

The image shows the exterior of the Erasmus MC building. The name 'Erasmus MC' is prominently displayed in large, light blue, three-dimensional letters on a dark, textured facade. Below the letters, a glass facade reflects the building and the sky. A large blue diagonal shape is overlaid on the bottom left of the image, containing text.

Erasmus MC

**Erasmus MC expertisecentrum voor
lysosomale en metabole ziekten**
Zorgpad voor patiënten met Glycoproteïnose
Glycoproteïnose (ORPHAcode: 30279)

Zorgpad voor professionals

Versie	3
Datum	12-05-2026
Auteurs	Dr. E. Oussoren, Dr. J.M.P. van den Hout, Dr. H.H. Huidekoper, Dr. M.A.E.M. Wagenmakers,
Datum revisie	12-05-2031

Disclaimer

De zorgpaden van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten zijn met zorg samengesteld en gebaseerd op de meest recente wetenschappelijke inzichten aangaande het beschreven ziektebeeld. Dit zorgpad is bedoeld voor zorgverleners betrokken bij de behandeling van patiënten met het beschreven ziektebeeld en kan worden gebruikt volgens het principe 'bevoegd, mits bekwaam'. Het zorgpad moet worden gezien als algemene richtlijn. Indien daar goede argumenten voor zijn kan van de aanbevelingen in het zorgpad worden afgeweken. Het blijft te allen tijde de individuele verantwoordelijkheid van de behandelaar hoe deze op basis van eigen onderzoek diens patiënt behandelt. Dit zorgpad dient niet te worden beschouwd als consult voor de behandeling van een individuele patiënt. Erasmus Universitair Medisch Centrum, Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten en de individuele auteurs, aanvaarden geen enkele aansprakelijkheid voor het gebruik of raadpleging van het zorgpad, noch voor onverhoopte onvolkomenheden in het zorgpad, of de eventuele gevolgen daarvan, aangezien wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en wijzigen in de tijd. De richtlijnencommissie van het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten stelt zich open voor attendering op (mogelijke) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van haar zorgpaden.

Afkortingen

AVG	Arts voor Verstandelijke Gehandicapten
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
CLMZ	Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
CM	Casemanager
EEG	Elektro-encefalogram
ECG	Electrocardiogram
EMG	Electromyografie
ERT	Enzymvervangings therapie
EURO-NMD	Europese Referentie Netwerken
FEES	Flexibel(e) Endoscopische Evaluatie van het Slikken
HPO	Human Phenotype Ontology
I –MZ	Internist metabole ziekten
KA	Kinderarts
LSD(s)	Lysosomale stapelingsziekte(n)
MDO	Multidisciplinair overleg
MDL	Maag Darm Lever arts
SEP	Somato-sensory evoked potentials
PEG	Percutane Endoscopische Gastrostomie
ICC	Intercollegiaal consult
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPO	Neuropsychologisch onderzoek
OAE	Oto-Akoestische Emissies
PGD	Pre-implantatie Genetische Diagnostiek
VS	Verpleegkundig specialist
WGS	Whole genome sequencing

Inhoudsopgave

Voorwoord - Zorgpad Glycoproteïnose	6
Introductie van het ziektebeeld	8
Introductie ziektebeelden met klinische kenmerken	8
Overkoepelende samenvatting van de symptomen.....	14
Problemen van het KNO-gebied en de longen:.....	14
Cardiologische problemen:	14
Gastrointestinale problemen	14
Motorische en skeletproblemen:	14
Neurologische problemen:.....	14
Overig:.....	14
Flowchart Glycoproteïnose	15
Hoe komt de patiënt in ons centrum	16
Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)	16
Het eerste polikliniek bezoek	16
Hoe wordt de diagnose gesteld.....	17
Routine diagnostiek	17
Metabole basis diagnostiek	17
Enzymdiagnostiek	18
DNA-diagnostiek (Sanger sequencing en metabole WGS)	18
Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken	18
Genetic counseling en prenatale diagnostiek	19
Wie zijn er betrokken bij de behandeling, multidisciplinaire zorg	20
Behandeling van problemen	21
Longproblemen	21
Hartproblemen.....	21
Maag- en darmproblemen.....	21
Endocrinologisch	21
Skeletproblemen	22
Neurologische en hand-problemen	22
Intubatieproblemen	23
KNO- problemen.....	24
Oog-problemen	24
Sociale situatie en zelfstandigheid	24
Erfelijkheid	25
Comfortzorg	25
Behandeling.....	27
Enzym vervangingstherapie (ERT) bij α -mannosidose	27
Hematopoëtische stamcel transplantatie	27

Noodprotocol	27
Onderzoek	27
Nieuwe ontwikkelingen	28
Bereikbaarheid	28
Follow-up (mogelijke routes)	29
Standardized personal care.....	29
Poliklinische controle hoofdbehandelaar	29
Transitiezorg	30
Taken en verantwoordelijkheden.....	32
Patiënt en/of ouders	32
Case manager.....	32
Hoofdbehandelaar.....	32
Taakverdeling:.....	32
Kerntaken hoofdbehandelaar:.....	33
Multidisciplinaire overlegvormen.....	34
Kwaliteitsindicatoren	36
Referenties	38
Bijlage	41
Bijlage 1 – Personalized care path.....	41

Voorwoord - Zorgpad Glycoproteïnose

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ), Erasmus MC, Rotterdam

Ons Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is een nationaal en internationaal erkend expertisecentrum voor lysosomale stapelingsziekten (LSDs). Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoeningen is concentratie van zorg in gespecialiseerde centra essentieel. Binnen Nederland is het CLMZ één van de erkende expertisecentra voor deze aandoeningen.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers nauw samen aan de ontwikkeling en toepassing van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Sinds de jaren zestig wordt in ons centrum wetenschappelijk onderzoek verricht naar lysosomale stapelingsziekten. Sinds 1999 speelt het centrum een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie, het opzetten van klinische studies en het ontwikkelen en evalueren van uitkomstmaten in internationaal verband. Daarnaast draagt het centrum bij aan de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door deelname aan een groot aantal internationale klinische studies.

Door gestandaardiseerde follow-up verzamelen wij systematisch gegevens over het ziektebeloop en het effect van behandelingen. Deze gegevens vormen een belangrijke basis (benchmark) voor het beoordelen van huidige zorg en het ontwikkelen en evalueren van toekomstige therapieën.

Ons centrum stelt diagnoses en biedt op maat gesneden multidisciplinaire zorg. Deze zorg wordt geleverd aan patiënten binnen het Erasmus MC, de regio en landelijk voor patiënten met aandoeningen die vallen onder ons expertisecentrum zowel binnen Nederland als over onze landsgrenzen heen.

Het centrum werd in 2007 door VWS aangewezen voor de landelijke implementatie van een aantal kostbare weesgeneesmiddelen. Sindsdien werken de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Interne Geneeskunde, en Neurologie structureel samen aan wetenschappelijk onderzoek, opleiding en **vooral patiëntenzorg**. Het centrum heeft eigen verpleegkundig specialisten en consulenten, diëtisten, logopedisten, (neuro)psychologen/GZ psychologen, maatschappelijk werkers, fysiotherapeuten en zorgpad-coördinatoren. Het centrum werkt intensief multidisciplinair samen met andere specialisten nodig voor optimale zorg en veiligheid voor patiënten.

Levensloopzorg is geborgd door de nauwe samenwerking tussen kinder- en volwassenspecialisten, waardoor patiënten hun gehele leven gevolgd en behandeld kunnen worden.

Het centrum werkt nauw samen met patiëntenverenigingen, waaronder Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten (VKS, www.stofwisselingsziekten.nl) en Spierziekten Nederland (VSN, [Home - Spierziekten](http://Home-Spierziekten.nl)). Patiënten worden actief geïnformeerd over deze organisaties. Daarnaast beschikt het centrum over een patiëntenraad (<https://clmz.nl/patientenvertegenwoordiging>), waarin patiënten en zorgverleners samenwerken aan het verbeteren van zorg, organisatie en informatievoorziening.

Het expertisecentrum werkt intensief samen met de andere universitaire centra die zorg leveren aan patiënten met erfelijke metabole ziekten via diverse landelijke consortia zoals de Vereniging tot bevordering van onderzoek naar Erfelijke Stofwisselingsziekten Nederland (ESN; www.esnlt.org), United for Metabolic Diseases (UMD; www.umd.nl), een landelijke samenwerking tussen de Nederlandse universitaire metabole centra en patiëntenvereniging VKS gericht op innovatief onderzoek, en INVEST, het nationale samenwerkingsverband van internisten voor erfelijke metabole ziekten (<https://investof.nl/home/>). Deze samenwerking ondersteunt de kwaliteit, continuïteit en uniformiteit van zorg op landelijk niveau.

Het CLMZ is een erkend opleidingscentrum voor artsen, verpleegkundig specialisten en paramedici op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve leidende rol in MetabERN (<https://metab.ern-net.eu/>), EURO-NMD (<https://ern-euro-nmd.eu/>), de Europese Referentie Netwerken voor respectievelijk erfelijke metabole en neuromusculaire ziekten, het LSD sub-netwerk van MetabERN, de European Study Group on Lysosomal Diseases (<https://esgld.org/>) en in ERNDIM, het European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism (<https://www.erndim.org/home/start.asp>). In 2019 was het centrum de organisator van het internationale SSIEM-congres, met meer dan 3000 bezoekers uit 84 landen.

Doel van het zorgpad

- Richtlijn voor optimale zorg voor patiënten met Glycoproteïnososen in brede zin
- Informatievoorziening t.a.v. deze weesziekten.
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om:
 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen.
 2. passende ondersteunende maatregelen voor patiënten te kunnen instellen en effecten hiervan te kunnen beoordelen (o.a. fysiotherapie en revalidatie).
 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen.

Introductie van het ziektebeeld

Glycoproteïnosen zijn lysosomale stapelingsziekten, waarbij de afbraak van glycoproteïnes (bepaalde suikers die aan eiwitten vastzitten) verstoord raken. Hierdoor ontstaat een dysfunctie van het lysosoom en uiteindelijk van de cel en weefsels.

De glycoproteïnosen zijn te onderscheiden in verschillende typen;

1) Defecten in post-translationele modificatie van lysosomale enzymen:

- Mucopolidose II (I-cell disease)
- Mucopolidose III (pseudo-Hurler polydystrofie)

2) Defecten in glycoproteïne afbraak:

- Alfa/bèta-Mannosidose
- Aspartylglucosaminurie
- Fucosidose
- Sialidose (Mucopolidose I)
- Galactosialidose
- Schindler-ziekte

In de onderstaande tekst zullen de kliniek van bovenstaande ziektebeelden kort worden beschreven.

Introductie ziektebeelden met klinische kenmerken

Mucopolidose type II (ORPHA:576)

Het ziektebeeld mucopolidose type II (MLII), ook wel I-cell disease genoemd, wordt gekarakteriseerd door een dysmorf grof gelaat, stugge huid, frequent bovenste luchtweg en KNO infecties, obstructieve ademhaling, hyperplasie en inflammatie van tandvlees, cornea troebeling, grote lever en milt, hartklep afwijkingen en verdikking van de hartspier, abnormale skeletontwikkeling (dysostosis multiplex) waaronder een te vroege schedelnaad sluiting valt, bewegingsbeperking in de gewrichten waardoor forse groeivertraging, druk op het ruggenmerg, carpaal/tarsaal tunnel syndroom en een ernstige ontwikkelingsachterstand. De lengtegroei komt vaak na het tweede jaar geheel tot staan en de bewegingsbeperkingen van de gewrichten nemen sterk toe. De gemiddelde levensverwachting ligt tussen de 5 en 8 jaar. Verschijnselen zijn meestal al bij de geboorte aanwezig zijn of ontwikkelen zich in de loop van de eerste zes maanden. De incidentie van deze ziekte wordt in Nederland geschat op 1 op 625.000 levend geboren kinderen.

