA, DNA, andere complexe macromoleculen en micro-organismen kunnen afbreken. De lysosomale stapelingsziekten worden veelal onderscheiden naar de groepen substraten die door de hydrolasen worden afgebroken, te weten de mucopolysaccharidosen (genoemd naar de enzymen verantwoordelijk voor de afbraak van mucopoly-

sacchariden, ook wel glycosaminoglycanen genaamd), de oligosaccharidosen (genoemd naar de enzymen die de afbraak van glycoproteïnen verzorgen), sfingolipidosen (genoemd naar de enzymen die sfingolipiden afbreken). De enzymdeficiënties resulteren doorgaans in ophoping van substraat in de lysosomen, met als resultaat cel- en weefselschade en -vergroting.

Mucopolysacchariden (of beter glycosaminoglycanen) zijn de meest voorkomende heteropolysacchariden in het lichaam. Het zijn lange onvertakte anionische polysacchariden, opgebouwd uit repeterende disacchariden, afhankelijk van het type glycosaminoglycaan (3, 7-9). De disacchariden bestaan uit monosacchariden, uronzuren en aminosuikers zoals galactose, glucuronzuur, iduronzuur, en N-acetylgalactosamine en zijn vaak op de 4- of 6-positie van de suiker gesulfateerd. Ook andere modificaties zijn soms aanwezig. De meest voorkomende glycosaminoglycanen zijn chondroitinesulfaat, dermatansulfaat, heparaansulfaat en kerataansulfaat (figuur 1). Glycosaminoglycanen komen voornamelijk voor op het celoppervlak en in de extracellulaire matrix, alwaar ze gebonden zijn aan (structuur-)eiwitten, waarbij proteoglycanen worden gevormd (7). Heparansulfaat dat voorkomt op het celoppervlak vervult een functie in diverse interacties van cellen met groeifactoren, cytokinen, lipoproteïnen en adhesiemoleculen (groei, differentiatie, adhesie en motiliteit van cellen bepalend). Chondroitinesulfaat is een bestanddeel van kraakbeen, bindweefsel, bot en pezen en treedt o.m. op als smeermiddel. Dermataansulfaat komt voor in de huid, kerataansulfaat in haren. Verwant aan heparaansulfaat, tenslotte, is het bekende glycosaminoglycaan heparine, dat afkomstig is uit secretiegranulae van mestcellen en werkt als remmer van de bloedstolling (10).

De afbraak van glycosaminoglycanen vindt plaats in

de lysosomen door de opeenvolgende werking van sulfatasen en exoglycosidasen. De werking van deze enzymen wordt bepaald door de voor hen specifieke bindingsplaatsen tussen de suikereenheden en modifierende groepen. Aangezien gelijksoortige bindingen tussen suikers in meerdere glycosaminoglycanen voorkomen betekent dit dat sommige enzymen op meerdere soorten glycosaminoglycanen inwerken, terwijl sommige andere op één enkel glycosaminoglycaan inwerken (figuur 1). Deficiëntie van een bepaald enzym kan daardoor tot stagnatie in de afbraak van meerdere soorten glycosaminoglycanen tegelijk leiden. De karakteristieke ophoping van een bepaalde set glycosaminoglycanen op zich geeft zodoende reeds een aanwijzing omtrent het type enzymdeficiëntie dat er is (8). Anno 2002 zijn er van 11 enzymen betrokken bij de glycosaminoglycaanafbraak deficiënties bij patiënten gevonden (8).

De ziekte van Hurler erft autosomaal recessief over. Het gen dat codeert voor α -iduronidase is geheel in kaart gebracht. Er zijn enkele tientallen mutaties bekend die leiden tot de ziekte van Hurler/Scheie (7, 11). Daarvan komen het meest voor de puntmutatie W402X en in wat minder mate de mutaties Q70X en P533R (7, 11, 12). Deze zijn tezamen verantwoordelijk voor 15-65% van de mutante allelen, afhankelijk van de populatie.

Diagnostiek

Nagenoeg alle thans bekende mucopolysaccharidosen leiden in meerdere of mindere mate tot een verhoogde uitscheiding van glycosaminoglycanen in urine (tabel 1). Bij verdenking op een mucopolysaccharidose kan daarom begonnen worden met een eenvoudige meting van de totale in urine uitgescheiden glycosaminoglycanen. Dit kan met behulp van

Tabel 1. Kenmerkende bevindingen bij mucopolysaccharidosen: + symptoom aanwezig, n: normaal, \uparrow : verhoogd, $\uparrow\uparrow$: sterk verhoogd (naar 7, 8).

