

# Zorgpad voor Patiënten met Mucopolidose type 2 en 3

Expertise centrum Mucopolidose type 2 en 3

Auteurs:

Prof. A.T. van der Ploeg<sup>1</sup>

Dr. E Oussoren<sup>1</sup>

Dr. J.M.P. van den Hout<sup>1</sup>

Dr. M. Wagenmakers<sup>2</sup>

Dr. J. Langendonk<sup>2</sup>

Revisie elke 5 jaar –eerstkomende: 2026

## Referenties

Zorgpaden VKS

Lokale zorgpaden EMC(-Sophia)

Expertise medisch specialist

---

<sup>1</sup> Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling kindergeneeskunde divisie metabole ziekten, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

<sup>2</sup> Centrum voor lysosomale en metabole ziekten, afdeling interne geneeskunde, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam

**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.*

## Voorwoord - Zorgpad - Centrum voor Lysosomale en Metabole ziekten, Erasmus MC, Rotterdam

Ons centrum voor lysosomale en metabole ziekten is een internationaal erkend expertisecentrum voor Mucolipidose type II en III en staat voor vernieuwing. Gezien de zeldzaamheid van veel lysosomale ziekten (LSDs) zoals Mucolipidose type II en III (ML II/ III) en de complexiteit van diagnostiek, follow-up en behandeling is de aanwezigheid van expertisecentra wenselijk. Binnen Nederland is het centrum voor lysosomale en metabole ziekten één van de centra die deze rol vervult.

In ons centrum werken klinici en basale wetenschappers samen aan het ontwikkelen en toepassen van nieuwe behandelingen en hoogwaardige diagnostiek. Vanaf de zestiger jaren wordt in het Erasmus MC al onderzoek verricht naar LSDs, en sinds 1999 speelt het Erasmus MC een sleutelrol bij de ontwikkeling van enzym vervangende therapie, “clinical trial” protocollen en het evalueren van “evidence based” uitkomstmaten in internationaal verband. Het Erasmus MC speelt ook een belangrijke rol bij de ontwikkeling van enzymvervangings therapie door participatie in een groot aantal internationale klinische trials.

Ons centrum stelt diagnoses en levert op maat gesneden multidisciplinaire zorg en behandeling. Wij bieden deze zorg zowel breed aan voor alle patiënten met complexe lysosomale aandoeningen uit het Erasmus MC, LUMC en de regio Zuid West Nederland, als ook vanuit onze specifieke expertise aan patiënten met aandoeningen die vallen onder ons expertisecentrum zowel binnen Nederland als over onze landsgrenzen heen.

Het centrum werd in 2007 opgericht toen het door VWS werd aangewezen om een aantal kostbare weesgeneesmiddelen landelijk op maatschappelijk verantwoorde wijze te implementeren. Sindsdien werken binnen het centrum de afdelingen Kindergeneeskunde, Klinische Genetica, Ziekenhuis Apotheek, Inwendige 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.

Leeftijd-overstijgende zorg is gewaarborgd door de nauwe samenwerking tussen artsen, die voor kinderen en volwassenen zorgen. Zo kunnen we patiënten gedurende hun hele leven volgen. Binnen ons centrum hechten wij een groot belang aan samenwerking met de patiëntenvereniging voor mensen met Mucolipidose type II en III (Volwassenen, kinderen en stofwisselingsziekten). Zodra bekend is dat er sprake is van ML II/ III wijzen wij patiënten op het bestaan van de patiëntenvereniging om goed geïnformeerd te raken over hun diagnose, op de hoogte te blijven van de ontwikkelingen en zo in contact te komen met lotgenoten. Ons centrum heeft ook een patiënten raad; hierin zijn zowel artsen, verpleegkundigen als patiënten vertegenwoordigd. De belangrijkste taak van deze commissie is het optimaliseren van de organisatie en inhoud van zorg, en communicatie en informatievoorziening.