Mucopolidose type III (ORPHA:577)

Mucopolidose type III (MLIII), ook wel pseudo-Hurler syndroom genoemd, heeft dezelfde klinische kenmerken maar is een milder ziektebeeld, waarbij de eerste symptomen rond de leeftijd van 2 tot 4 jaar manifest worden. Klinische verschijnselen zijn een langzame afname van de lengtegroei, stijfheid en pijn van de grote en kleine gewrichten, met vervroegde slijtage van de gewrichten, langzame vergroving van het gelaat. De verstandelijke ontwikkeling kan normaal of mild vertraagd zijn. Uitgebreide literatuur over dit ziektebeeld ontbreekt en naarmate meer patiënten onder controle komen in ons centrum wordt duidelijk dat het klinisch spectrum groter is dan tot nu toe beschreven is. Recent heeft ons centrum een uitgebreide systemische review gedaan van alle beschikbare literatuur en konden survival curves en genotype en fenotype correlatie worden gedaan. De incidentie van deze ziekte wordt in Nederland geschat op 1 op 1 miljoen levend geboren kinderen. ML type II en III zijn autosomaal recessieve ziekten en worden veroorzaakt door een mutatie in het gen dat codeert voor het UDP-N-acetylglucosamine: acid lysosomale hydrolase N-acetylglucosamine-1-phosphotransferase complex (*GNPTAB* en *GNPTG*). Dit enzym voorziet meer dan 70 lysosomale enzymen van mannose 6 fosfaat, een suikerresidu dat zorgt voor de juiste sortering van deze enzymen richting het lysosoom. Zonder mannose 6 fosfaat vinden deze enzymen hun weg naar het lysosoom niet en kunnen hun functie dan ook niet vervullen. Hierdoor treedt stapeling van de

substraten van deze enzymen zoals fosfolipiden, mucopolysacchariden en gangliosiden op in het lysosoom.

α-mannosidose (ORPHA:61)

α-mannosidose is een zeer zeldzame, autosomaal recessieve, lysosomale stapelingsziekte die wordt veroorzaakt door een tekort aan het lysosomale enzym α-mannosidase (MAN2B1) (E.C. 3.2.1.24). De geboorteprevalentie ligt tussen de 1 per 300.000 en 1 per 1.000.000. α-mannosidase wordt gecodeerd door het MAN2B1 gen gelegen op chromosoom 19p13.2. Momenteel zijn er meer dan 120 mutaties bekend die kunnen leiden tot de ziekte.

Fenotypes

De klinische uiting van de ziekte loopt sterk uiteen, zoals bijna altijd het geval is bij lysosomale stapelingsziekten. Hoewel de fenotypes moeten worden gezien als onderdeel van een continuüm, zijn er grofweg drie klinische typen die kunnen worden onderscheiden.

- Type 1

Een milde vorm die symptomen geeft na het 10^e jaar. Patiënten hebben een myopathie. Er is sprake van een trage progressie en afwezigheid van skeletafwijkingen.

- Type 2

Een intermediaire of matige vorm waarbij symptomen optreden voor het 10^e jaar met skeletafwijkingen, een myopathie en een langzame progressie. Dit is de meest voorkomend vorm van de aandoening.

- Type 3

Een ernstige vorm die leidt tot intra-uteriene vrucht dood of vroeg overlijden door ernstige infecties en progressieve neurologische problemen. Bij deze zuigelingen treedt ook hepatomegalie op.

Algemene kenmerken van de ziekte zijn het typische optreden van een stapelingsziekte (zoals bij de Mucopolysaccharidosen) met grove gelaatstrekken, een relatief groot hoofd en frontaal bossing. Patiënten hebben frequent last van gehoorverlies. Immunologische stoornissen, die we nog niet volledig begrijpen, zijn de oorzaak van frequente infecties (voornamelijk pulmonaal). De skelet-problemen lijken op de dysostosis multiplex die we ook zien bij de Mucopolysaccharidosen. Deze kunnen leiden tot complicaties zoals osteonecrose en osteoporose. Het meest invaliderend zijn de neurologische en psychiatrische kenmerken van deze aandoening. Patiënten hebben vaak een verstandelijke beperking en spraak/ taal achterstand. Ook de motorische ontwikkeling is vaak vertraagd, na het bereiken van de eerste motorische mijlpalen. Tevens is er frequent sprake van hypotonie, hetgeen de mobiliteit verder verslechterd. Een groot deel van de patiënten vertoont psychiatrische symptomen, variërend van psychotische episodes tot autistisch gedrag en depressie. De ziekteprogressie is sterk variabel. Patiënten kunnen gedurende zeer lange perioden stabiel blijven, hoewel systematische grote cohortstudies t.a.v. het natuurlijk beloop ontbreken. De MRI bij α-mannosidose laat een gedeeltelijke lege sella turcica en cerebelaire atrofie, m.n. vermis-atrofie zien. Mogelijk is deze corticale tot subcorticale atrofie progressief. Tevens worden afwijkingen gezien in de witte stof m.n. pariëto-occipitaal, mogelijk gerelateerd aan demyelinsatie en gliose.

Bèta-mannosidose (ORPHA:118)

Bèta-mannosidose is een autosomale recessieve zeldzame lysosomale stapelingsziekte. Het enzym bèta-mannosidase is verantwoordelijk voor de afbraak en recycling van specifieke complexe suikers die een suikermolecuul genaamd mannose bevatten. Genetische mutaties in het MANBA-gen verstoren het vermogen van bèta-mannosidase om zijn functie correct uit te voeren, wat leidt tot een ophoping van complexe suikermoleculen in cellen waardoor cellen uiteindelijk niet goed functioneren.

De klinische symptomen van bèta-mannosidose lopen sterk uiteen in ernst en de aanvangsleeftijd varieert tussen de kindertijd en de adolescentie. Bijna alle personen met bèta-mannosidose ervaren

een verstandelijke beperking, en sommigen hebben een vertraagde motorische ontwikkeling en epileptische aanvallen. Mensen met bèta-mannosidose kunnen extreem introvert zijn, vatbaar voor depressie of gedragsproblemen hebben zoals hyperactiviteit, impulsiviteit of agressie. Tevens hebben zij een verhoogd risico op luchtweg- en oorinfecties, gehoorverlies, spraakstoornissen, slikproblemen, een slechte spierspanning (hypotonie) en kunnen zij een verminderd gevoel in de ledematen (perifere neuropathie) ervaren. Ze hebben vaak kenmerkende gelaatstrekken en clusters van vergrote bloedvaten die kleine, donkerrode vlekken op de huid vormen (angiokeratomen).

Aspartylglucosaminurie (ORPHA:93)

Aspartylglucosaminurie is autosomaal recessieve zeer zeldzame lysosomale stapelingsziekte, met in Nederland een geschatte prevalentie van ongeveer één op 750.000 kinderen. Wereldwijd komt deze ziekte relatief vaker voor in Finland. De aandoening wordt veroorzaakt door een verminderde werking van het enzym aspartylglucosaminidase, als gevolg van twee varianten in het AGA-gen. Hierdoor worden glycoproteïnen, met name glycoasparagine, onvoldoende afgebroken en stapelen zij zich op in het lichaam. Dit leidt geleidelijk tot schade aan diverse organen en het zenuwstelsel.

Kinderen met aspartylglucosaminurie worden ogenschijnlijk gezond geboren. De eerste symptomen manifesteren zich meestal tussen het tweede en vierde levensjaar. De belangrijkste klinische kenmerken betreffen ontwikkelings- en gedragsproblemen, waaronder een vertraagde spraakontwikkeling, een verminderd leervermogen, een milde tot matige ontwikkelingsachterstand en druk of hyperactief gedrag. Op latere leeftijd treedt vaak een progressief verlies van eerder verworven vaardigheden op.

Daarnaast vertonen patiënten een grof gelaat, gekenmerkt door wijder uit elkaar staande ogen, een brede neusrug en volle lippen. Tijdens de kindertijd is het hoofd vaak relatief groot. Oogheelkundige problemen, zoals staar, kunnen zich eveneens ontwikkelen.

Ook het bewegingsapparaat kan worden aangedaan, met onder meer skeletafwijkingen zoals scoliose, hypermobiliteit of juist een stijve motoriek. Verder bestaat er een verhoogde gevoeligheid voor infecties. Op volwassen leeftijd kunnen patiënten bovendien epilepsie ontwikkelen.

Fucosidose (ORPHA:349)

Fucosidose is een autosomaal recessieve zeer zeldzame lysosomale stapelingsziekte die ontstaat door een tekort of volledig ontbreken van het enzym α -L-fucosidase veroorzaakt door varianten in het FUCA1-gen. Dit enzym is normaal verantwoordelijk voor het afbreken van bepaalde complexe suikers (glycoproteïnen en glycolipiden) in de lysosomen. Wanneer het enzym niet goed functioneert, worden deze stoffen onvoldoende afgebroken en stapelen zij zich op in verschillende organen en weefsels. Dit leidt tot geleidelijke schade aan onder andere het zenuwstelsel, de huid, het skelet en het immuunsysteem.

De symptomen kunnen sterk variëren afhankelijk van restenzymactiviteit, maar de ziekte kent meestal een progressief verloop.

Er bestaan grofweg twee vormen:

Vroege, ernstige vorm (type I): snelle achteruitgang, vaak begin in de kindertijd.

Mildere vorm (type II): langzamer verloop, symptomen beginnen later en progressie is trager.

Veelvoorkomende kenmerken zijn:

Neurologische en ontwikkelingsproblemen

- Vertraagde ontwikkeling
- Progressieve cognitieve achteruitgang

- Spraak- en leerproblemen
- Spierzwakte of spasticiteit
- Epileptische aanvallen (bij gevorderde ziekte)

Uiterlijke kenmerken

- Grof gelaat met dikke lippen, brede neusrug en wijde ogen
- Vergrote lever en milt (hepatosplenomegalie)
- Huidafwijkingen zoals angiokeratomen (donkere, wratachtige plekjes)
- Skelet- en bewegingsproblemen
- Botafwijkingen (dysostosis multiplex), Stijve gewrichten of juist hypermobiliteit
- Problemen met lopen of motoriek

Overige kenmerken

- Terugkerende infecties door verminderde afweer
- Ademhalingsproblemen
- Gehoorverlies
- Hartafwijkingen kunnen voorkomen

Sialidose (Mucopolidose I) (ORPHA:812 type 1, ORPHA: 87876 type 2)

Sialidose is een autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte die ontstaat door een tekort aan het lysosomale enzym neuraminidase (ook wel sialidase genoemd). Dit enzym is nodig voor de afbraak van siaalzuur-bevattende glycoproteïnen en glycolipiden. De aandoening wordt veroorzaakt door varianten in het NEU1-gen. Wanneer neuraminidase onvoldoende functioneert, worden deze stoffen niet goed afgebroken en stapelen zij zich op in cellen en weefsels. Dit leidt tot progressieve schade aan het zenuwstelsel, de ogen, het skelet en andere organen.

Er worden twee hoofdtypen onderscheiden:

- **Type I** (milde vorm, juveniele/adulte vorm), begin meestal in de late kindertijd, adolescentie of vroege volwassenheid met langzamer ziekteverloop.
- **Type II** (ernstige vorm, infantiele vorm), begin in de eerste levensmaanden met snelle progressie. Deze patiënten hebben vaak ernstiger neurologische en lichamelijke symptomen.

