





Sözlü Bildiri

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(Özel Sayı-1, 21. Mersin Pediatri Günleri): 202-208

Nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran mukopolisakkaridoz olguları

 Fehime Erdem¹,  Havva Yazıcı¹,  Merve Yoldaş Çelik¹,  Ayşe Yüksel Yanbolu¹,  Ebru Canda¹,  Sema Kalkan Uçar¹,  Mahmut Çoker¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Mukopolisakkaridozlar (MPS); glikozaminoglikanların (GAG) lizozom içerisinde yıkılmaması sonucu çoklu sistem tutulumlarına neden olan heterojen bir hastalık grubudur. MPS II ve III' de santral sinir sistemi tutulumu daha ön plandadır. Erken dönemde bilişsel gerilik, davranış problemleri, ilerleyici davranış-uyku problemleri, gecikmiş konuşma, otizm benzeri bulgular, sebebi bilinmeyen zihinsel yetersizlik görülebilir. **Yöntem:** Mukopolisakkaridoz II ve III tanısı ile izlenen nöbet, gelişim basamaklarında gerilik, konuşma gecikmesi, nörolojik gelişim basamaklarında kayıp gibi nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastaların sonuçları retrospektif olarak kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya 11 olgu dahil edildi. 6 (%54.5)'sı erkek, 5 (%45.5)'i kadındı. MPS III olgularının 4 (%50)'ü MPS 3A, 3 (% 37.5)'ü MPS IIIB, 1 (%12.5)'i MPS IIIC tanılıdır. Başvuruda 6 (%54.5)'sinde konuşma geriliği, 2 (%18.1)' i bilişsel gerilik, 3 (%27.2)' sinin ise hiperaktivite varken ek olarak 9 (%81.8)'unda motor gerilik de eşlik etmekteydi. Başvuru yaş ortalamaları 8.4 (± 5.2 SDS) yılı. 6 (%54.5)'sı fizik tedavi rehabilitasyon ve özel eğitim desteği almaktaydı. **Sonuç:** Nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastalarda mukopolisakkaridozların da düşünülerek, İdrar GAG, enzimatik ve gereğinde genetik analizlerin yapılması, erken teşhis ve tedavi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Mukopolisakkaridoz, hiperaktivite, konuşma geriliği, bilişsel gerilik

Yazının geliş tarihi: 12.02.2022

Yazının kabul tarihi: 10.03.2022

Sorumlu Yazar: Fehime Erdem, Yan Dal Arş. Gör. Doktor, Uzman Doktor, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Metabolizma ve Beslenme BD, İzmir, Türkiye. Tel: 05301100817, E-posta: fehimeerdem@gmail.com

Cases of mucopolysaccharidosis admitting with neuropsychiatric symptoms

Abstract

Aim: Mucopolysaccharidoses (MPS) are a heterogeneous group of diseases that cause systemic involvement as a result of the inability of glycosaminoglycans (GAG) to be break-down in the lysosome. Central nervous system involvement is more prominent in MPS II and III. Cognitive retardation, behavioral problems, progressive behavior-sleep problems, delayed speech, autism-like findings, and intellectual disability of unknown origin can be seen in the early period. **Method:** The results of the patients who presented with the diagnosis of mucopolysaccharidosis II and III with neuropsychiatric symptoms such as seizures, retardation in developmental stages, speech delay, loss in neurological developmental stages were recorded retrospectively. **Results:** Eleven cases were included in the study. 6 (54.5%) were male and 5 (45.5%) were female. 4 (50%) MPS III cases were diagnosed as MPS 3A, 3 (37.5%) MPS IIIB, 1 (12.5%) MPS IIIC. While 6 (54.5%) had speech retardation, 2 (18.1%) had cognitive retardation, 3 (27.2%) had hyperactivity, additionally 9 (81.8%) had motor retardation. was also accompanying. The mean age at admission was 8.4 (± 5.2 SDS) years. 6 (54.5%) of them were receiving physical therapy rehabilitation and special education support. **Conclusion:** Considering mucopolysaccharidoses in patients presenting with neuropsychiatric symptoms, urine GAG, enzymatic and, if necessary, genetic analyzes are important for early diagnosis and treatment.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, hyperactivity, speech retardation, cognitive retardation