Het centrum zet zich in voor de opleiding van studenten, artsen en paramedici en is een erkend opleidingscentrum voor fellows en verpleegkundig specialisten op het gebied van lysosomale ziekten. Het centrum heeft een breed internationaal netwerk en heeft een actieve rol in MetabERN en EURO-NMD, de Europese Referentie Netwerken voor respectievelijk metabole en neuromusculaire ziekten (<https://metab.ern-net.eu/>), heeft een leidinggevende rol in het LSD sub-netwerk, en in ERNDIM, 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 Mucopolysaccharidose
- Informatievoorziening voor professionals t.a.v. deze weesziekte
- Standaardiseren van follow-up. Dit is nodig om 1. de mate van progressie van het ziektebeeld (natuurlijk beloop) te kunnen beoordelen; 2. het instellen van passende ondersteunende maatregelen en 3. effecten van (toekomstige) innovatieve behandelstrategieën te kunnen beoordelen

## Inhoud

Introductie van het ziektebeeld .....	7
Diagnostiek .....	8
Behandeling.....	9
Samenvatting van de symptomen.....	10
Problemen van het KNO-gebied en de longen:.....	10
Cardiologische problemen: .....	10
Gastrointestinale problemen (voornamelijk Mucopolysaccharidose type II patiënten) .....	10
Motorische en skeletproblemen:.....	10
Neurologische problemen:.....	10
Overig: .....	10
Visusstoornissen:.....	10
Multidisciplinair behandelteam .....	11
Taken en verantwoordelijkheden .....	12
Patiënt en/of ouders .....	12
Case manager .....	12
Hoofdbehandelaar.....	12
Kerntaken hoofdbehandelaar: .....	13
Standardized personal care .....	14
Poliklinische controle hoofdbehandelaar.....	14
Behandeling van problemen .....	15
Long problemen .....	15
Hartproblemen .....	15
Skeletproblemen .....	15
Neurologische problemen .....	16
Handfunctieproblemen .....	17
Intubatieproblemen .....	17
KNO- problemen.....	17
Oog-problemen .....	18
Sociale situatie en zelfstandigheid .....	18
Maag- en darmproblemen .....	19
Endocrinologisch .....	19
Erfelijkheid.....	20
Multidisciplinaire overlegvormen .....	21
Kwaliteitsindicatoren.....	23
Referenties .....	25

Bijlage .....	26
Bijlage 1 – Personalized care path.....	26

## Introductie van het ziektebeeld

De mucopolysaccharidosen vormen een groep van vier lysosomale stapelingsziekten die hun naam danken aan het feit dat deze ziekten kenmerken hebben van zowel de mucopolysaccharidosen als de sphingolipidosen. Mucopolysaccharidose type 1 en 4 verschillen sterk van type II en III. Type I en IV worden in dit zorgpad niet besproken.

Het ziektebeeld mucopolysaccharidose 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.

Mucopolysaccharidose 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 phospholipiden, mucopolysacchariden en gangliosiden op in het lysosoom.

## Diagnostiek

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) (zie zorgpad LSD). Alternatief kunnen verschillende lysosomale enzymen worden gemeten in huidcellen. Deze zijn verlaagd. DNA onderzoek van het *GNPTAB* gen, of *GNPTG* gen zal indien de enzymdiagnostiek afwijkend is worden ingezet.

Door vernieuwde diagnostische mogelijkheden zoals de whole exome sequencing (WES) en whole genome sequencing (WGS) waarmee alle exomen van het genetisch materiaal worden gesequenced worden er steeds meer mildere patiënten en of met een atypisch beeld opgespoord.

Indien de diagnose bevestigd is, is genetische counseling geïndiceerd. Tevens wordt aanbevolen onderzoek te doen bij eventuele broers en zussen binnen het gezin. Prenatale is beschikbaar in zowel trofoblasten en vruchtwater. Ouders met kinderwens kunnen verwezen worden naar de klinisch geneticus voor informatie t.a.v. pre-implantatie diagnostiek.



## Behandeling

Voor MLII en MLIII is 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. Langdurig gebruik kan als bijwerking een bovenbeenbreuk geven.

## Noodprotocol

Bij zowel patiënten met MLII als MLIII kunnen ernstige intubatie problemen optreden. 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 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 myopathie of zelfs een dwarslaesie. De patiënt moet daarom in een gespecialiseerd centrum met ervaring in patiënten met MLII en III, zo nodig in aanwezigheid van een KNO-arts, scopisch worden geïntubeerd.