Belangrijkste symptomen:

Neurologische en ontwikkelingsproblemen

- Progressieve cognitieve achteruitgang (vooral bij type II)
- Spierzwakte, spasticiteit of ataxie
- Epileptische aanvallen
- Problemen met coördinatie en evenwicht

Oogheelkundige kenmerken

- Cherry-red spot op de retina (klassiek kenmerk)
- Verminderd gezichtsvermogen
- Mogelijke blindheid in latere stadia

Uiterlijke en lichamelijke kenmerken

- Grof gelaat (vooral bij type II)
- Vergrote lever en milt (hepatosplenomegalie)
- Botafwijkingen (dysostosis multiplex)
- Huidafwijkingen zoals angiokeratomen (donkere, verheven plekjes)

Overige kenmerken

- Vertraagde groei
- Problemen met voeding bij jonge kinderen
- Ademhalingsproblemen
- Gehoorverlies

Galactosialidose (ORPHA:351)

Galactosialidose is een zeer zeldzame, erfelijke lysosomale stapelingsziekte die ontstaat door een tekort aan meerdere lysosomale enzymen tegelijk. Het ziektebeeld behoort tot de groep van de glycoproteïnos en heeft een progressief verloop. Galactosialidose wordt veroorzaakt door varianten in het CTSA-gen, dat codeert voor het eiwit protective protein/cathepsin A (PPCA). Dit eiwit is essentieel voor de stabiliteit en werking van twee andere lysosomale enzymen: β -galactosidase en Neuraminidase (sialidase). Wanneer PPCA ontbreekt of niet goed functioneert, raken deze enzymen instabiel en verliezen zij hun activiteit. Hierdoor worden bepaalde suikers (glycoproteïnen en glycolipiden) niet goed afgebroken en stapelen zij zich op in cellen en weefsels. Dit leidt tot schade aan het zenuwstelsel, de ogen, het skelet en andere organen.

Klinische vormen

Galactosialidose kent drie hoofdtypen, die verschillen in ernst en beginleeftijd:

Congenitale vorm (ernstig, vanaf geboorte)

Symptomen al tijdens de zwangerschap of direct na geboorte met ernstige orgaanvergroting (hepatosplenomegalie), hartafwijkingen, ademhalingsproblemen, huidafwijkingen (angiokeratomen) en oogproblemen (Cherry-red spot op de retina, soms blindheid). Er kunnen problemen met voeding zijn bij jonge kinderen. Deze patiënten hebben vaak beperkte levensverwachting.

Infantiele vorm (begin in eerste levensjaar), er is een matig tot ernstig, progressief beeld.

Deze patiënten hebben een grof gelaat, oogheelkundige problemen, waaronder cherry-red spot, botafwijkingen (dysostosis multiplex), spierzwakte en ontwikkelingsachterstand met neurologische achteruitgang en kunnen epilepsie ontwikkelen.

Juvenile/adulte vorm (mildere vorm)

Er is een mild tot matig, langzamer verloop van het ziektebeeld.

Begin in kindertijd, adolescentie of volwassenheid, langzamer progressief. Patiënten met deze vorm kunnen een verminderd gezichtsvermogen hebben, angiokeratomen, neurologische problemen zoals ataxie, coördinatieproblemen, spierzwakte en soms epilepsie.

Schindler-ziekte (ORPHA:1539)

Schindler-ziekte is een zeer zeldzame, erfelijke lysosomale stapelingsziekte die ontstaat door een tekort aan het enzym α -N-acetylgalactosaminidase-deficiëntie (NAGA). Dit leidt tot opstapeling van glycoproteïnen in lysosomen en een breed spectrum aan klinische verschijnselen. Ziekte veroorzakende varianten in het NAGA-gen op chromosoom 22q13.2 veroorzaken een tekort aan het enzym.

Klinische typen

Er worden drie klinische vormen onderscheiden, met grote variatie in ernst en beginleeftijd:

Type I – Infantiele vorm (ernstig)

Begin in de babytijd, na aanvankelijk normale ontwikkeling.

Ontwikkelingsregressie, verlies van eerder verworven vaardigheden.

Hypotonie, epilepsie, blindheid, gehoorverlies.

Progressieve neurologische achteruitgang, uiteindelijk geen contact meer met de omgeving.

Vaak vroegtijdig overlijden.

Type II – Volwassen vorm (Kanzaki-ziekte)

Begin meestal op volwassen leeftijd.

Angiokeratomen.

Gehoorverlies, perifere neuropathie.

Mild cognitief verval mogelijk.

Type III – Intermediaire vorm

Begin in kindertijd.

Variabele ernst:

ontwikkelingsachterstand

spraak- en taalproblemen

epilepsie

autisme-achtige kenmerken

soms vergrote lever of cardiomyopathie.

Overkoepelende samenvatting van de symptomen

Problemen van het KNO-gebied en de longen:

- Restrictieve longfunctiestoornis
- Obstructief slaap apneu syndroom
- Recidiverende luchtweg- en KNO-infecties
- Geheeroverlies

Cardiologische problemen:

- Mitralis- en aortaklep insufficiëntie
- Linker en/of rechter ventrikel hypertrofie

Gastrointestinale problemen

- Failure to thrive
- Verminderde groei in gewicht en lengte
- Slikproblemen, reflux, aspiratie
- Hepatosplenomegalie

Motorische en skeletproblemen:

- Contracturen
- Craniosynostosis
- Stijfheid van de gewrichten (dit is vaak het eerste symptoom in mucopolipidose type 3 en begint in de schouders, heupen en vingers, andere glycoproteïnose patiënten kunnen dit hebben)
- Gewrichtspijnen die toenemen bij inspanning
- Dysplastisch bekken
- Gestoorde lengtegroei en uiteindelijk kleine lichaamslengte
- Osteoporose

Neurologische problemen:

- Myelopathie
- Hydrocefalus
- Verhoogde intra-craniële druk
- Carpaal en tarsaal tunnel syndroom
- Trigger fingers
- (Milde) cognitieve beperkingen, met progressief beloop in aantal type glycoproteïnos
- Epilepsie
- Ataxie
- Coördinatie stoornis
- Hyperactief gedrag

Overig:

Visusstoornissen:

- Cornea clouding
- Verhoogde oogboldruk
- Refractie afwijkingen
- Blindheid
- Cataract

Gehoer: Geheeroverlies

Flowchart Glycoproteïnose

ZORGPAD GLYCOPROTEÏNOSE

Samen zorgen voor de best mogelijke kwaliteit van leven



Hoe komt de patiënt in ons centrum

Het eerste contact van de patiënt met het centrum (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs een patiënt met een (mogelijke) lysosomale stapelingsziekte onder de aandacht komt van centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

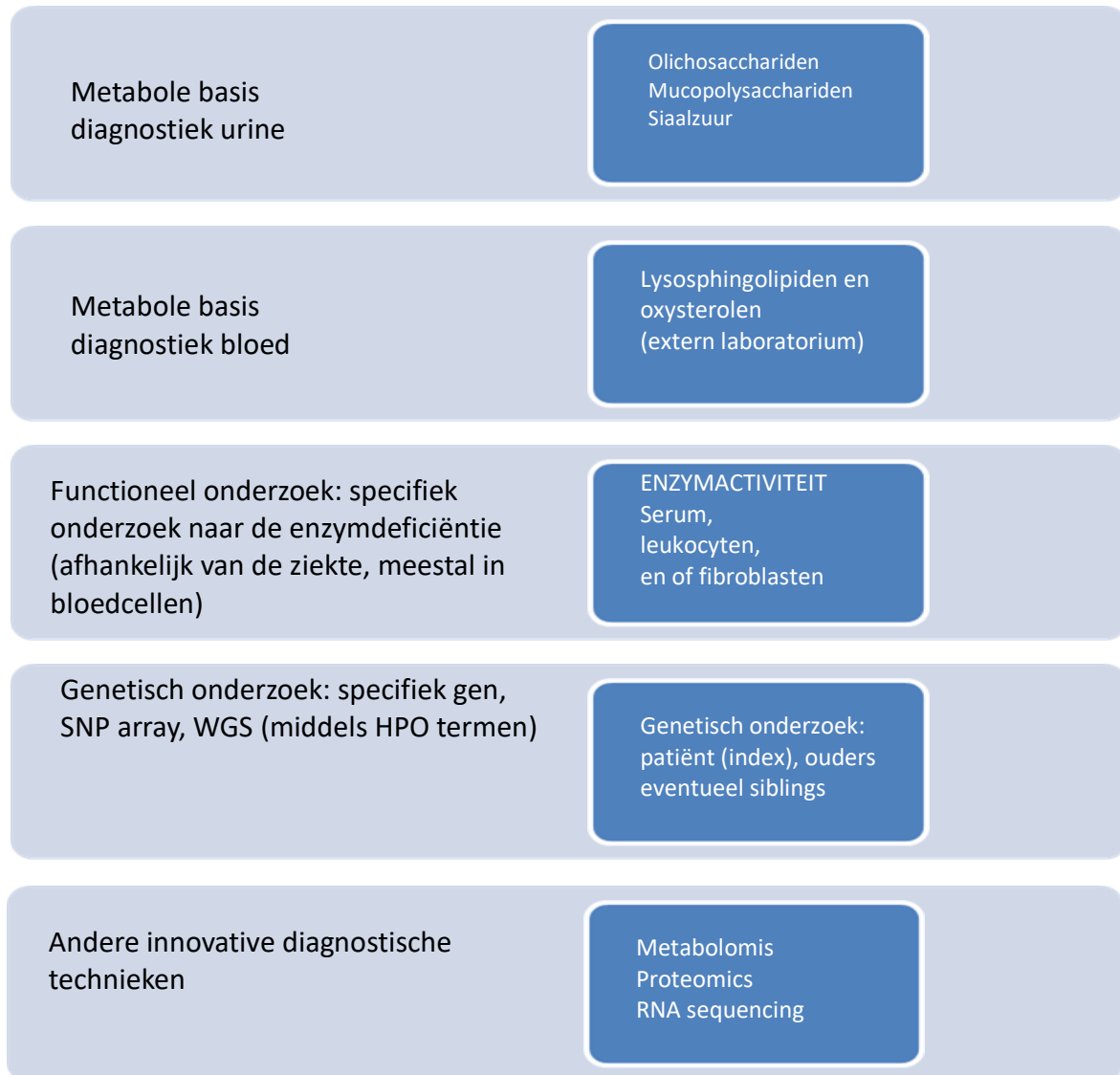
- A. De metabole arts wordt telefonisch geraadpleegd door een kinderarts uit een ander ziekenhuis uit de regio
- B. De metabole arts wordt in consult gevraagd op locatie in het LUMC of Erasmus MC
- C. Het metabole laboratorium heeft afwijkingen gevonden in de door een medisch specialist ingestuurde diagnostiek passende bij een Glycoproteïnose en brengt dit onder de aandacht van de metabole artsen van het CLMZ
- D. Een patiënt wordt met een al gestelde Glycoproteïnose-diagnose verwezen naar het centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten
- E. Een arts uit het buitenland consulteert de metabole artsen van het centrum via het CPMS systeem (clinical patient management system) via metabERN of via telefoon of email over een glycoproteïnose-patiënt.

Het eerste polikliniek bezoek

Tijdens het eerste polikliniekbezoek is er altijd contact met de metabole arts en/of kinderneuroloog en/of verpleegkundig specialist. Er wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en lichamelijk onderzoek verricht. Indien nodig, kan ook een consult met de diëtiste in gepland worden.

Tijdens het eerste bezoek wordt lengte gewicht gemeten en (aanvullend) bloed- en urineonderzoek gedaan (zie hoofdstuk 3). Een bezoek aan de polikliniek metabole ziekten is alleen mogelijk met een officiële verwijzing.

Hoe wordt de diagnose gesteld



HPO: Human Phenotype Ontology

Routine diagnostiek

Glycoproteïnos laten meestal geen afwijkingen in routine klinisch chemische bepalingen zien.