Giriş

Mukopolisakkaridozlar (MPS); geniş klinik heterojeniteye sahip, sürekli yeni tedavilerin gündemde olduğu nadir kalıtsal lizozomal hastalıklardır. Mevcut glikozaminoglikanların (GAG) lizozom içerisinde yıkılmaması nedeniyle birikimler sistem tutulumlarına ve klinik tabloya neden olur. ^{1,2} Tanı; hücrel enzim düzeyi ölçümü, idrarda GAG atılımı ve genetik analizlerdir. MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID ve VII santral sinir sistemi tutulumunun önplanda olduğu tiplerdir¹. Santral sinir sistemindeki değişiklikler; beyaz cevher ve perivasküler boşluklardaki atrofik değişiklikler ve anormallikler, hidrosefali, artan kafa içi basıncı ve kompresif miyelopatidir.³ Santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak nöbetler de görülebilir.

Biz de çalışmamızda santral sinir sistemi tutulumunun ön planda olduğu MPS II ve III olgularımıza ait hasta dökümlerini paylaştık.

Mukopolisakkaridoz tip II (MPS II, Hunter) *iduronat-sülfataz* (IDS) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucunda oluşan lizozomal bir hastalıktır. Diğer mukopolisakkaridozlar otozomal resesif kalıtılırken; X'e bağlı resesif kalıtılır. Biriken

Heparan sülfat ve dermatan sülfat kliniğe neden olur. Kaba yüz, visseromegali, kemik-eklemler deformiteleri, herniler, üst hava yolu darlıkları ve ilerleyici nörolojik tutulumla karakterizedir. Sıklığı toplumda 1:100.000.² Hastalıkta nörolojik bulgular dört yaşa kadar ilerleyerek belirginleşir. Enzim replasman tedavisinin hastalığın sistemik bulguları üzerinde etkileri mevcut iken santral sinir sistemi üzerinde etkisi olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle davranış değişiklikleri, yakın takip ve özel eğitim çok daha önemlidir.¹

Mukopolisakkaridoz tip III (MPS III, Sanflippo); otozomal resesif geçişli lizozomal hastalıktır.³ Sıklığı toplumda 100.000 doğumda 1,5-1,9'dur. Hastalığın dört alt tipi vardır (A,B,C,D). MPS IIIA; *SGSH* genindeki mutasyonlar sonucu heparan N - sülfataz enzim eksikliği MPS IIIB; *NAGLU* gen mutasyonu sonucu N-asetilglikozaminidaz enzim eksikliği⁴, MPS IIIC; *HGSNAT* genindeki mutasyonlar sonucu asetil - CoA glikozamin - N - asetiltransferaz enzim eksikliği, MPS IIID; *GNS* genindeki mutasyon sonucu N-asetilglikozamin 6- sülfataz enzim eksikliği ile oluşur. Heparan sülfat birikerek semptomlara neden olur. Yaşamın ilk 10 yılında bilişsel, davranış değişiklikleri şeklinde başlarken daha sonra yeme

problemleri, ince ve kaba motor becerilerde kayıp görülür.³ Nörolojik gelişim basamakları ilk zamanlarda normal iken, bebeklik döneminden sonra bilişsel değişiklikler başlar, zaman içerisinde davranış değişiklikleri ve otizm benzeri klinik görülür. Daha sonra birikim ve mutasyona bağlı olarak santral sinir sistemi tutulumu artar. Yaşam süresi kısalımtı.^{5,6}

Bu çalışmanın amacı, bilişsel gerilik, davranış problemleri, ilerleyici davranış-uyku problemleri, gecikmiş konuşma, otizm benzeri bulgular, sebebi bilinmeyen zihinsel yetersizlik ve motor kayıpla beraber epilepsi ile başvuran olgularda kimi zaman erken dönemde somatik yakınmalar veya fizik muayene bulguları silik olabileceğine dikkat çekmektir. Bu ve benzeri semptomlarla başvuran hastalarda diğer sistem bulguları aranmalı ve sorgulanmalı; ayırıcı tanıda MPS II ve III gibi ciddi santral sinir sistemi tutulumu ile giden MPS tanısı mutlaka yer almalıdır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Metabolizma ve Beslenme bölümünde takipli mukopolisakkaridoz tanısı olan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Nöbet, gelişim basamaklarında gerilik, konuşma gecikmesi, nörolojik gelişim basamaklarında kayıp gibi nöropsikiyatrik semptomlarla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Ek hastalığı olan veya farklı semptomlarla başvuran hastaların verileri dahil edilmedi.