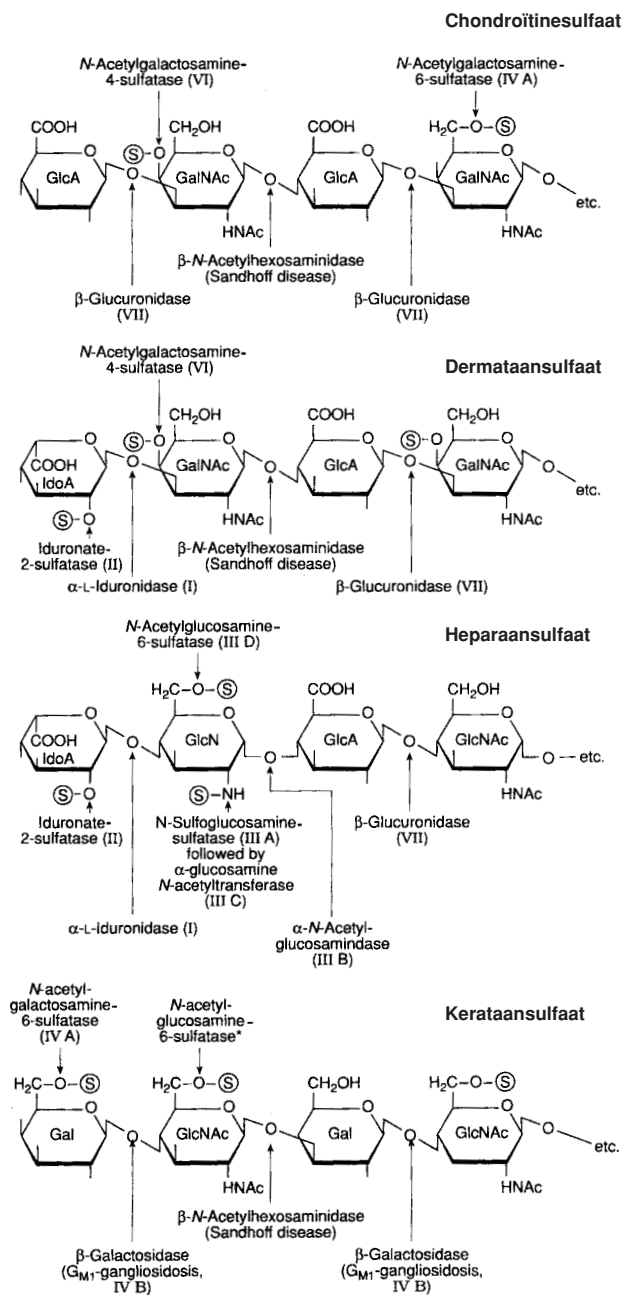
Stoornis / afwijking	MPS type									
	I	II	IIIA	IIIB	IIIC	IIID	IVA+B	VI	VII	IX
hydrops foetalis	+						+		+	
lies- en navelbreuk	++	++							++	
respiratoire infecties	++	++	+	+	+	+	+	+	++	
orgaanvergroting	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
hartafwijkingen	+	+	(+)	(+)	(+)		(+)	+	+	
skeletafwijkingen	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
grof gelaat	++	++	+	+	+	+	+	+	+	
macrocefalie	++	++							++	
psychomotore retardatie	++	(+)	++	++	++	+			+	
(epileptische) aanvallen	+		(+)	(+)	(+)	(+)			(+)	
corneatroebeling	++						+	++	+	
gehoorverlies	+	+	+	+	+	+	+		+	
tongvergroting	++	+								
hypertrichose	+	++	++	++	++	++		+	+	
urine glycosaminoglycanen	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	$\uparrow\uparrow$	n- \uparrow	n- \uparrow	n- \uparrow	\uparrow	n