Metabole basis diagnostiek

De volgende bepalingen in de metabole basisdiagnostiek zijn geïndiceerd bij verdenking op een glycoproteïnose:

1. Oligosacchariden in urine is de techniek die in deze ziektes afwijkend is
2. Glycosaminoglycanen in urine (in eerste instantie screenend onderzoek naar totaal GAG soms verhoogd bij Mucopolidose II/III)
3. Siaalzuur in urine
4. Lysosphingolipiden in plasma (extern laboratorium)

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten werkt samen een gespecialiseerd diagnostisch laboratorium binnen de afdeling Klinische Genetica dat deze diagnostiek kan verrichten. Het aanvraagformulier voor basisdiagnostiek is te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

Belangrijk

- Het is niet mogelijk met basis diagnostiek in urine en bloed een metabole diagnose uit te sluiten of definitief vast te stellen. Aanvullend onderzoek is (vrijwel) altijd nodig.

Enzymdiagnostiek

Bij verdenking op een Glycoproteïnose kan enzymdiagnostiek worden uitgevoerd. Veel van deze testen zijn door ons laboratorium ontwikkeld. Enzymdiagnostiek is mogelijk voor verschillende Glycoproteïnosen.

Bij een verdenking op MLII of MLIII op basis van klachten en symptomen wordt plasma ingezet en worden een aantal lysosomale enzymen bepaald (die zijn verhoogd). Alternatief kunnen verschillende lysosomale enzymen worden gemeten in huidcellen. Deze zijn verlaagd.

Het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten werkt samen een gespecialiseerd diagnostisch laboratorium binnen de afdeling Klinische Genetica dat enzymdiagnostiek kan verrichten. Het aanvraagformulier voor enzymdiagnostiek is te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

DNA-diagnostiek (Sanger sequencing en metabole WGS)

Indien bij een enzymatische bepaling een deficiëntie wordt gevonden, kan met behulp van DNA Sangersequencing van een aantal genen gericht mutatie-analyse van het betreffende gen worden uitgevoerd.

Als een Glycoproteïnose wordt vermoed, maar nog niet duidelijk is welke, wordt ook steeds vaker een metabole Whole genome sequencing (WGS) ingezet. Indien slechts één onbekende of bekende ziekte veroorzakende variant in heterozygote vorm wordt aangetroffen, kan metabole basis diagnostiek en enzymdiagnostiek uitkomst bieden om te bepalen of er verder gezocht moet worden naar een tweede ziekte veroorzakende variant. Indien twee onbekende of bekende varianten gevonden worden, is het sterk aan te raden dit met enzymdiagnostiek te bevestigen.

DNA onderzoek wordt verricht door de afdeling DNA diagnostiek van de afdeling Klinische Genetica. Aanvraagformulieren voor DNA-diagnostiek zijn te vinden op: [Laboratoriumdiagnostiek \(erasmusmc.nl\)](https://www.erasmusmc.nl/laboratoriumdiagnostiek)

Overig onderzoek en innovatieve diagnostische technieken

Ons centrum heeft de beschikking over innovatieve diagnostische technieken zoals metabolomics, proteomics, RNAseq en whole genome sequencing (WGS). WGS wordt sinds 2024 routinematig toegepast in de afdeling klinische genetica bij erfelijkheidsvragen. RNAseq wordt o.a. ingezet bij DNA varianten met onzeker effect op eiwit functie (VUS) en is succesvol gebleken bij nadere karakterisering van varianten in bv genen die coderen voor subunits van het HOPS-CORVET complex, welke het recent beschreven MPS-plus syndroom veroorzaken. Metabolomics wordt routinematig ingezet in de diagnostiek, o.a. in de screening naar oligosacharidosen, waarvoor het z'n nut heeft bewezen in het detecteren van bijzondere en milde presentaties die met de traditionele technieken gemist werden.

Genetic counseling en prenatale diagnostiek

Voor gerichte genetic counseling /genetisch advies is een diagnose in een index patiënt noodzakelijk. De afdeling klinische genetica kan genetisch advies geven aan ouders met zwangerschapswens, die eerder een kind hebben gehad met een metabole ziekte. Het is dan wel heel belangrijk dat alle diagnostiek voor zover mogelijk is afgerond en de ziekte veroorzakende verandering in het erfelijk materiaal is vastgesteld. Ook is dragerschapsonderzoek bij de ouders van belang. Kostbare tijd gaat verloren als deze diagnostiek nog moet plaatsvinden als er al sprake is van een nieuwe zwangerschap. Indien een diagnose bij een eerder kind is vastgesteld kan gericht DNA- en enzymdiagnostiek verricht worden vanaf een zwangerschapsduur van 10-12 weken op chorion villi en rond 16 weken op vruchtwater (amnioncellen).

Daarnaast er ook de mogelijkheid tot pre-implantatie diagnostiek. De wachttijden hiervoor zijn lang.

Wie zijn er betrokken bij de behandeling, multidisciplinaire zorg



Behandeling van problemen

Longproblemen

Methode:

- 1 keer per jaar (op indicatie vaker) vanaf de leeftijd van 6 jaar vindt er een longfunctieonderzoek plaats (TLC, VC max, FEV-1, inspiratoire monddruk, expiratoire monddruk, flow-volume curve).
- Zo nodig vindt er een Multikanaalregistratie (slaapstudie)

Beleid:

- Bij een forse slaap apneu syndroom kan een adenotonsilectomie (verwijderen van de keel en neusamandelen) de behandeling zijn of CPAP, druk beademing (meestal alleen in de nacht).
- Indien noodzakelijk en voor de patiënt haalbaar, wordt de patiënt via het thuisbeademingsteam in het Erasmus MC verwezen naar het thuisbeademingsteam van de regio waar de patiënt woonachtig is.
- Bij recidiverende luchtweginfecties kan worden gestart met profylactische antibiotica.
- Bij frequent aspireren (verslikken) kan er gestart worden met een zuurremmer.
- Indien noodzakelijk wordt de patiënt verwezen naar de longarts

Hartproblemen

Betrokkenen

- Cardioloog

Methode:

- Indien noodzakelijk zal er één keer per jaar en op indicatie vaker controle plaatsvinden bij de (kinder)cardioloog, waarbij in principe ook een ECG en echografie van het hart wordt verricht. Indien er bij herhaling geen afwijkingen aan het hart gevonden worden, kan de interval frequentie van de echocardiografie worden verhoogd. Op indicatie wordt door de cardioloog een afspraak ingepland.

Maag- en darmproblemen

Methode:

- De arts metabole ziekten vragen gastro-intestinale klachten uitgebreid uit.
- Een keer per jaar wordt indien nodig een voedingslijst afgenomen.
- Op indicatie wordt calorimetrie gedaan.
- Op indicatie wordt er een slikonderzoek gedaan.

Beleid:

- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een PEG. Deze wordt later na in ieder geval een ½ jaar vervangen door een Mickey.
- Indien noodzakelijk kan medicatie worden gestart.
- Indien noodzakelijk wordt op basis van de voedingslijst een dieet advies gegeven
- Zo nodig wordt de patiënt verwezen naar de arts maag-darm en leverziekten.
- Een logopediste ziet de patiënt wanneer er problemen met slikken zijn. Zij kunnen adviezen over de dikte van de voeding geven.

Endocrinologisch

Methode:

- Bij een vermoeden op een tekort aan vitamine D/ calcium wordt bloed geprikt.
- Om botdichtheid in beeld te brengen wordt een dexascan gemaakt.
- Bij kleine lengte wordt gekeken of er een tekort van groeihormoon is.

Beleid:

- Zo nodig starten met Vit D en Calcichew.
- Bij kleine lengte zijn er mogelijkheden om puberteit te remmen.
- Bij osteopeen skelet het starten van bisfosfonaten.

Skeletproblemen

Problemen:

- Pijn, stijfheid en verminderde bewegelijkheid van de gewrichten (contracturen)

Methode:

- Consult (kinder)fysiotherapeut 1 keer per jaar. In de thuissituatie kan fysiotherapie worden doorgezet indien noodzakelijk.
- Indien geïndiceerd wordt de patiënt gezien door de orthopeed, waarbij de problematiek van de botten in beeld wordt gebracht. Indien nodig kunnen orthopedische ingrepen verricht worden. Bij pijnklachten kan een ontstekingsremmer worden gestart en of bisfosfonaten wanneer er een osteopeen (kalkarm) skelet is met pijnklachten.
- Een revalidatiearts is betrokken indien er beperkingen zijn in algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) en participatie.
- Een ergotherapeut kan adviezen geven over aanpassingen in de thuissituatie.
- Eén keer per jaar (om de 2 jaar) zal er een skeletstatus worden gemaakt.

Neurologische en hand-problemen

Betrokkenen:

- Neuroloog/ kinderneuroloog
- Neurochirurg
- Neuropsycholoog
- Handenteam van plastische chirurg
- Maatschappelijk werker
- Kinderpsychiatrie

Methode:

- EMG/echo pols in verband met carpaal tunnel syndroom, EEG, SEP
- MRI hersenen, craniocervicale overgang en gehele wervelkolom.
- BSID-III-NL t/m ontwikkelingsleeftijd van 3,5 jaar, WPPSI-III-NL tot ontwikkelingsleeftijd 6 jaar, WISC-V-NL vanaf ontwikkelingsleeftijd van 6 jaar, WAIS vanaf ontwikkelingsleeftijd van 16 jaar.
- Neuropsychologische functie testen vanaf de leeftijd van 4 jaar (Boston Naming test, NEPSY, Bourdon-Vos, Rey Complex Figure Test, 15 woorden test, BAD)
- Gedragsvragenlijsten: Vineland Screener 0-6 jaar, CBCL, Sensory Profile, OBVL of NOSIK, bij slaapproblemen: slaapverstoringsvragenlijst (SDSC)
- Consult (kinder-)neuroloog
- Consult kinderpsychiater (gecombineerde poli met kinderneuroloog)

Frequentie:

- EMG en/of echo n. medianus: 1x/jaar (echo polsen)
- MRI: 1x/ jaar
- NPO (IQ, neuropsychologische functietesten en gedragsvragenlijsten)
- EEG en SEP op indicatie
- Consult (Kinder-) neuroloog:
Indien ERT
< 4 jaar behandeling: 4 x per jaar
>4 jaar behandeling: 2 x per jaar daarna

Onbehandeld:

- 2 keer per jaar, als snelle achteruitgang en ernstige gedrag-slaapproblemen frequenter

Beleid:

- Bij aanwezigheid van een CTS op het EMG en echo of TTS o.b.v. de kliniek dan wel trigger fingers wordt verwezen naar het handenteam (plastische chirurg).
- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een verhoogde (idiopathische) intracranieële druk kan een LP met drukmeting worden verricht (meestal onder narcose) indien de vernauwing van de craniocervicale overgang dit toelaat en er geen risico voor inklemming is. Bij aanwezigheid van een verhoogde druk wordt dit 2 maal herhaald. Wanneer een LP niet mogelijk is kan in overleg met de neurochirurg een 24u meting van de druk in de schedel middels een drukschroef gedaan worden. Bij persisteren van de verhoogde druk wordt verwezen naar de neurochirurg voor de plaatsing van een ventriculo-peritoneale (VP) drain. Bij een hydrocefalus wordt verwezen naar de neurochirurg.
- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een myelopathie wordt een SEP verricht en een MRI van het gehele myelum gemaakt. Bij afwijkingen op de SEP passend bij een myelopathie wordt verwezen naar de neurochirurg. Samen met de kinderneuroloog wordt overwogen of een laminectomie al dan niet met stabilisatie van de wervelkolom moet worden verricht.
- Bij verdenking op epilepsie wordt een EEG verricht. Bij een anamnese van epilepsie en afwijkingen op het EEG wordt gestart met anti-epileptica.
- Bij inslaapproblemen worden gedragsadviezen gegeven door de neuropsycholoog en wordt in overleg met de kinderneuroloog gestart met melatonine. Bij ernstige in- en doorslaapproblemen vaak in combinatie met hyperactiviteit en impulsiviteit dan wel prikkelbaarheid wordt door de kinderneuroloog en kinderspsychiater met ouders overlegd over de start van bijvoorbeeld dipiperon of risperidon.
- Bij gedragsproblemen wordt verwezen naar de neuropsycholoog. Indien noodzakelijk wordt door de kinderneuroloog en de kinderspsychiater met ouders overlegd over de start van dipiperon dan wel risperidon.
- Bij sociale problematiek van ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker.
- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, ouders, broers of zussen waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1^e lijns kinderspsycholoog.