## Samenvatting van de symptomen

### Problemen van het KNO-gebied en de longen:

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

### Cardiologische problemen:

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

### Gastrointestinale problemen (voornamelijk Mucopolidose type II patiënten)

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

### Motorische en skeletproblemen:

- Contracturen
- Craniosynostosis
- Stijfheid van de gewrichten (dit is vaak het eerste symptoom in mucopolidose type 3 en begint in de schouders, heupen en vingers)
- 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

### Overig:

### Visusstoornissen:

- Corneal clouding
- Verhoogde oogboldruk
- Refractie afwijkingen

## Multidisciplinair behandelteam

Hoofdbehandelaar	Probleem	Medebehandelaars	
Kinderarts metabole ziekten Kinderneuroloog QF Neuroloog	Algemene interne problematiek	Kinderarts / internist	
	Neurologische / gedrag / hand problemen	Kinderarts / internist	(kinder)neuroloog
		Neuro/ plastisch chirurg	Neuropsycholoog
		Maatschappelijk werker	Kinderpsychiater
		Radioloog	Klinische neurofysiologie
	MDL problemen	Kinderarts/ internist	Dietiste
		MDL arts	
	KNO/ Luchtweg problemen	KNO-arts	Arts centrum voor thuisbeademing
		Longarts/ Longfunctie unit	Anesthesist
	Skeletproblemen	Orthopeed	Fysiotherapeut
Radioloog		Revalidatie arts	
Bewegingswetenschapper			
Oogproblemen	Oogarts	Orthoptist	
Cardiale problemen	(Kinder) cardioloog		
Sociaal beleid	Kinderarts	Maatschappelijk werker	
	Neuropsycholoog	(Thuis) verpleegkundigen	
Erfelijkheid	Klinisch geneticus	Kinderarts	

\* De behandelaren binnen de dikke lijnen zijn standaard betrokken, die binnen de gestippelde lijnen alleen zo nodig.

## Taken en verantwoordelijkheden

### Patiënt en/of ouders

- Is/ zijn verantwoordelijk voor het doorgeven van informatie waarvan patiënt en/of ouders zelf denken dat het voor het van belang is voor de ziekte of het zorgproces.
- Is/ zijn mede verantwoordelijk 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.

### Case manager

Deze taak kan uitgevoerd worden door de metabole kinderarts, de metabole internist en de verpleegkundig specialist.

- 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.

### Hoofdbehandelaar

- Kinderen < 18 jaar  
De kinderarts Metabole Ziekten, de kinderneuroloog of de verpleegkundig specialist onder supervisie van de kinderarts/ kinderneuroloog 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 is in principe de hoofdbehandelaar tenzij anders afgesproken.

Om optimale zorg te geven aan patiënten met zeldzame aandoeningen worden deze vanaf de leeftijd van 12 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 keer per jaar gezamenlijk met de internist Metabole Ziekten vervolgen. Echter na het 18<sup>e</sup> jaar is de internist hoofdbehandelaar. 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:

- Is verantwoordelijk voor het verschaffen van relevante informatie over de aandoening en over de patiënt aan de andere behandelaren.
- Is verantwoordelijk voor de terugkoppeling van de bevindingen van andere behandelaren en incorporeert deze zo nodig in de verdere behandeling en begeleiding.
- Informeert globaal een keer per jaar tot 1 keer per 2 jaar de eigen huisarts van de patiënt over de algemene gezondheid, het ziektebeloop en het noodprotocol. Indien van toepassing wordt ook de behandelend arts in een streekziekenhuis geïnformeerd over de algemene gezondheid, het ziektebeloop en het noodprotocol.
- Stelt patiënt en ouders op de hoogte van de beschikbare patiënten informatie en patiëntenvereniging.

## Multidisciplinaire begeleiding

### Standardized personal care

Patiënten worden vervolgd middels 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 kan vergroten, met zorg afgestemd op de patiënt als individu.

De 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.

### Poliklinische controle hoofdbehandelaar

Poliklinische controle

- Poliklinische controle vindt 2 tot 4 keer per jaar plaats of vaker, afhankelijk van de ernst van het ziekte beeld en afgestemd op de wensen van ouders en patiënt.
- Indien nodig kan de controle frequentie worden verhoogd.