Hastaların dosyalarından tanı, cinsiyet, akrabalık öyküsü, başvuru yaşı, başvuru semptomları, mevcut yaşları, nöbet öyküsü, başvuruda yürüme durumu ve nöromotor değerlendirme, başvurudaki fizik muayene bulguları (büyüme değerlendirmesi, kaba yüz, organomegali), hidrosefali açısından kraniyal görüntüleme sonuçları, kemik eklem tutulumu açısından grafi sonuçları, kalp tutulumu açısından EKO raporları, işitme değerlendirme sonuçları, idrar glikozaminoglikan ölçümü, enzimatik ve genetik analiz sonuçları ile hastaların özel eğitim, fizik tedavi ve rehabilitasyon alıp almadığı bilgileri kayıt edildi.

Veri kayıt ve analizleri için SPSS 28.0.1 programına kullanıldı.

Bulgular

Onbir olgunun verileri analiz edildi. Olguların altısı (%54.5) erkek, beşi (%45.5) kadındı. Olguların altısında (%54.5) anne-baba arasında akrabalık yok iken; üçünde (%27.7) mevcuttu. İki olguda akrabalık yok ancak anne-baba aynı köylüydü. Üçüncü -dördüncü olgular ve beşinci-altıncı olgular kardeşti. Olguların üçü (%27.7) Tip II MPS ve düzenli olarak enzim replasman tedavisi almaktaydı. Sekiz (%72.7) olgu MPS III tanısı ile izlenmektedir. MPS III olgularının dördü (%50) MPS 3A, üçü (% 37.5) MPS IIIB, biri (%12.5) MPS IIIC tanısı ile izlenmektedir. Hastaların başvuru yaşları 8.4 (\pm 5.2 SDS) yıldı. Hastaların mevcut güncel yaş ortalaması 12.9 (\pm 6.5 SDS) yıldı (Tablo1).

Olguların dokuzu (% 81.9) miadında doğum, ikisi (%18.1) prematüre doğum öyküsüne sahipti. Miad doğanlar doğum haftalarına göre normal vücut ağırlığında iken prematüre olanlar doğum haftalarına göre düşük doğum ağırlığındaydı.

Başvuru semptomları incelendiği zaman; olguların altısında (%54.5) konuşma geriliği, ikisinde (%18.1) bilişsel gerilik üçünde (%27.2) ise hiperaktivite şikayeti ile hekim başvurusu olduğu görüldü. Konuşması geri olarak başvuran dokuzuncu olgunun ise son 2.5 yılda motor beceriler ve yürümenin kaybedildiği ve bir yılda ise konuşmada gerileme olması nedeni ile başvurduğu görüldü. (Tablo 1)

Bölümümüze başvurana kadar geçen sürede olguların ikisinde (%18.1) nöbet öyküsü mevcuttu. Başvuru anında üç (% 27.7) olguda yürüme yok (9. Olgu son 2.5 yılda kaybetmiş), dördü (%36.3) destekle, dördü (%36.3) yardımsız şekilde yürüyebilmekteydi. Nöromotor gelişimleri başvuru anında değerlendirilen hastanın ikisinde (%18.1) motor beceriler yaşları ile uyumluyken, sekizinde (%72.7) motor beceriler yaşlarından geriyken, bir (%9.09) olgu ise motor gelişim basamakları yaşlarına ile paralel iken daha sonra kaybetmiş, muayene anında geriydi. (Tablo 1)

Tablo 1: Başvuru sırasında nörolojik bulgular

| Olgu | Tanı | Cinsiyet | Başvuru yaşı/ mevcut yaş (yıl) | İzlem süresi | Başvuru sırasında | | | Nöromotor gerilik |
|------|----------|----------|-----------------------------------|--------------|-----------------------------------|-------|---------------|-------------------|
| | | | | | Semptomu | Nöbet | Yürüme durumu | |
| 1 | MPS IIIA | E | 4,3/19 | 14,7 | Konuşma geriliği | Var | Yok | Var |
| 2 | MPS IIIA | K | 5,0/9,8 | 4,8 | Konuşma geriliği | Yok | Destekle | Var |
| 3 | MPS IIIB | K | 19,9/23,6 | 3,7 | Bilişsel gerilik | Yok | Destekle | Var |
| 4 | MPS IIIB | E | 15,5/19,2 | 3,7 | Bilişsel gerilik | Yok | Destekle | Var |
| 5 | MPS IIIA | K | 8,1/11,9 | 3,8 | Konuşma geriliği | Var | Yok | Var |
| 6 | MPS IIIA | E | 8,1/11,9 | 3,8 | Konuşma geriliği | Yok | Serbest | Var |
| 7 | MPS II | E | 4,6/9 ölüm | 4,4 | Hiperaktivite | Yok | Destekle | Var |
| 8 | MPS II | E | 3,6/4,8 | 1,2 | Hiperaktivite | Yok | Serbest | Yok |
| 9 | MPS IIIC | K | 11/18,7 | 7,7 | Konuşma geriliği | Yok | Yok | Var |
| 10 | MPS IIIB | K | 6,4/11 ölüm | 4,6 | Konuşma geriliği ve Hiperaktivite | Yok | Serbest | Yok |
| 11 | MPS II | E | 5,3/14,5 | 9,2 | Konuşma geriliği | Yok | Serbest | Var |