Intubatieproblemen

Methode:

- Consult KNO en anesthesie voor operatieve ingreep
- Multidisciplinair overleg KNO arts, anesthesist en intensivist

Beleid:

- In onderling overleg tussen de KNO-arts en de anesthesist wordt gekozen voor de beste manier van pijnstilling (lokaal blok) of beademing tijdens de operatie (larynx masker, met starre scoop intuberen door anesthesist of met flexibele scoop door de KNO arts).
- In overleg tussen hoofdbehandelaar, anesthesist en intensivist vindt de detubatie en postoperatieve bewaking plaats op de intensive care

KNO- problemen

Methode:

- Alle patiënten worden na verwijzing naar het CLMZ door de KNO- arts gezien.
- Alle patiënten worden pre-operatief beoordeeld ter voorbereiding op intubatie gezien het risico hiervan.
- Patiënten worden voor de overige problematiek op indicatie gezien.
- Gehoortest

Beleid:

- Indien nodig kan de KNO-arts een indicatie stellen voor nasale corticosteroiden om neusslijmvlies te ontzwellen dan wel een adenotonsilectomie bij OSAS.
- Bij otitis media kan de KNO-arts de indicatie stellen voor middenoor-drainage middels buisjes.
- Bij recidiverende KNO infectie kan profylactisch een antibioticum worden gestart.
- Bij gehoorverlies en het is conductief kan een midden oorbeluchting (buisjes plaatsen) de behandeling zijn. Ook kan een gehoorapparaat nodig zijn.

Oog-problemen

Methode:

- Op indicatie worden patiënten gezien door de oogarts.

Beleid:

- Bij verhoging van de oogboldruk wordt gestart met medicatie.
- De visus-problemen worden vervolgd en het recept voor de bril wordt zo nodig aangepast. Of verwezen naar VISIO.

Sociale situatie en zelfstandigheid

Problemen:

- Problemen in het dagelijks leven en/of het gezin die betrekking hebben op het hebben van een chronische aandoening of het hebben van een kind/ broer of zus met een chronische aandoening. Deze problemen beslaan een breed spectrum van opvoeding, verwerking, omgang, volwassen worden, werk, vakantie, sport enz.

Methode:

- Alle patiënten en hun partner dan wel hun ouders maken bij een eerste bezoek aan het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker en/of de neuropsycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1^e consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.
- De neuropsycholoog ziet alle kinderen één keer per jaar, maar ook minder frequent.
- De revalidatie arts ziet alle kinderen één keer per jaar bij problemen ADL in het CLMZ, de volwassen patiënten worden op indicatie gezien. Hij/zij verwijst indien nodig tevens naar een revalidatie arts in de regio waar de patiënt woonachtig is.

- Neuropsycholoog, medisch maatschappelijk werker en coördinerende artsen overleggen een keer per 2 weken in het multidisciplinaire psychosociale overleg.
- Eén keer per jaar neemt één van de gespecialiseerde verpleegkundigen met patiënt en partner dan wel ouders het individuele behandelplan door. Dit ter vergroting van de kennis van de aandoening, behandeling en complicaties en ter verbetering van het zelfmanagement. Naar aanleiding van deze bespreking wordt samen met de verpleegkundige en de casemanager doelen gesteld t.a.v. kennis en zelf management voor het komende jaar.

Beleid:

- Bij problemen met de behandeling op de polikliniek (bijvoorbeeld prikangst) of kliniek (angst voor een operatie) dan wel bij verwerkingsproblemen van ouders, broers en zussen kan de afdeling pedagogische zorg neuropsycholoog in consult geroepen worden ter begeleiding van de patiënt. Zo nodig kan naar zorg in de eerste lijn verwezen worden.
- De neuropsycholoog en het medisch maatschappelijk werk kunnen zo nodig verwijzen naar elkaar, de (kinder)psychiater of een eerstelijns (kinder)psycholoog.

Erfelijkheid

Betrokkenen:

- Kinderarts
- Klinisch geneticus

Beleid:

- Geven van informatie over de erfelijkheid
- Indien behoefte aan aanvullende informatie en bij vragen over de erfelijkheid bij bijvoorbeeld kinderwens verwijzing naar een klinisch geneticus.
- Bij kinderwens kan verwezen worden naar het de klinische genetica voor pre-implantatie diagnostiek (dit zal via de klinische genetica verlopen).
- Bij zwangerschap kan verwezen worden naar de Gynaecologie/ verloskunde en de Klinisch geneticus in verband met een prenatale diagnostiek.

Comfortzorg

Betrokkenen:

- Kindercomfort team Sophia
- Kinderarts/ internist metabole ziekten/ kinderneuroloog
- Anesthesist pijnteam
- Verpleegkundige
- Huisarts
- Thuiszorgorganisatie
- Maatschappelijk werk
- Neuropsycholoog
- Perifere medisch specialist

Methode:

Wanneer duidelijk is dat de levensverwachting van de patiënt beperkt is, wordt in samenspraak met de patiënt en/of ouders een individueel zorgplan opgesteld. De focus van de zorg verschuift daarbij van levensverlenging naar kwaliteit van leven, waarbij wordt vastgelegd wat voor de patiënt onder kwaliteit van leven wordt verstaan.

Het zorgplan is een dynamisch document dat in de tijd, in overleg met de patiënt en/of ouders, kan worden aangepast. Hierin worden onder andere wensen ten aanzien van behandelbeperkingen vastgelegd, zoals opname op de intensive care, (invasieve) beademing en

het al dan niet inzetten van medische interventies bij complicaties. Ook wordt beschreven welke maatregelen in de thuissituatie kunnen worden genomen bij klachten zoals pijn en benauwdheid.

In deze fase wordt het comfortteam en/of de huisarts betrokken. Zo nodig wordt in samenwerking met de afdeling nazorg, een thuiszorgorganisatie betrokken. In goede afstemming met patiënt, ons behandelend team, het comfort team, de huisarts en/of regionaal betrokken medisch specialist wordt een casemanager aangewezen.

Behandeling

Voor MLII, MLIII, Alpha-, Bèta-mannosidose, Aspartylglucosaminurie, fucosidose, Sialidose en Galactosialidose zijn tot op heden geen behandeling beschikbaar. De behandeling is ondersteunend, richt zich op het behandelen van symptomen, het behouden van functie van de aangedane orgaansystemen en adequate pijnbestrijding.

Bij ernstige botontkalking en botpijnen lijkt kortdurend gebruik van bisfosfonaten een verlichting van de klachten geven bij MLIII. Langdurig gebruik kan als bijwerking een bovenbeenbreuk geven.

Enzym vervangingstherapie (ERT) bij α -mannosidose

De EMA heeft in 2018 rhLAMAN goedgekeurd als behandeling voor langdurige enzymvervanging therapie bij patiënten met alfa-mannosidose. rhLAMAN is geïndiceerd voor de behandeling van niet-neurologische manifestaties bij patiënten met milde tot matige alfa-mannosidose. rhLAMAN vermindert de concentratie oligosaccharides in de urine. Analyse van de gecombineerde gegevens uit de fase- II, III en extensie studie lieten zien dat het effect op de motorische functie variabel was. Bij kinderen werd een verbetering gezien van het motorisch functioneren. rhLAMAN is in 2018 door de EMA geregistreerd. In Nederland is rhLAMAN nu niet beschikbaar voor patiënten, het expertisecentrum zet zich in om dit beschikbaar te maken voor patiënten.

Voor bèta-mannosidose is geen enzymvervangingstherapie beschikbaar.

Hematopoëtische stamcel transplantatie

Bij jonge kinderen wordt in een aantal studies met helaas nog beperkte follow up het effect van hematopoëtische stamceltransplantaties (HSCT) op alfa-mannosidose beschreven. Over het algemeen kunnen patiënten niet worden genezen maar kan HSCT het beloop en de mentale beperking enigszins modifieren.

Noodprotocol

Bij zowel patiënten met MLII, MLIII, Alfa-mannosidose, Fucosidose, en (Galacto)sialidose kunnen ernstige intubatie problemen opreden. Door de stapeling in het KNO gebied kan het KNO gebied en de hypofarynx/ larynx nauw zijn. Er kan sprake zijn van een obstructieve ademhaling dan wel OSAS. De mondopening kan beperkt zijn. En patiënten kunnen een hypoplasie van de dens (nekwervel) hebben soms in combinatie met stapeling rondom het ruggenmerg (myelum) op de overgang van de nek (craniocervicale) overgang. Hierdoor kan overstrekken van de nek leiden tot een myelopathie of zelfs een dwarslaesie. De patiënt moet daarom in een gespecialiseerd centrum met ervaring met deze patiënten, zo nodig in aanwezigheid van een KNO-arts, scopisch worden geïntubeerd.

Onderzoek

Onderzoek: Alle patiënten worden geïnformeerd over het gestandaardiseerde follow-upprotocol en er wordt, via een informed consent-procedure, toestemming gevraagd voor gecodeerde (gepseudonimiseerde) verwerking van klinische gegevens. Deze gegevens worden gebruikt ter evaluatie en verdere optimalisatie van de zorg.

Het expertisecentrum participeert in nationaal en internationaal onderzoek, waaronder fase 1–3 klinische studies, real-world effectstudies en observationeel onderzoek naar het natuurlijke beloop. Indien van toepassing wordt hiervoor aanvullende, studio specifieke informed consent verkregen.

Daarnaast wordt onderzoek verricht naar klinische uitkomstmaten, biomarkers en beeldvorming (imaging) om ziekteprogressie en behandelingseffecten beter te kunnen monitoren. Hierbij wordt nauw samengewerkt met het basaal wetenschappelijk laboratorium, waardoor klinische bevindingen en fundamenteel onderzoek elkaar versterken.

Door systematische dataverzameling wordt beoogd om uitkomsten te benchmarken, relevante uitkomstmaten verder te ontwikkelen en de effectiviteit van huidige en toekomstige behandelingen beter te kunnen beoordelen. Deze onderzoeksactiviteiten dragen tevens bij aan de ontwikkeling en evaluatie van innovatieve therapieën, waaronder nieuwe vormen van enzymtherapie en genetische behandelingen.

Bij het opzetten van onderzoek wordt samengewerkt met de patiënten raad. Uitkomsten van onderzoek worden met patiënten gedeeld via nieuwsbrieven en tijdens de jaarlijkse bijeenkomst op de patiënten dagen.

Nieuwe ontwikkelingen

In de afgelopen jaren zijn er diverse klinische trials met nieuwe vormen van enzymtherapie verricht voor andere vormen van MPS (o.a. MPS VII) dan wel gericht op het brein. Een enzymtherapie met een fusie proteïne gericht op receptoren op de bloed-hersen-barrière. Deze zijn ook in ontwikkeling voor de glycoproteïnosen. Indien er voor deze medicijnen goedkeuring/ toelating komt voor gebruik in Nederland, zullen deze worden opgenomen in het behandelarsenaal voor patiënten binnen ons expertisecentrum. Er wordt dan met zorg door de indicatiecommissie een richtlijn opgesteld welke patiënten hiervoor in aanmerking komen.