De hoofdbehandelaar stelt zich tijdens de controles op de hoogte van het beloop van de ziekte en de gevolgen daarvan voor de patiënt. Hierbij zijn de volgende aandachtspunten van belang:

## Behandeling van problemen

Zie bladzijde 9 samenvatting van de symptomen/ problemen

### Longproblemen

#### Methode:

- 1 keer per jaar (op indicatie vaker) vindt er een longfunctieonderzoek plaats (TLC, VC max, FEV-1, inspiratoire monddruk, expiratoire monddruk, flow-volume curve).
- 1 keer per jaar vindt er een MKR plaats

#### Beleid:

- Bij een forse slaap apneu syndroom kan een adenotonsilectomie (verwijderen van de keel en neusamandelen) de behandeling zijn of CPAP, druk beademing.
- 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
- Bij gehoorverlies en het is conductief kan een midden oor beluchting (buisjes plaatsen) de behandeling zijn. Ook kan een gehoorapparaat nodig zijn.
- 

### 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.

### 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 problemen

### Methode:

- 1 tot 2 keer per jaar en indien nodig vaker wordt de patiënt gezien door de metabole (kinder)neuroloog
- Eén maal per jaar vindt een EMG en echo polsen plaats in voor het monitoren van de ontwikkeling van carpaal tunnel syndroom. Indien het EMG te ernstig veranderd is door een eerder carpaal tunnel syndroom levert dit geen extra informatie en wordt dit niet meer verricht.
- Bij kinderen wordt één maal per jaar een MRI hersenen, craniocervicale overgang en totale wervelkolom gemaakt. Bij volwassenen gebeurt dit op indicatie.
- Op indicatie wordt een standaard EEG of een 24-uurs EEG verricht.
- De neuropsycholoog spreekt een keer per jaar ouders en kind uitgebreid en neemt een keer per 2 jaar een IQ test af. De resultaten hiervan worden met ouders besproken.
- Bij volwassenen wordt eenmalig een IQ test afgenomen en wordt kennis gemaakt met patiënt en partner. Op indicatie vindt verder contact plaats.

### Beleid:

- Bij aanwezigheid van een carpaal tunnel syndroom op het EMG wordt verwezen naar het handenteam (plastisch chirurg).
- Bij afwijkingen op de MRI passend bij een verhoogde intracraniële druk dan wel een hydrocefalus wordt een LP met drukmeting verricht indien de vernauwing van de craniocervicale overgang dit toelaat en er geen risico voor inklemming is. Wanneer dit niet mogelijk is kan een 24-uurs druk meting d.m.v. een drukschroef gedaan worden. Bij aanwezigheid van een verhoogde druk wordt dit 2 maal herhaald. Bij persisteren van de verhoogde druk wordt verwezen naar de neurochirurg voor de plaatsing van een ventriculo peritoneale drain.
- Verhoogde intracraniële druk door te vroege schedelnaadsluiting met een leeftijd onder de 6 jaar wordt de patiënt doorverwezen naar Prof. Mathijssen plastische chirurg met expertise op dit gebied.
- 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 ter overweging van het verrichten van een laminectomie al dan niet met stabilisatie van de wervelkolom.
- Indien noodzakelijk wordt het intelligentie onderzoek uitgebreid met andere neuropsychologische testen.
- Bij sociale problematiek van patiënt, partner dan wel ouders en/of kind wordt verwezen naar de medisch maatschappelijk werker.
- Bij verwerkings- of aanpassingsproblematiek van patiënt, partner dan wel ouders en gezin waarbij meer zorg nodig is dan bij controle in het CLMZ door de neuropsycholoog kan worden gegeven, wordt verwezen naar een 1<sup>e</sup> lijns (kinder)psycholoog.



## Handfunctieproblemen

### Methode:

- Bij alle patiënten wordt door de (kinder)neuroloog (2 keer per jaar) uitgebreid gevraagd naar problemen met de sensibiliteit van de handen (m.n. gevoel voor koude en warmte) en naar achteruitgang van de fijne motoriek. Bij lichamelijk onderzoek wordt gekeken naar trigger fingers.
- Bij patiënten met mucopolipidose wordt standaard een keer per jaar een EMG gemaakt. Dit omdat deze patiënten voor hun (latere) beroep sterk op hun handen en de handfunctie zullen zijn aangewezen.

### Beleid:

- Indien het EMG afwijkend (CTS) en/of (tarsaal tunnel syndroom) worden patiënten verwezen naar het handenteam. Zo nodig wordt het Carpaal/ Tarsaal Tunnel Syndroom operatief behandeld.
- Bij aanwezigheid van trigger fingers wordt de patiënt verwezen naar het handenteam alwaar een operatie kan worden gepland.

## 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.

### Beleid:

- Indien nodig kan de KNO-arts een indicatie stellen voor nasale corticosteroiden ter ontzwellung van het neusslijmvlies 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.