Tablo 2: Başvuruda MPS düşündürülen bulgular

| Olgu | Tanı | Kaba yüz | Organomegali | Kemik eklem tutulumu | ve | Kalp tutulumu | Özel eğitim + Fizik tedavi | Beslenme şekli |
|------|------------|----------|--------------|----------------------|----|-----------------|----------------------------|----------------|
| | | | | | | | | |
| 1 | MPS IIIA | tip Var | Yok | Var | | MVP | Var | PEG |
| 2 | MPS IIIA | tip Var | Yok | Yok | | Görüntüleme yok | Var | Oral |
| 3 | MPS IIIB | tip Yok | Yok | Yok | | Görüntüleme yok | Yok | Oral |
| 4 | MPS IIIB | tip Yok | Yok | Yok | | Görüntüleme yok | Yok | Oral |
| 5 | MPS IIIA | tip Var | Hepatomegali | Var | | MVP,MY | Yok | Oral |
| 6 | MPS IIIA | tip Var | Hepatomegali | Var | | AY | Yok | Oral |
| 7 | MPS tip II | Var | Hepatomegali | Yok | | MVP,MY,AY | Var | Oral |
| 8 | MPS tip II | Yok | Yok | Yok | | Yok | Var | Oral |
| 9 | MPS IIIC | tip Yok | Yok | Yok | | Yok | Yok | Oral |
| 10 | MPS IIIB | tip Var | Yok | Yok | | Yok | Var | Oral |
| 11 | MPS tip II | Var | Yok | Var | | MVP,MY | Var | PEG |

Tablo 3: Spesifik laboratuvar analizleri

| Olgu | Tanı | İdrar GAG | Kan enzim düzeyi | Genetik analiz |
|------|--------------|-----------|------------------|--|
| 1 | MPS IIIA tip | Yüksek | Düşük | <i>SGSH</i> p.c3PfsX8 (c.7_16del)del |
| 2 | MPS IIIA tip | Yüksek | N | <i>SGSH</i> p.Q166X(c.496C>T), c.939_940insCAL |
| 3 | MPS IIIB tip | Yüksek | Düşük | <i>NAGLU</i> Homozigot p.Asp312Asn |
| 4 | MPS IIIB tip | Yüksek | Düşük | <i>NAGLU</i> Homozigot p.Asp312Asn |
| 5 | MPS IIIA tip | Yüksek | Düşük | Yapılamadı |
| 6 | MPS IIIA tip | Yüksek | Düşük | Yapılamadı |
| 7 | MPS tip II | Yüksek | Düşük | Yapılamadı |
| 8 | MPS tip II | N | Düşük | <i>IDS</i> Hemizigot p.Gly312Ser |
| 9 | MPS IIIC tip | N | Düşük | <i>HGNSNAT</i> Homozigot p.Gly173Asp |
| 10 | MPS IIIB tip | N | Düşük | Yapılamadı |
| 11 | MPS tip II | Yüksek | Düşük | <i>IDS</i> Hemizigot p.His33Gln |