Daarnaast zullen er in de komende jaren waarschijnlijk ook klinische studies verricht worden met – verschillende vormen van – gentherapie- lentiviraal gemodificeerde stamceltherapie. Doordat wij alle patiënten reeds gestandaardiseerd volgen, zijn we in staat om snel de patiënten te identificeren die eventueel voor deelname hieraan in aanmerking komen.

Geneesmiddelen alleen nog beschikbaar via klinische trials

Het CLMZ heeft een vooruitstrevende rol in het opstarten van meerdere geneesmiddelen via klinische trials.

Follow-up (mogelijke routes)

Mogelijke routes waarlangs de follow-up van een patiënt met een (mogelijke) metabole ziekte/ glycoproteïnose plaatsvindt binnen het centrum voor lysosomale en metabole ziekten:

- A. Er wordt/is een diagnose van een glycoproteïnose gesteld. Verdere follow-up vindt plaats op een specialistische LSD-poli voor kinderen of volwassenen
- B. Er wordt geen diagnose van een glycoproteïnose, gesteld. Patiënt wordt uit follow-up ontslagen en terug verwijzing volgt naar initiële verwijzer.
- C. Er wordt nog geen metabole diagnose van een glycoproteïnose gesteld. Aanvullende diagnostiek wordt ingezet. Leden uit het multidisciplinaire team worden mogelijk ingeschakeld (zie 9)
- D. Er wordt een diagnose van een glycoproteïnose gesteld waar expertise voor is in een ander centrum. Er volgt verwijzing naar een van de specialistische metabole LSD poli's c.q. metabole expertise centra van een ander UMC in Nederland

Standardized personal care

Patiënten worden vervolgd volgens een gestandaardiseerd zorgpad dat zo nodig aangepast kan worden aan de persoonlijke behoeften van de individuele patiënt. Op deze manier verenigen wij de behoefte aan gestandaardiseerde follow-up, die de kennis over de aandoening en de zorg voor de patiënt kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu.

Alle poliklinische controles worden gepland door de zorgpad coördinator. Deze plant de zorgstraat waarbij vaste slots beschikbaar zijn op vaste dagen, zodat de patiënt in 1 dag alle disciplines kan zien en de testen kan doen die noodzakelijk zijn.

Wanneer een patiënt naar een discipline wordt verwezen buiten het reguliere zorgpad, bijvoorbeeld wanneer een operatie moet worden gepland, wordt ernaar gestreefd eventuele aanvullende consulten op dezelfde dag te plannen, zodat de patiënt niet onnodig vaak naar het Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten hoeft te komen.

Behandeling door een multidisciplinair team is een vereiste, omdat meerdere organen zijn aangedaan.

Poliklinische controle hoofdbehandelaar

Indien behandeld met ERT, momenteel niet beschikbaar

≤4 jaar: 1 x per 3 maanden

>4 jaar: 1 x per 6 maanden

Onbehandeld

1 keer per 6 maanden, op volwassenleeftijd kan dit anders zijn. Jaarlijks of soms twee jaarlijks.

Transitiezorg

Een belangrijk uitgangspunt binnen ons centrum is het bieden van levensloopzorg aan patiënten met zeldzame metabole aandoeningen. Wij vinden het essentieel dat patiënten gedurende alle levensfasen worden begeleid door een vast multidisciplinair team dat de gehele levensloop overziet. Door de zorg voor kinderen en volwassenen nauw met elkaar te verbinden, behouden zorgverleners inzicht in het volledige ziekteverloop en de langetermijneffecten van behandeling.

Om optimale zorg te bieden aan patiënten met zeldzame aandoeningen, worden patiënten vanaf de leeftijd van 16 jaar zowel gezien door de kinderarts metabole ziekten en/of de kinderneuroloog als door de internist metabole ziekten. Hierdoor ziet de kinderarts de gevolgen van de ziekte en de effecten van behandeling op volwassen leeftijd, terwijl de internist beter inzicht krijgt in de presentatie en het ontstaan van problemen op kinderleeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise bij zowel kinder- als volwassenenspecialisten en ontvangt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten gedurende het hele leven.

Een groot deel van de patiënten met een Glycoproteïnose wordt al op kinderleeftijd gediagnosticeerd. In deze fase worden zij behandeld en gecontroleerd door de kinderarts gespecialiseerd in erfelijke metabole ziekten. Voor deze patiëntengroep is een zorgvuldig georganiseerd transitieproces naar de volwassenenzorg essentieel. Dit proces waarborgt continuïteit, veiligheid en optimale begeleiding in een periode waarin zowel medische als psychosociale behoeften veranderen.

Rond de leeftijd van ongeveer 16 tot 18 jaar start het transitieproces van de kindergeneeskunde naar de interne geneeskunde. Hiervoor wordt gebruikgemaakt van een speciaal ontwikkeld Young Adult Programma, dat erop gericht is deze overgang zo soepel mogelijk te laten verlopen. Een speciale transitiecoördinator bewaakt en begeleidt dit proces.

Tot de leeftijd van 18 jaar blijven de kinderarts metabole ziekten en/of de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na het 18e levensjaar blijven zij laagfrequent betrokken in de zorg voor de patiënt. Vanaf de leeftijd van 18 jaar is echter de internist metabole ziekten of neuroloog formeel hoofdbehandelaar.

De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige, gestructureerde en duidelijke overdracht, waarin de medische voorgeschiedenis, actuele problematiek, medicatieoverzicht, psychosociale aspecten en andere relevante bijzonderheden worden beschreven. Daarnaast begeleidt de kinderarts of de verpleegkundig specialist de jongere en diens ouders gedurende het gehele traject en bereidt de jongere voor op de verantwoordelijkheden binnen de volwassenenzorg.

Voorbereidende fase

Om de zelfstandigheid en eigen regie van de jongere te bevorderen, wordt hij of zij al voor de daadwerkelijke transitie aangemoedigd om (een deel van) de consulten zonder ouders bij te wonen. Dit draagt bij aan het vergroten van kennis over de eigen aandoening, ontwikkelen van zelfvertrouwen in het nemen van gezondheidsbeslissingen, zelfstandig medicatiebeheer en plannen van afspraken, en groei in autonomie en participatie in medische besluitvorming. De intensiteit en aanpak binnen deze fase worden afgestemd op het ontwikkelingsniveau, de belastbaarheid en voorkeuren van de jongere.

Rond de 16^{de} verjaardag wordt de jongvolwassenen besproken in het transitieoverleg, waarbij de metabool kinderarts, metabool internisten, de diëtisten en verpleegkundig specialisten en consulenten van de kindergeneeskunde en volwassengeneeskunde en zo nodig andere betrokken behandelaren aanwezig zijn. Hier worden alle aandachtspunten besproken en wordt een individueel transitieplan gemaakt.

Gezamenlijke transitiefase

Vlak voor de definitieve overdracht vinden twee gezamenlijke consulten plaats, het eerste consult is nog door de kinderarts, waarbij de verpleegkundig specialist en metabool internist van de volwassen kant kennis maken. Tijdens dit consult wordt de volledige medische voorgeschiedenis en huidige gezondheidstoestand besproken, wordt besproken hoe het op psychosociaal gebied gaat, wordt nagegaan of eventuele aanvragen voor mentorschap of een Wajong-uitkering in gang zijn gezet, krijgt de patiënt gelegenheid vragen te stellen aan beide teams, en worden afspraken gemaakt over het vervolgtraject in de volwassenenzorg. Tijdens het tweede consult neemt de internist metabole ziekte de behandeling over en neemt de kinderarts metabole ziekten afscheid. Bereikbaarheid van het volwasserteam wordt uitgebreid besproken en de patiënt of (als er een verstandelijke beperking is) zijn/haar verzorgers krijgen een zakkaartje met alle belangrijke telefoonnummers en email adressen. Het noodprotocol wordt geüpdatet. Vanaf dit consult zijn de internisten metabole ziekten hoofdbehandelaar. Deze gezamenlijke consulten waarborgen dat de jongere, ouders en beide specialismen goed zijn voorbereid op de overgang.

Afronding van de transitie

Wanneer de medische situatie van de jongere minimaal zes maanden stabiel is, wordt de transitie definitief afgerond. De patiënt wordt formeel overgedragen aan de volwassenenzorg, wordt vervolgd op het spreekuur van de internist metabole ziekten als primaire behandelaar, en blijft, indien nodig, ondersteund worden door andere disciplines binnen het multidisciplinaire team.

Taken en verantwoordelijkheden

Patiënt en/of ouders

- Is/ zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan patiënt en/of ouders zelf denken dat het van belang is voor de ziekte of het zorgproces.
- Is/ zijn medeverantwoordelijk voor de uitvoering van het zorgtraject. Dit wordt concordantie genoemd, waarbij in gezamenlijkheid doelstellingen worden geformuleerd nadat de kennis tussen patiënt en behandelaar is uitgewisseld.
- Zijn verantwoordelijk voor het communiceren van verzoeken t.a.v. het verzetten van enzymtherapie.

Case manager

- Is het eerste aanspreekpunt bij vragen en problemen rondom het zorgtraject.
- Is coördinator van het hele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars/ zorgverleners.
- Houdt overzicht over het gehele behandeltraject.
- Ziet erop toe dat de afspraken zo veel mogelijk aansluiten op de behoeften van de patiënt.
- Ziet erop toe dat afspraken over de behandeling zo veel mogelijk op elkaar zijn afgestemd.
- Deze taak kan uitgevoerd worden door de verpleegkundig specialist dan wel door de hoofdbehandelaar te weten de kinderarts, metabole arts, kinderneuroloog of internist metabole ziekten.

Hoofdbehandelaar

Bij de begeleiding van alle patiënten met Glycoproteïnosen die behandeld worden binnen het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten is de kinderarts metabole ziekten/ kinderneuroloog of de internist de hoofdbehandelaar en als zodanig ook de casemanager.

Taakverdeling:

- Kinderen < 18 jaar
- De kinderarts Metabole Ziekten dan wel de (kinder-)neuroloog is voor kinderen tot ongeveer 18 jaar de vaste hoofdbehandelaar en is in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Volwassenen > 18 jaar
- De internist Metabole Ziekten is de vaste hoofdbehandelaar voor volwassenen (ouder dan 18 jaar) en zijn in principe de casemanager tenzij anders afgesproken.
- Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 16 jaar door zowel de Kinderarts Metabole Ziekten en de kinderneuroloog als door de internist Metabole Ziekten gezien. Zo ziet de kinderarts de gevolgen van de problemen van de patiënt en resultaat van de behandeling op volwassen leeftijd terwijl de internist beter inzicht krijgt in het ontstaan van problemen op jonge leeftijd. Op deze manier stimuleren we de ontwikkeling van expertise van zowel de kinder- als de volwassen specialisten en krijgt de patiënt hoog specialistische zorg van een vast team van specialisten van de wieg tot het graf. Tot de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten dan wel de kinderneuroloog hoofdbehandelaar. Ook na de leeftijd van 18 jaar blijven kinderarts Metabole Ziekten en kinderneuroloog de patiënt 1/ jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Echter na het 18^e jaar is de internist in principe de hoofdbehandelaar indien anders afgesproken. De kinderarts is verantwoordelijk voor een volledige en overzichtelijke overdracht (waaronder medische voorgeschiedenis, huidige problematiek en andere bijzonderheden) en begeleiding van patiënt en ouders bij deze overgang. Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten/ internist is 24 uur per dag 7 dagen per week bereikbaar.