een van de kwantitatieve screeningstests. Bekende veelgebruikte testen die hiervoor beschikbaar zijn, zijn gebaseerd op reactie van residuen in de glycosaminoglycanen met stoffen als carbazol en orcinol (reageren met uronzuurresiduen), methyl-benzothionhydrazon (reageert met gesulfateerde hexosamine-residuen) of de basische kleurstoffen zoals dimethylmethyleenblauw (geven metachromatische verkleuring a.g.v. de rangschikking van de kleurstofmoleculen langs de polymere anionische matrix) (2, 3, 8). Bij interpretatie van de resultaten dient rekening te worden gehouden met de normale variatie in de urineconcentratie en met de sterke leeftijdsafhankelijkheid van de uitscheiding van glycosaminoglycanen. De sterkste afname van de normale glycosaminenuitscheiding wordt gezien in het eerste levensjaar, gevolgd door een langzamer afname in de verdere kinderjaren (1, 2, 8). Kwalitatieve spottests voor glycosaminoglycanen in urine die met de urine-concentratie en/of de leeftijdsafhankelijke uitscheiding van glycosaminoglycanen geen rekening houden zijn niet betrouwbaar (13). Zodra een verhoogde uitscheiding van glycosaminoglycanen in urine wordt gevonden dient nader te worden vastgesteld welk van de glycosaminoglycanen feitelijk verhoogd is. Dit geschiedt door middel van scheiding van de glycosaminoglycanen met elektroforesis. Hiermee kan men reeds een redelijk idee krijgen welk type mucopolysaccharidose er mogelijk in het spel is (2, 3, 8). Uiteraard dient een specifieke enzymdeficiëntie definitief bevestigd te worden door middel van een directe enzymmeting. Hiertoe gebruikt men doorgaans leukocyten. In het ideale geval wordt de diagnostiek afgerond door middel van mutatieanalyse. Echter, ook aan de hand van enzymdiagnostiek, zonder mutatieanalyse, kan tot een definitieve diagnose worden gekomen. Prenataal onderzoek is mogelijk door middel van vruchtwateronderzoek op glycosaminoglycanen en meting van α -iduronidase of DNA-onderzoek in de amnioncellen of chorionvilli.

Kliniek

De ziekte van Hurler/Scheie is één van de elf bekende mucopolysaccharidoses (tabel 1; 8). Als gevolg van het deficiënte lysosomale enzym α -iduronidase treedt er stapeling op van de beide glycosaminoglycanen waarop α -iduronidase bij de afbraak inwerkt, te weten dermatansulfaat en heparaansulfaat (figuur 1). Deze zich ophopende substraten worden teruggevonden in onder meer de urine. In lymfocyten zijn de zich ophopende glycosaminoglycanen te zien als granulae.

In het algemeen kan gesteld worden dat de mucopolysaccharidosen leiden tot defecten c.q. afwijkingen in de inwendige organen waaronder de luchtwegen, het hart en de lever, het skelet, het uiterlijk, het zenuwstelsel en de zintuigen (ogen en gehoor), (tabel 1) (6-8, 14, 15). Deficiëntie van het enzym α -iduronidase uit zich in twee onderscheiden klinische ziektebeelden, de ziekte van Hurler en de ziekte van Scheie. Het wezenlijke verschil tussen deze beide ziekte typen is de ernst en het moment van presentatie, waarbij de ziekte van Hurler de ernstige, zich



Figuur 1. Structuur en afbraak van glycosaminoglycanen (mucopolysacchariden). GlcA: glucuronzuur, GalNAc: N-acetylgalactosamine, IdoA: iduronzuur, GlcNAc: N-acetylglucosamine, Gal: galactose, S: SO₃H. * kan worden overgeslagen door N-acetylhexosaminidase isoenzym A. De enzymen die deficiënt kunnen zijn, met tussen haakjes de mucopolysaccharidose typenummering, zijn aangegeven: α -iduronidase: Hurler, Scheie en varianten; iduronaat-2-sulfatase: Hunter; N-sulfo-glucosamine sulfatase (syn. heparine sulfamidase): Sanfilippo A; α -N-acetylglucosaminidase: Sanfilippo B; α -glucosamine N-acetyltransferase: Sanfilippo C; N-acetylglucosamine-6-sulfatase: Sanfilippo D; N-acetylgalactosamine-6-sulfatase: Morquio A; β -galactosidase: Morquio B; N-acetylgalactosamine-4-sulfatase: Maroteaux-Lamy; β -glucuronidase: Sly. Uit ref. 9, blz. 311. Nog niet in de figuur vertegenwoordigd is hyaluronidase (deficiëntie van dit op dermataan sulfaat inwerkende enzym geeft de ziekte van Natowicz, MPS IX; 2,3). De ziekte van Sandhoff, veroorzaakt door deficiëntie van het β -N-acetylhexosaminidase (een enzym dat ook inwerkt op glycosaminoglycanen, figuur 1) wordt niet tot de mucopolysaccharidosen, maar tot de sfgolipidosen gerekend.

vroeg openbarende vorm van de ziekte is, en de ziekte van Scheie de minder ernstige, zich laat openbarende vorm. Onze patiënt heeft gezien zijn vroege presentatie van ziekteverschijnselen ontegenzegglijk de ziekte van Hurler.