## Oog-problemen

### Methode:

- Een maal per jaar 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.

## 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 Lysomale en Metabole Ziekten kennis met de medisch maatschappelijk werker en/of de neuropsycholoog. Beide disciplines inventariseren in dit 1<sup>e</sup> consult de gezinssituatie en leggen ouders en patiënt uit wat zij voor hen kunnen betekenen.
- De neuropsycholoog ziet alle kinderen één keer per jaar.
- De revalidatie arts ziet alle kinderen één keer per jaar 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 behandelplandoor. 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 eerste lijns (kinder)psycholoog.
- Patiënt/ ouders zien de medisch maatschappelijk werker op indicatie vaker.

## Maag- en darmproblemen

### Methode:

- De arts metabole ziekten vraagt bovenstaande problemen uitgebreid uit.
- Een keer per jaar wordt indien nodig een voedingslijst afgenomen.
- Op indicatie wordt calorimetrie gedaan.

### Beleid:

- Bij ondergewicht en/of slikproblemen wordt vroegtijdig overlegd over het plaatsen van een PEG.
- 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.

## 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

### 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

## Palliatief beleid

### Betrokkenen:

- Kinderarts/ internist/ kinderneuroloog
- Verpleegkundige, verpleegkundig specialist
- Anesthesie
- Huisarts
- Maatschappelijk werk
- (Neuro)psycholoog

### Methode:

Samen met de patiënt en zijn familie, het behandelend team in het SKZ en eventueel het Kindercomfort team Sophia wordt een plan gemaakt voor de laatste fase van de ziekte. In deze fase ligt de nadruk op kwaliteit van leven en vinden wij het belangrijk dat de patiënt zoveel mogelijk thuis kan zijn en comfortabel is. De zorg voor de patiënt moet daarom dicht bij huis zijn. Per patiënt wordt met patiënt en zijn familie besproken wat de beste organisatie van de zorg is. Wanneer besloten wordt dat de zorg in deze fase aangestuurd wordt door huisarts en/of regionaal kinderarts/ internist, wordt de patiënt uitgebreid overgedragen en blijft het CLMZ laagdrempelig bereikbaar bij vragen. Wanneer de hoofdbehandelaar in het CLMZ primair aanspreekpunt blijft is deze laagdrempelig bereikbaar en houdt deze contact met de overige disciplines in het CLMZ en met de lokale behandelaars. Zo nodig wordt de thuiszorg ingeschakeld. De kinderartsen van het CLMZ zijn betrokken in het kindercomfortteam van het SKZ.

## Erfelijkheid

### 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.

## Multidisciplinaire overlegvormen

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

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

Tijdens dit multidisciplinaire overleg met de arts onderzoekers, kinderarts metabole ziekten/ neuroloog/ kinderneuroloog/ metabool internist/ revalidatiearts/ fysiotherapeut al dan niet aangevuld met o.a. revalidatie arts, sportarts, orthopeed, (neuro)psycholoog, kinderpsychiater en logopedist worden alle patiënten 2/ jaar besproken met een metabole en of lysosomale ziekten; de adviezen die hieruit voortkomen worden aan de patiënten teruggekoppeld.

### *Klinisch genetisch laboratorium overleg (1X per maand)*

In dit overleg worden zowel klinische patiënten problematiek passend bij metabole aandoeningen als nieuwe diagnoses besproken met klinisch genetisch laboratorium, klinisch genetici, kinderarts/ internist metabole ziekten/ (kinder)neuroloog, en andere specialisten die een patiënt willen inbrengen.

### *Werkoverleg (wekelijks)*

Elke maandag vindt er aan het begin van de dag overleg plaats tussen de arts onderzoekers, kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, verpleegkundig specialisten/ consultants al dan niet aangevuld met fysiotherapeut en apotheker. Hierbij wordt onder andere besproken: de planning voor de komende week, vragen van patiënten die via de mail zijn binnengekomen, nieuwe ontwikkelingen die van belang zijn voor de arts of fysiotherapeut.

### *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 kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten, artsen, verpleegkundig specialisten/ consultants, revalidatie arts 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 LSD patiënten besproken in een gezamenlijk overleg van de kinderartsen metabole ziekten, (kinder)neurologen, internisten en diëtisten.

### *Psychosociaal overleg (2X per maand kinderen)*

In dit overleg bespreken kinderartsen metabole ziekten, kinderneuroloog, verpleegkundig specialist, verpleegkundig consulten, maatschappelijk werk en (neur)psychologen de sociale en (neuro)psychologische problematiek besproken.