Kerntaken hoofdbehandelaar:

- Coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners.
- Informeren ouders en patiënt over symptomen van de ziekte, te verwachten prognose, behandelopties, beschikbare patiënten informatie en aanwezigheid van patiëntenvereniging (patiënten vereniging voor Stofwisselingsziekten VKS, [Patiëntenvereniging voor Stofwisselingsziekten](#)).
- Coördinatie van het gehele zorgtraject voor ouders, patiënt en medebehandelaars / overige zorgverleners.
- Informeren van alle betrokkenen binnen het multidisciplinaire behandelteam en terugkoppelen bevindingen aan alle medebehandelaars.
- Voorzitten van multidisciplinair overleg, presenteren van patiënt in indicatie commissie, zorgdragen voor verslaglegging van MDO in het elektronisch dossier van de patiënt.
- Mondeling en desgewenst schriftelijk voorlichten van ouders en medebehandelaars ten aanzien van uitkomst multidisciplinair overleg.
- Jaarlijks schriftelijk informeren van patiënt en ouders, betrokken behandelaren (huisarts, arts streekziekenhuis, etc.) buiten het expertisecentrum over algemene gezondheid, therapie effect en ziektebeloop.
- Verantwoordelijk voor het opstellen van aanvullende behandelplannen zoals zorgplan in palliatieve fase (comfort zorg) met vastlegging van de taken en verantwoordelijkheden van de verschillende specialisten (o.a. hoofdbehandelaar Erasmus MC, huisarts, thuiszorg, perifeer medisch specialist).
- Gezien de complexiteit van de zorg wordt er gewerkt volgens een 'levensloop-zorg' principe. Dit houdt in dat de internist / neuroloog vanaf de leeftijd van 16-18 jaar betrokken wordt bij de begeleiding en behandeling van kinderen met een glycoproteïnose. Vanaf deze leeftijd zijn de kinderarts metabole ziekten / internist en/of kinderneuroloog / neuroloog gezamenlijk hoofdbehandelaar.
- Een dienstdoend kinderarts metabole ziekten / neuroloog is 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar.

De bereikbaarheid van het expertisecentrum is 24 uur per dag, 7 dagen per week gegarandeerd. Patiënten met een erfelijke metabole ziekte die kan ontregelen, en artsen van andere instellingen, kunnen te allen tijde contact opnemen via de centrale van het Erasmus MC met de dienstdoend kinderarts of internist metabole ziekten. De internisten metabole ziekten hebben ook een spoed 06-nummer dat patiënten die kunnen ontregelen direct mogen bellen in acute situaties. Wanneer de hoofdbehandelaar afwezig is, wordt de zorg zonder onderbreking overgenomen door een van de andere specialisten voor erfelijke metabole ziekten binnen het team.

Alle patiënten beschikken over een persoonlijk noodprotocol, waarin onder andere de (spoed)contactgegevens van de dienstdoende metabole kinderarts of internist zijn opgenomen. Dit protocol kan worden getoond wanneer zij zich melden in andere ziekenhuizen, zodat ook daar direct volgens de juiste procedures kan worden gehandeld.

Voor vragen en problemen die geen spoed vereisen, kunnen patiënten tijdens kantooruren telefonisch contact opnemen met de polikliniek Erfelijke Metabole Ziekten, die bereikbaar is voor advies, het plannen van afspraken en overige niet urgente zaken.

Multidisciplinaire overlevormen

Om de multidisciplinaire zorg goed op elkaar af te stemmen zijn er meerdere overlevormen. Hieronder volgt een opsomming.

Werkoverleg (wekelijks)

Elke maandag en woensdagochtend vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de arts-onderzoekers, verpleegkundig consulenten al dan niet aangevuld met fysiotherapeut en apotheker. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, planning van de (thuis) infusies, terugkoppeling vanuit de thuiszorg m.b.t. de thuisinfusies, vragen van patiënten die via de mail zijn binnengekomen, nieuwe ontwikkelingen die van belang zijn voor de arts of fysiotherapeut.

Patiëntenbespreking (volwassenen, 1x per 2 weken; kinderen 1/ maand)

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de arts-onderzoekers, kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist al dan niet aangevuld met revalidatiearts, sportarts, orthopeed, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

Terugkoppeling ter afsluiting van polikliniek dag (volwassenen en kinderen)

Aan het einde van de dag worden de patiënten die die dag gezien zijn door de artsen, verpleegkundigen en fysiotherapeut nabesproken en wordt afgestemd welke vervolgacties er moeten plaatsvinden.

Diëtetiek bespreking (2X per maand kinderen, 1X per maand volwassenen)

In dit overleg worden de diëtetiek aandachtspunten van MPS-patiënten besproken.

Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)

In dit overleg worden de sociale en (neuro)psychologische problematiek besproken van de MPS-patiënten. Samen met maatschappelijk werk en (neuro)psychologen.

Klinisch genetisch laboratorium wekelijks overleg (kinderen en volwassenen)

In dit overleg worden de patiënten van de afdeling, afwijkende hielprikscreening patiënten, afwijkende uitslagen en nieuwe diagnoses zowel vanuit het CLMZ als vanuit andere perifere ziekenhuizen uit de buurt, besproken.

Research bespreking (1X per maand)

De resultaten van wetenschappelijk onderzoek vanuit de kliniek en of vanuit het klinisch genetisch (research)laboratorium worden besproken. Hierbij zijn alle onderzoekers en klinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door andere experts op het gebied van MPS nationaal en internationaal.

Patiënten raad (2x per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulenten, en een afvaardiging van patiënten met MPS (kinderen en volwassenen) aanwezig zijn. Thema's zoals optimalisatie van zorg, en communicatie en informatievoorziening staan hierbij centraal.

Scholing voor thuisinfusie verpleegkundigen

2 keer per jaar worden

Voor de thuistherapie streven wij naar samenwerking met een zeer beperkt aantal organisaties met landelijke dekking zodat:

- Problemen eenvoudig centraal kunnen worden besproken
- Kennis eenvoudig kan worden gedistribueerd

Scholing van de thuisverpleegkundige vindt twee keer per jaar plaats in het Erasmus MC/ SKZ. De verpleegkundige wordt getoetst in de thuissituatie en regelmatig bijgeschoold.

Bereikbaarheid

Acute vragen

De metabole artsen, zowel de metabool kinderartsen als internisten zijn via onderstaande telefoonnummers 24/7 bereikbaar voor acute vragen.

Acute vragen tijdens kantooruren

Bij acute vragen tijdens kantooruren zijn de verpleegkundigen het eerste aanspreekpunt.

- kinderen: 06-86 553 120
- volwassenen: 06-50032576

Acute vragen buiten kantooruren

Bij acute vragen buiten kantooruren en in het weekend (vrijdag t/m zondag) kunt u contact opnemen met de receptie van het Erasmus MC. Vraag hierbij naar de dienstdoende metabool kinderarts of internist. Telefoonnummer: 010-704 07 04

Niet-acute vragen

Voor niet-acute vragen kunt u een e-mail sturen naar:

- kinderen: clmz@erasmusmc.nl.
- volwassenen: clmd@erasmusmc.nl.

Verzetten van afspraken

Voor het verzetten van een afspraak kunt u een e-mail sturen naar:

- kinderen: clmz@erasmusmc.nl.
- volwassenen: clmd@erasmusmc.nl.

Bij problemen met een afspraak op dezelfde dag kunt u bellen naar:

- kinderen: 06-86 553 080
- volwassenen: 06-50032576

Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met Glycoproteïnose, en verschaft informatie aan alle professionals die betrokken zijn bij de behandeling van patiënten met deze weesziekte. Om de kwaliteit van deze zorg te beoordelen en te bevorderen wordt gebruik gemaakt van kwaliteitsindicatoren. De volgende factoren zijn van belang voor de kwaliteit van de geleverde zorg:

- a. De klinische zorg in het Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten (CLMZ) is nauw ingebed in basaal en klinisch wetenschappelijk onderzoek op nationaal en internationaal niveau. Zo zullen innovatieve ontwikkelingen snel hun weg vinden naar de kliniek, terwijl problemen die gesignaleerd worden in de kliniek snel kunnen worden onderzocht.
- b. Elke patiënt heeft een casemanager die de coördinator is van het zorgproces en daarmee het eerste aanspreekpunt voor de patiënt. In veel gevallen zal de hoofdbehandelaar ook de casemanager zijn.
- c. Elke patiënt wordt gezien door een vaste kinderarts of internist metabole ziekten of (kinder-)neuroloog die hoofdbehandelaar is.
- d. 24 uur per dag, 7 dagen per week is een kinderarts metabole ziekten / neuroloog beschikbaar voor spoedeisende problemen.
- e. De leden van het multidisciplinaire team zijn beschikbaar in het CLMZ.
- f. De volgende zorgspecialisten zijn standaard bij het zorgtraject betrokken:
 - Kinderarts / internist
 - (Kinder)neuroloog
 - Fysiotherapeut
 - Diëtist
 - Revalidatiearts
 - Longarts
 - Arts centrum voor thuisbeademing
 - (Kinder)cardioloog
 - Klinisch geneticus
 - (Neuro)psycholoog
 - Maatschappelijkwerker
 - Apotheker
 - Gespecialiseerd verpleegkundige, verpleegkundig specialist
- g. De volgende zorgspecialisten zijn zo nodig bij het zorgtraject betrokken:
 - KNO-arts
 - Anesthesist
 - MDL-arts
 - Oogarts
 - Orthopeed
 - Revalidatie arts
 - Logopedist
- i. Het leeftijd overstijgende karakter van het multidisciplinaire team zorgt voor een intensief contact tussen behandelaars over leeftijdsgrenzen heen. Hierdoor wordt levensloopgeneeskunde gewaarborgd en zijn alle specialisten bij transitie goed op de hoogte van de patiënt. Bij de ontwikkeling van kind naar volwassen is er zo geen sprake van grote transitie maar van een meer vanzelfsprekende overgang.
- j. De medebehandelaars van het multidisciplinaire team worden goed geïnformeerd door de hoofdbehandelaar en rapporteren actief terug.
- k. Meer complexe problemen worden tijdens multidisciplinair overleg besproken met de kinderarts metabole ziekten, kinderneuroloog, internist metabole ziekten en neuroloog.

- l. Bij transitie van zorg rondom het bereiken van de volwassen leeftijd vindt een uitgebreide mondelingen en schriftelijke overdracht plaats.
- m. Jaarlijks worden betrokken behandelaren buiten het expertisecentrum (huisarts, regionaal specialist, arts verstandelijk gehandicapten) schriftelijk geïnformeerd over de algemene gezondheid en het ziektebeloop. Zo nodig is er aanvullende mondelinge communicatie.
- n. Uitslagen van de onderzoeken worden binnen 4 weken met de patiënt besproken. Indien dit niet mogelijk is wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld.
- o. Alle benodigde gespecialiseerde verrichtingen kunnen binnen het Erasmus MC uitgevoerd worden.
- p. Er is een nauwe samenwerking met de (internationale) patiëntenorganisaties.
- q. Er is een nauwe samenwerking met (internationale) collega's met expertise op gebied van Glycoproteïnosen
- r. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- s. Dit zorgpad wordt elke 5 jaar herzien.