Olguların yapılan fiziki incelemelerinde büyümeleri yaşlıları ile paralel ve malnütrisyonlarının olmadığı görüldü. Vücut ağırlığı persentil ortalaması 65 (± 25.2 SDS), boy persentil ortalaması 71 (± 31.3 SDS), baş çevresi persentil ortalaması 87 (± 17.3 SDS) olduğu görüldü. Altısında (%54.5) kaba yüz görünümü, üçünde (%27.2) hepatomegali, birinde (%9.09) adenoid hiperplazi mevcuttu. İki (%18.1) olguda eklem hareket kısıtlılığı vardı ve her ikisi de MPSII tanılıydı. Hastalarımızın hiçbirinde herni ve mongol lekesi yoktu. Kranial görüntülemesi yapılabilen altı olgunun ikisinde hidrosefali mevcut ve bir olgunun ventriküloperitoneal şanti mevcuttu. Kemik grafi sonuçlarına ulaşılabilen 10 olgunun dördünde (%40) kemik ve eklem tutulumu mevcuttu. Altı olguya yapılabilen işitme değerlendirilmesinde beş (%83.3) olguda işitme kaybı mevcuttu. Kardiyak değerlendirmesi yapılabilen sekiz olgunun beşinde (%62.5) mitral kapak ağırlıklı olmak üzere kapak tutulumu mevcuttu. Altı (%54.5) olgu özel eğitim ve fizik tedavi rehabilitasyon almaktaydı. Olguların ikisi (%18.1) gastrostomi ile beslenirken, diğerleri oral beslenmeyi tolere edebilmekteydi. (Tablo 2)

Tanısal süreçte hastalara yapılan idrar glikozaminoglikan seviyeleri 8 (%72.7) olguda yüksek iken diğerlerinde normal olarak saptandı. Periferik kandan yapılan enzimatik analizde 10 (%90.9) olgunun hücre içi enzim seviyeleri belirgin düşük saptanırken; MPS IIIA tanılı 2. Olgunun enzimatik analizleri normal sınırlardaydı. Yedi (%63.6) olgunun tanısı genetik olarak da doğrulandı. (Tablo 3)

Tartışma

Mukopolisakkaridozlar glikozamino glikanların birikimi nedeniyle çeşitli iskelet anomalileri, kaba yüzü, ilerleyici psikomotor gerilik, kalp ve akciğer tutulumları ile kendini gösteren kalıtsal lizozomal depolama hastalıkları grubudur.⁷ MPS II ve III bilişsel ve davranış problemlerinin diğer sistem tutulumlarından çok daha ön planda olduğu kalıtsal nadir metabolik hastalıklardır. MPS II'nin enzim replasman tedavisi günümüzde mümkündür. Ancak mevcut tedavi santral sinir sistemi bulgularını önlemekte yetersiz kalmaktadır. MPS III' ün ise spesifik bir tedavisi henüz yoktur.⁸ Hastalığı yeni tedavi seçenekleri olan genstein, intratekal enzim tedavileri,

oral substrat redüksiyon tedavileri için daha önemli hale getiriyor. 9-11

Yaşları 2-16 arasında değişen 17 MPS hastasının otizm benzeri klinik neden ile değerlendirilen bir çalışmada; MPS III tipleri arasında davranış değişiklikleri ve semptom ayırımı açısından anlamlı fark bulunamamış olduğu görüldü. Aile ve hastalara yapılan anketlerde sınırlı konulara ilgi, davranış tekrarlama eğilimi, sosyal farkındalık ve duyarlılıkta azalma otizm spektrum bozukluğundakine benzer şekilde görüldü. Ailelerin sosyal yardım ihtiyacının da arttığı kanısına varıldı.¹²

Mukopolisakkaridozlu çocuk sahibi olan ailelere yapılan davranış ve tutum anketlerinde çalışmamıza benzer şekilde uyku bozukluğu, davranış problemleri, aynı hareketleri yapma, sürekli sallanma hareketleri, uyku problemleri, agresyon, hiperaktivite aileleri zorlayan durumların görüldüğü bir çalışmada; ailelerin yaşadığı sıkıntılara dikkat çekildiği ve benzer klinikteki hastaya sahip ailelerle iletişimde olmanın motivasyonu artırıcı olabileceği düşünüldü.¹³

MPS IIIA tanılı hiperaktivite ve bilişsel geriliği ön planda olan 12 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; risperidon gibi diğer destek tedavilerinin yarar sağlayabileceği üzerinde durulduğu görüldü.¹⁴

Santral sinir sistemi tutulumu nedeniyle hastalarda nöbet gözlemlenmektedir. Bilişsel gerilik, motor gerilik, davranış problemleri olan hastalarda organomegali, kaba yüz görünümü, kalp akciğer tutulumu gibi MPS düşündürülen diğer bulguların aranması yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda izole nörolojik bulgularla yönlendirilen iki hastada nöbet mevcuttu. Bu iki hastadan birisinde organomegali mevcuttu. Yapılan bir derlemede de MPS'lerde nöbet irdelenmiş çalışmamıza benzer sonuçlar elde edildiği görüldü.¹⁵

Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda MPS düşündürülen ek fizik muayene bulguları olmasa bile düşünülmesi önemlidir. İdrar GAG ölçümü bu nedenle bir tarama testi olarak kullanılabilir, ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi idrar GAG

ölçümü normal olan durumlar görülebilir.² Düşünülen vakalarda ek enzimatik analizler, destekleyici bulgular da mevcut ise genetik analizler yol gösterici olabilir. Hastaların erken tanı almaları kesin tedavisi mümkün olmasa dahi; destek tedavileri, hastalık progresyonunun izlenebilmesi ve ek tedaviler açısından hayati öneme sahiptir.