***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 clinici vanuit het CLMZ betrokken. Voordrachten voor deze meeting worden tevens verzorgd door (inter)nationale experts op het gebied van metabole en lysosomale ziekten buiten ons centrum.

***Stafvergadering centrum*** Eenmaal per maand; heidag een tot tweemaal per jaar

In de stafvergadering wordt met de stafleden van alle disciplines die structureel verbonden zijn aan het CLMZ de organisatorische en algemene zaken die belangrijk zijn voor een goede samenwerking zorg voor patiënten en research besproken.

***Patiënten raad*** (2x per jaar)

Ieder half jaar is er een overleg waarbij zowel de hoofdbehandelaars, verpleegkundig consulenten, verpleegkundig specialisten, 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.

## Kwaliteitsindicatoren

Dit zorgpad geeft richtlijnen voor optimale zorg aan patiënten met Mucopolysaccharidose, 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
  - Maatschappelijk werker
  - 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 MLII/ III
- r. Regelmatig wordt scholing en bijscholing gegeven aan verpleegkundigen en specialisten.
- s. Dit zorgpad wordt elke 4 jaar herzien.



## Referenties

Cathey SS, Leroy JG, Wood T, Eaves K, Simensen RJ, et al. Phenotype and genotype in mucopolysaccharidosis II and III alpha/beta: a study of 61 probands. *J Med Genet*. 2010 Jan;47(1):38-48.

Kornfeld S, Sly WS. I-cell disease and pseudo-Hurler polydystrophy: disorders of lysosomal enzyme phosphorylation and localization. In Schriver CR, Beaudet AL et al (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill: New York, 2001, pp3469-3478

Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. Mucopolysaccharidosis II. 2008 Aug 26 [Updated 2012 May 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from:

Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. Mucopolysaccharidosis III Alpha/Beta. 2008 Aug 26 [Updated 2012 May 10]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*<sup>®</sup> [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014. Available from:

Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, Niezen-Koning KE, van Diggelen OP. The frequency of lysosomal storage diseases in the Netherlands *Hum Genet*. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6. (IP=4,522)

Vizcarra D 2010 J \_The natural history and osteodystrophy of mucopolysaccharidosis types 2 and 3. *Pediatr Health*

Mucopolysaccharidosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases Authors: Dogterom E.J., MD1, Wagenmakers M.A.E.M., Wilke M., Demirdas S., Muschol N.M., Pohl S., van der Meijden J.C., Rizopoulos D., van der Ploeg A.T., Oussoren E., 2021 (*Genetics in Medicine*) In press

Huidekoper HH, Oussoren E. Mucopolysaccharidosis, Multiple Sulfatase deficiency, Cathepsin K and C deficiency (chapter 62). In: *Physician's Guide to the Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Inherited Metabolic Diseases*. Editors: Blau N, Dionisi-Vici C, Ferreira C, Vianey-Saban C, van Karnebeek C. 2nd Edition—Springer—Heidelberg 2021. In press.

Oussoren E, Wagenmakers MAEM, Link B, van der Meijden JC, Pijnappel WWMP, Ruijter GJG, Langeveld M, van der Ploeg AT. Hip disease in Mucopolysaccharidosis and Mucopolysaccharidosis: A review of mechanisms, interventions and future perspectives. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020 Jul 3;18:532-557.

Ammer ML, Oussoren E, Muschol NM, Pohl S, Rubio-Gozalbo ME, Santer R, Stuecker R, Vettorazzi E, Breyer SR. Hip Morphology in Mucopolysaccharidosis Type II. *J. Clin. Med*. 2020, 9, 728

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. The lysosomal storage disorders mucopolysaccharidosis type II, type III alpha/beta, and type III gamma: Update on GNPTAB and GNPTG mutations. *Hum Mutat*. 2019 Jul;40(7):842-864.

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. Mucopolysaccharidosis type III, a series of adult patients. *J Inher Metab Dis*. 2018 Sep;41(5):839-848.

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 for the Diagnosis of Mucopolysaccharidosis and Mucopolysaccharidosis. *PLoS One*. 2015 Sep 25;10(9):e0138622.

## Bijlage

### Bijlage 1 – Personalized care path

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

<sup>3</sup> Alle onderzoeken zijn gestandaardiseerd