Referenties

- Alroy J**, Orgad U, Ucci AA, Pereira ME. Identification of glycoprotein storage diseases by lectins: a new diagnostic method. *J Histochem Cytochem*. 1984;32:1280–4.
- Ammer ML**, Oussoren E, Muschol NM, Pohl S, Rubio-Gozalbo ME, Santer R, Stuecker R, Vettorazzi E, Breyer SR. Hip Morphology in Mucopolipidosis Type II. *J Clin Med*. 2020;9:728.
- Ara JR**, Mayayo E, Marzo ME, Guelbenzu S, Chabas A, Pina MA, Calderon C. Neurological impairment in alpha-mannosidosis: a longitudinal clinical and MRI study of a brother and sister. *Childs Nerv Syst*. 1999;15:369–71.
- Arvio P**, Arvio M. Progressive nature of aspartylglucosaminuria. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):255–7.
- Autio S**, Louhimo T, Helenius M. The clinical course of mannosidosis. *Ann Clin Res*. 1982;14:93–7.
- Aylsworth AS**, Taylor HA, Stuart CM, Thomas GH. Mannosidosis: phenotype of a severely affected child... *J Pediatr*. 1976;88:814–8.
- Bach G**, Kohn G, Lasch EE, El Massri M, Ornoy A, Sekeles E, Legum C, Cohen MM. A new variant of mannosidosis... *Pediatr Res*. 1978;12:1010–5.
- Bajpai S**, Mandal K, Naranje K, Singh A. Galactosialidosis presenting as non-immune hydrops. *BMJ Case Rep*. 2024 Oct 1;17(10):e260906.
- Borgwardt L**, Guffon N, Amraoui Y, Dali CI, De Meirleir L, Gil-Campos M, Heron B, Geraci S, Ardigò D, Cattaneo F, Fogh J, Van den Hout JMH, Beck M, Jones SA, Tylki-Szymanska A, Haugsted U, Lund AM. Efficacy and safety of Velmanase alfa... *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1215–1223.
- Broomfield A**, Gunny R, Ali I, Vellodi A, Prabhakar P. A clinically severe variant of beta-mannosidosis... *JIMD Rep*. 2013;11:93–7.
- Caciotti A**, Catarzi S, Tonin R, Lugli L, Perez CR, Michelakakis H, Mavridou I, Donati MA, Guerrini R, d'Azzo A, Morrone A. Galactosialidosis: review and analysis of CTSA gene mutations. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Aug 2;8:114.
- Cathey SS**, Leroy JG, Wood T, Eaves K, Simensen RJ, et al. Phenotype and genotype in mucopolipidoses II and III alpha/beta... *J Med Genet*. 2010;47(1):38–48.
- Castro RG**, Pérez AMG, Curto MCR, Álvarez JC, Ferreirós AC, Cuadros AV, Bueno DM, Fernández AJC. A New Case of Schindler Disease. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2019 Oct 25;6(11):001269.
- Chester A**, Hultberg B, Nordén N, Szabó L. The nature of mannose-containing material... *Biochim Biophys Acta*. 1980;627(3):244–9.
- Chester MA**, Lundblad A, Öckerman PA, Autio S. Mannosidosis. In: Durand P, O'Brian J, eds. *Genetic Errors of Glycoprotein Metabolism*. 1982:89–120.
- Desnick RJ**, Wang AM. Schindler disease: an inherited neuroaxonal dystrophy due to alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 1990;13(4):549–59.
- Dietemann JL**, Filippi de la Palavesa MM, Tranchant C, Kastler B. MR findings in mannosidosis. *Neuroradiology*. 1990;32:485–7.
- Dogterom EJ**, Wagenmakers MAEM, Wilke M, Demirdas S, Muschol NM, Pohl S, van der Meijden JC, Rizopoulos D, van der Ploeg AT, Oussoren E. Mucopolipidosis type II and type III: a systematic review... *Genetics in Medicine*. 2021 (in press).
- Dorland L**, Duran M, Hoefnagels FE, Breg JN, Fabry de Jonge H, Cransberg K, van Sprang FJ, van Diggelen OP. Beta-mannosidosis in two brothers... *J Inherit Metab Dis*. 1988;11 Suppl 2:255–8.
- Goodspeed K**, Chen X, Tchan M. Aspartylglucosaminuria. 2024 Jan 18. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
- Goodspeed K**, Feng C, Laine M, Lund TC. Aspartylglucosaminuria: Clinical Presentation and Potential Therapies. *J Child Neurol*. 2021 Apr;36(5):403–414.
- Grewal SS**, Shapiro EG, Krivit W, Charnas L, Lockman LA, Delaney KA, Davies SM, Wenger DA, Rimell FL, Abel S, Grovas AC, Orchard PJ, Wagner JE, Peters C. Effective treatment of alpha-mannosidosis... *J Pediatr*. 2004;144:569–73.

- Halperin JJ**, Landis DM, Weinstein LA, Lott IT, Kolodny EH. Communicating hydrocephalus... *Arch Neurol*. 1984;41:777–9.
- He R**, Liu J, Xu H, Tang X, Liu H, Zhao S. Beta-mannosidosis presenting predominantly with recurrent pulmonary infections, hemorrhage, and cystic lesions. *Pediatr Pulmonol*. 2023 Apr;58(4):1272-1274.
- Huidekoper HH**, Oussoren E. Mucopolidoses, Multiple Sulfatase deficiency... In: *Physician's Guide...* 2021.
- Kawai H**, Nishino H, Nishida Y, Yoneda K, Yoshida Y, Inui T, Masuda K, Saito S. Skeletal muscle pathology... *Acta Neuropathol*. 1985;68:201–4.
- Kjellman B**, Gamstorp I, Brun A, Ockerman PA, Palmgren B. Mannosidosis: a clinical and histopathologic study. *J Pediatr*. 1969;75:366–73.
- Kornfeld S**, Sly WS. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy... In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 2001.
- Langereis EJ**, Wagemans T, Kulik W, Lefeber DJ, van Lenthe H, Oussoren E, van der Ploeg AT, Ruijter GJ, Wevers RA, Wijburg FA, van Vlies N. A Multiplex Assay... *PLoS One*. 2015;10(9):e0138622.
- Leroy JG**, Cathey S, Friez MJ. Mucopolidosis II. *GeneReviews*. 2008/2012.
- Leroy JG**, Cathey SS, Friez MJ. Mucopolidosis III Alpha/Beta. *GeneReviews*. 2008/2012.
- Levade T**, Graber D, Flurin V, Delisle MB, Pieraggi MT, Testut MF, Carrière JP, Salvayre R. Human beta-mannosidase deficiency... *Ann Neurol*. 1994;35(1):116–9.
- Lowden JA**, O'Brien JS. Sialidosis: a review of human neuraminidase deficiency. *Am J Hum Genet*. 1979 Jan;31(1):1-18.
- Lund AM**, Borgwardt L, Cattaneo F, Ardigò D, Geraci S, Gil-Campos M, De Meirleir L, Laroche C, Dolhem P, Cole D, Tylki-Szymanska A, Lopez-Rodriguez M, Guillén-Navarro E, Dali CI, Héron B, Fogh J, Muschol N, Phillips D, Van den Hout JMH, Jones SA, Amraoui Y, Harmatz P, Guffon N. Comprehensive long-term efficacy... *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(6):1225–1233.
- Lund TC**, Miller WP, Eisengart JB, Simmons K, Pollard L, Renaud DL, Wenger DA, Patterson MC, Orchard PJ. Biochemical and clinical response... *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(7):e00712.
- Malm D**, Nilssen Ø. Alpha-mannosidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:21.
- Malm D**, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis; Synoniem... *Gene Reviews*. 2019.
- Malm D**, Riise Stensland, Nilssen. *Lysosomal Storage Disorders; a practical guide*. 2012.
- Martin Rios AM**, Gibbs LH, Stepien KM, Hall K, Hall PL, Bentz Pino G, Wang RY, Pillai NR, Lund T, Orchard PJ, Kimonis VE. Expanding the Phenotype Spectrum of β -Mannosidosis. *Neurol Genet*. 2025 Nov 7;11(6):e200317.
- Meikle PJ**, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249–54.
- Molho-Pessach V**, Bargal R, Abramowitz Y, Doviner V, Ingber A, Raas-Rothschild A, Ne'eman Z, Zeigler M, Zlotogorski A. Angiokeratoma corporis diffusum... *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(3):407–12.
- Mynarek M**, Tolar J, Albert MH, Escolar ML, Boelens JJ, Cowan MJ, Finnegan N, Glomstein A, Jacobsohn DA, Kühl JS, Yabe H, Kurtzberg J, Malm D, Orchard PJ, Klein C, Lücke T, Sykora KW. Allogeneic hematopoietic SCT... *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:352–9.
- Orphanet Report Series** – Prevalence of rare diseases. May 2014.
- Oussoren E**, Wagenmakers MAEM, Link B, van der Meijden JC, Pijnappel WWMP, Ruijter GJG, Langeveld M, van der Ploeg AT. Hip disease in MPS and ML... *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;18:532–557.
- Oussoren E**, van Eerd D, Murphy E, Lachmann R, van der Meijden JC, Hoefsloot LH, Verdijk R, Ruijter GJG, Maas M, Hollak CEM, Langendonk JG, van der Ploeg AT, Langeveld M. Mucopolidosis type III... *J Inherit Metab Dis*. 2018;41(5):839–848.
- Pekdemir B**, Bechelany M, Karav S. Fucosidosis: A Review of a Rare Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 3;26(1):353.
- Peng ML**, Chau SF, Chien JY, Woon PY, Chen YC, Cheang WM, Tsai HY, Huang SP. Genetic Insights and Clinical Implications of NEU1 Mutations in Sialidosis. *Genes (Basel)*. 2025 Jan 25;16(2):151.
- Poorthuis BJ**, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 1999;105:151–6.

- Renaud DL.** Beta-Mannosidosis Is a Cause of Hypomyelination. *Pediatr Neurol.* 2023 Mar;140:76-77.
- Sharma S,** Gupta S, Mehta AP, Sidana P. Infantile Galactosialidosis with Novel Mutation: An Early Presentation. *J Pediatr Genet.* 2021 Jul 29;12(4):325-328.
- Spranger J,** Gehler J, Cantz M. The radiographic features of mannosidosis. *Radiology.* 1976;119:401-7.
- Stepien KM,** Ciara E, Jezela-Stanek A. Fucosidosis-Clinical Manifestation, Long-Term Outcomes, and Genetic Profile-Review and Case Series. *Genes (Basel).* 2020 Nov 22;11(11):1383.
- Velho RV,** Harms FL, Danyukova T, Ludwig NF, Friez MJ, Cathey SS, Filocamo M, Tappino B, Güneş N, Tüysüz B, Tylee KL, Brammeier KL, Heptinstall L, Oussoren E, van der Ploeg AT, Petersen C, Alves S, Saavedra GD, Schwartz IV, Muschol N, Kutsche K, Pohl S. GNPTAB/GNPTG mutation update. *Hum Mutat.* 2019;40(7):842-864.
- Vizcarra D.** The natural history and osteodystrophy of mucopolipidosis types 2 and 3. *Pediatr Health.* 2010.

Bijlage

Bijlage 1 – Personalized care path

Specialist/procedure ¹	Eerste bezoek	Elke 3 maanden	Elke 6 maanden	Jaarlijks
Kinderarts/internist	x		X	X
Lengte/gewicht/SO Gestandaardiseerd L.O.	x		X	X
Kinderneuroloog/ Neuroloog	x			X
Gestandaardiseerd neurologisch onderzoek	x			X
<i>EEG, MKR, EMG, echo n. medianus, SEP</i>				X (EMG)
MRI (hersenen, wervelkolom)	X			X bij volwassenen op indicatie
Cardioloog	X			
Echo cor, ECG	X			Op indicatie
KNO-arts	X			Op indicatie
Logopedist	Op indicatie			
Audioloog	X			
gehoor-onderzoek	x			X bij kinderen en twijfel gehoor
Longarts				
Longfunctie	X			
Orthopedie	Op indicatie			
X skelet (CT skelet, eos imaging)	X			X kinderen, of twee jaarlijks
Revalidatie-arts	Op indicatie			
Anesthesist	Op indicatie			
Handenteam	Op indicatie			
Neuropsycholoog				
Cognitieonderzoek	x			x
Fysiotherapeut				
Gestandaardiseerd testen motorische vaardigheden	x			x
Oogarts/orthoptist	x			Op indicatie
Maatschappelijk werk	x			x
Diëtist				
Berekening calorische intake/calorimetrie	Op indicatie			
MDL arts	Op indicatie			
Geïndiceerde extra onderzoeken				

¹ Alle onderzoeken zijn gestandaardiseerd