De ziekte van Hurler is een progressief ziektebeeld met een sombere prognose. De meeste patiënten overlijden vóór het tiende levensjaar als gevolg van respiratoire of hartproblemen. De ziekte uit zich als een syndroom. Hij openbaart zich meestal in het eerste levensjaar, met een gemiddelde diagnosetijd rond 9 maanden (7, 14, 15). De eerste tekenen van de ziekte, zichtbaar rond de leeftijd van 3 maanden, zijn doorgaans snurkende ademhaling ten gevolge van een versmalde nasofarynx, recidiverende luchtweginfecties, liesbreuk en uitpuilende navel. Skeletafwijkingen, zoals afwijkingen aan de wervelkolom en een asymmetrische borstkas met een groot sternum, komen aan het licht rond 6 maanden of later. Rond 9 maanden wordt het ruwe gelaat meer en meer zichtbaar en ontwikkelen zich tekenen van gehoorproblemen (die het gevolg zijn van geleidingsstoornissen en/of verdikking van de schedel). Kenmerkend wat betreft het uiterlijk zijn een prominent voorhoofd, ook wel omschreven als 'frontale bossing', een verlaagde neusbrug, wijd uiteen staande ogen (hypertelorisme), een brede openstaande mond, dikke lippen, een grote tong, dik haar en een korte nek. Macrocefalie met hydrocefalie zijn opvallend; soms wordt er agenesie van het corpus callosum gezien. Gedurende het peuter-stadium wordt een mentale retardatie meer en meer duidelijk, evenals de korte gestalte, een lange schedel en troebeling van de cornea. Patiënten hebben vaak cardiomyopathie met stenose van de aorta en mitralis-klep. Soms, maar lang niet altijd, is er hepatosplenomegalie aanwezig; deze is in principe progressief, vanwege steeds verder ophopende stapelingsproducten. De longen tonen dikke alveolaire 'randen'. Veel van deze bevindingen werden in de loop van 2 jaar ook bij onze patiënt waargenomen, te weten macrocefalie met hydrocefalus, liesbreuk, luchtwegproblematiek, psychomotore retardatie, typische fysionomie, heupdysplasie beiderzijds, cornea-troebeling en doofheid. Achteraf is opvallend dat in het geval van onze patiënt niet eerder aan een erfelijke stofwisselingsziekte werd gedacht en onderzoek daarnaar werd ingezet.

Behandeling van de ziekte van Hurler door middel van beenmergtransplantatie is tot op zekere hoogte mogelijk (16, 17). De ziekte van Hurler is één van de mucopolysaccharidosen waarmee de meeste ervaring met allogene beenmergtransplantatie is opgedaan (17). Met name indien de patiënten jonger zijn dan 2 jaar en er nog weinig mentale retardatie is opgetreden kan vermindering van sommige klachten, voortzetting van de ontwikkeling en verlengde overleving van het kind worden verkregen (16-18). Voor diverse klachten, bijvoorbeeld de skeletafwijkingen, is er echter hooguit sprake van stabilisatie van het degenererende proces, niet van verbetering. Beenmergtransplantatie is als behandeling echter belastend en lang niet ongevaarlijk -in een Amerikaans verslag over de behandeling van 71 patiënten met de ziekte van Hurler,

ondervond een kwart van de patiënten afstoting van het transplantaat (16). Een veelbelovende alternatieve behandelingswijze is enzymvervangings therapie met recombinant humaan α -iduronidase. Recent werden hiervan voor het eerst veelbelovende resultaten gerapporteerd (19). Ook in dit geval ging het om behandeling van patiënten met weinig of geen ontwikkelingsachterstand of mentale retardatie, en wel patiënten met de mildere Hurler-Scheie-vorm van MPS I (19). Theoretisch mag worden aangenomen dat hoe eerder behandeling met beenmergtransplantatie of enzymvervangings therapie wordt gegeven, hoe beter de resultaten zijn (7). Onder de huidige omstandigheden worden de diagnoses echter vaak pas gesteld wanneer er al duidelijke afwijkingen in de hersenen, het mentale functioneren en andere lichaamsfuncties en -organen zijn ontstaan. De patiënt die wij beschrijven is daar een illustratie van. Bij een dergelijke vergevorderde schade door ziekte zijn de kansen op belangrijk herstel nagenoeg nihil.