Davranış problemleri, bilişsel gerilik, otizm benzeri klinik tablo, ilerleyici nörolojik bulguları olan bireylerde mukopolisakkaridozların da mutlaka ayırıcı tanıda olması gerekmektedir. Bu semptomlarla başvuran olgularda ayrıntılı sistemik muayene ve sistem taramaları ile destekleyici bulgular bulunabilir. İdrar GAG düzeyi bu hastalarda tarama testi olarak kullanılabilir; yüksekliği olan hastalarda enzimatik veya genetik analiz yapılması önemlidir.

Yazar katkısı: Planlama, veri toplama, çözümlenme, yazım: MÇ, SKU Veri analizi, çözümlenme: EC, HY, MYÇ, AYY

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Mali destek: Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Barone R, Pellico A, Pittalà A, Gasperini S. Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(2):107-15.
2. Okuyama T, Eto Y, Sakai N et al. Iduronate-2-Sulfatase with Anti-human Transferrin Receptor Antibody for Neuropathic Mucopolysaccharidosis II: A Phase 1/2 Trial. *Mol Ther*. 2019;27(2):456-64.
3. Wijburg FA, Whitley CB, Muenzer J, Gasperini S, et al. Intrathecal heparan-N-sulfatase in patients with Sanfilippo syndrome type A: A phase IIb randomized trial. *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):121-30.
4. Değerliyurt A, Yayıcı Köken Ö, Teker ND, Aktaş D. Significant neuropsychiatric

- symptoms: three mucopolysaccharidosis type IIIB cases, two of whom were siblings with a novel NAGLU gene mutation. *Neurocase*. 2021;1-6.
5. Sampayo-Cordero M, Miguel-Huguet B, Pardo-Mateos A, et al. Agreement between results of meta-analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS-II). A new tool for evidence-based medicine in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):230.
 6. Abreu NJ, Selvaraj B, Truxal KV et al. Longitudinal MRI brain volume changes over one year in children with mucopolysaccharidosis types IIIA and IIIB. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2021;133(2):193-200.
 7. Ergun P, Kagnıcı M, Ucar S, Coker M, Akcay Y, Sozmen E. Possible diagnostic markers for Mucopolysaccharidoses; Cathepsin-D, Galectin-3 and Chitotriosidase. *İzmir Dr Behcet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi*. 2017;7(2).
 8. Escolar M, Bradshaw J, Byers VT et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2020;8.
 9. Ghosh A, Rust S, Langford-Smith K et al. High dose genistein in Sanfilippo syndrome: A randomised controlled trial. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(5):1248-62.
 10. Seker Yilmaz B, Davison J, Jones SA, Baruteau J. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2021;44(1):129-47.
 11. Yazici H, Canda E, Er E, et al. Clinical, biochemical and molecular characteristics of fifteen patients with mucopolysaccharidosis type II in Western Turkey. *Journal Of Pediatric Research*. 2018;5(1).
 12. Wolfenden C, Wittkowski A, Jones SA, Rust S, Hare DJ. Autism spectrum disorder symptomatology in children with mucopolysaccharide disease type III. *British Journal of Learning Disabilities*. 2019;47(1):5-11.
 13. Hoffmann F, Hoffmann S, Kunzmann K, Ries M. Challenging behavior in mucopolysaccharidoses types I-III and day-to-day coping strategies: a cross sectional explorative study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):1-14.
 14. Ucar SK, Ozbaran B, Demiral N, Yuncu Z, Erermis S, Coker M. Clinical overview of children with mucopolysaccharidosis type III A and effect of Risperidone treatment on children and their mothers psychological status. *Brain and Development*. 2010;32(2):156-61.
 15. Scarpa M, Lourenço CM, Amartino H. Epilepsy in mucopolysaccharidosis disorders. *Molecular genetics and metabolism*. 2017;122:55-61.