Dankbetuiging

De auteurs danken Mw. C.J.M.G. van den Berg voor de kundige uitvoering van de analytische werkzaamheden.

Literatuur

1. De Jong JGN, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clin Chem* 1992; 38: 803-807.
2. Stone JE. Urine analysis in the diagnosis of mucopolysaccharide disorders. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 207-225.
3. De Jong JGN, Wevers RA, van den Berg CJM, Liebrand-van Sambeek MLF, van Rens AAET, Roelofs HGM. Diagnostiek van lysosomale stapelingsziekten. *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000; 25: 13-27.
4. De Jong, JGN, Wevers RA. Glycosaminoglycanen en mucopolysaccharidosen. *Tijdschr NVKC* 1992; 17: 2-8.
5. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Bruijn AM, Groener JE, Hollak CE, Aerts JM, Galjaard H, van Diggelen OP. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 1995; 18: 717-722.
6. Beck. M. Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. in: *Inborn metabolic diseases*, 3 ed. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berge G, eds. Berlijn: Springer, 2000: 414-421.
7. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease*, CD-ROM, version 1.0, McGraw-Hill Companies, 1997: ch.78.
8. Thompson JN. The mucopolysaccharidoses. In: *Blau N, Duran M, Blaskovics ME, Gibson KM, eds. Physicians's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*, 2-e ed. Berlijn: Springer, 2002: 377-398.
9. Ullrich K, Kresse H. Mucopolysaccharidoses. In: *Blau N, Duran M, Blaskovics ME, eds. Physicians's guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*. London: Chapman and Hall Medical, 1996: 303-339.
10. Tolefsen DM. Antithrombin deficiency. In: *Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic basis of inherited disease*, CD-ROM, version 1.0, McGraw-Hill Companies, 1997: ch.109.

11. Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, Adams V, Vellodi A, Young EP, Winchester BG. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet* 2001; 109: 503-511.
12. Gort L, Chabas A, Coll MJ. Analysis of five mutations in 20 mucopolysaccharidosis type I patients: high prevalence of the W402X mutation. *Hum Mutat* 1998; 11: 332-333.
13. De Jong JGN, Hasselman JFF, van Landeghem AAJ, Vader HL, Wevers RA. The spot test is not a reliable screening procedure for mucopolysaccharidoses. *Clin Chem* 1991; 37: 572-575.
14. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr* 1995; 84: 337-339.
15. Beck M. Variable clinical presentation in lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2001; 24 Suppl 2: 47-51; discussion 45-46.
16. Grewal SS, Krivit W, Defor TE, Shapiro EG, Orchard PJ, Abel SL, Lockman LA, Ziegler RS, Dusenbery KE, Peters C. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29: 491-496.
17. Maaswinkel-Mooij PD, Poorthuis BJHM, Hoogerbrugge PM, Brouwer OF, Vossen JMJJ. Allogene beenmergtransplantatie bij de behandeling van (lysosomale) stapelingsziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142: 169-174.
18. Guffon N, Souillet D, Maire I, Straczek J, Guibaud P. Follow-up of nine patients with Hurler syndrome after bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1998; 133: 7-9.
19. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Lewis W, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *New Eng J Med* 2001; 344: 182-188.

Summary

A patient with various complaints in his first two years. Janssens PMW, Brussel W, Wevers RA. Ned Tijdschr Klin Chem 2002; 27: 283-288.

A male patient is described with a number of apparently unrelated medical problems in the first two years of life. The combination of these problems together with the typical dysmorphic face led to consideration of a syndrome, which occurred rather late, when the patient was already 2 years old. After having performed investigations for inborn errors of metabolism the patient turned out to have Hurler disease. Hurler disease, also called mucopolysaccharidosis type I, results from deficiency of the lysosomal enzyme α -iduronidase. The α -iduronidase activity in leukocytes of the patient was less than 1% of that in controls. The clinical presentation, diagnostic approach, biochemistry and pathogenesis of Hurler disease are discussed.

Key words: casuistics, mucopolysaccharidosis, lysosomal storage disease, Hurler