

# Danon

## Korte samenvatting

- De ziekte van Danon, voorheen ook wel glycogeenstapelingsziekte IIB genoemd, is een x-gebonden, dominant erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte van Danon wordt veroorzaakt door mutaties in het LAMP-2-gen, dat codeert voor het eiwit LAMP-2.
- De belangrijkste kenmerken van de ziekte zijn cardiomyopathie en aritmieën.
- De ziekte-aanvang bij mannen is in de kinderjaren of vroeg in de adolescentie, bij vrouwen laat in de adolescentie of op volwassen leeftijd.
- De levensverwachting is voor mannen < 20 jaar, voor vrouwen rond de 40 jaar.

## Wat is de ziekte van Danon? [1](#), [9](#), [11](#)

De ziekte van Danon, voorheen ook wel glycogeenstapelingsziekte IIB genoemd, is een x-gebonden, dominant overervende ziekte. De ziekte treft met name de hartspier en veroorzaakt cardiomyopathie, aritmieën en in sommige gevallen Wolff-Parkinson-White-syndroom. Daarnaast treedt vooral bij mannen verzwakking van de skeletspieren en enige mate van cognitieve beperking op.

Over het algemeen is de prognose slecht, met bij mannen (plotselinge) hartdood voor het 20e levensjaar. Bij vrouwen verloopt de ziekteprogressie minder snel en ligt de gemiddelde leeftijd van overlijden rond het 40e levensjaar.

## De oorzaak van de ziekte van Danon [1](#), [2](#), [3](#), [9](#)

De ziekte van Danon wordt veroorzaakt door mutaties in het LAMP-2-gen, dat codeert voor het eiwit LAMP-2. De ziekte erft x-gebonden dominant over; gebleken is echter dat ook spontane mutaties kunnen optreden.

## Het mechanisme van de ziekte van Danon [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

Het LAMP2-eiwit wordt verondersteld een rol te spelen in de fusie van autofagosomen met lysosomen. De mutaties in het LAMP-2-gen leiden tot accumulatie van glycogeen en/of excessieve accumulatie van autofage vacuolen in spiercellen, voornamelijk die van het hart. Hoewel de glycogeenstapelingsziekte vergelijkbaar is met die bij [zure-maltasedeficiëntie](#), is de zure-maltaseactiviteit normaal.

Omdat de ziekte van Danon niet wordt veroorzaakt door een enzymdeficiëntie en glycogeenstapelingsziekte niet in alle gevallen optreedt, wordt deze aandoening niet langer beschouwd als een glycogeenstapelingsziekte maar als een vorm van autofage vacuolaire myopathie.

# Symptomen van de ziekte van Danon <sup>4, 5, 9, 10, 12</sup>

## Klinische presentatie

De ziekte van Danon treft met name de hartspier en veroorzaakt hypertrofische cardiomyopathie (HCM) of dilaterende (congestieve) cardiomyopathie (DCM), aritmieën en in sommige gevallen Wolff-Parkinson-White-syndroom. Daarnaast kan er (voornamelijk bij mannen) sprake zijn van zwakte van de proximale spieren van de extremiteiten en de nek volgens het patroon van een limb-girdle spierdystrofie, variabele gradaties van cognitieve beperking en retinopathie. In een klein aantal gevallen is ook hepatomegalie en/of splenomegalie gemeld.

De leeftijd waarop de eerste symptomen zich presenteren varieert en verschilt ook naargelang de sekse. Bij mannen openbaart de ziekte zich veelal in de kinderjaren of vroeg in de adolescentie, bij vrouwen laat in de adolescentie of op volwassen leeftijd. De perinatale anamnese vermeldt in de meeste gevallen geen bijzonderheden.

Over het algemeen is de prognose slecht, met bij mannen (plotselinge) hartdood voor het 20e levensjaar. Bij vrouwen verloopt de ziekteprogressie minder snel en ligt de gemiddelde leeftijd van overlijden rond het 40e levensjaar.

## Symptomen op een rij

### Cardiovasculair

- [cardiomegalie](#)
- [cardiomyopathie](#)
- [hypertrofische cardiomyopathie \(HCM\) \(voornamelijk bij mannen\)](#)
- [dilaterende \(congestieve\) cardiomyopathie \(DCM\)](#)
- [aritmieën](#)
- [Wolff-Parkinson-White-syndroom](#)

### Neurologisch (voornamelijk bij mannen)

- [ontwikkelingsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [mentale retardatie](#)

### Musculoskeletaal (voornamelijk bij mannen)

- [myasthenie \(van de proximale skeletspieren, limb-girdlepatroon\)](#)

### Oculair

- [retinopathie](#)
- [visusbeperking](#)

### Hematologisch

- [verhoogde serum CK-waarden, soms ook wanneer spieren nauwelijks of niet betrokken lijken te zijn](#)

# Diagnostiek van de ziekte van Danon [9](#), [10](#), [12](#)

## Klinische diagnose

De trias (hypertrofische) cardiomyopathie, spierzwakte en enige mate van intellectuele beperking tezamen met een x-gebonden dominant erfelijkheidspatroon wijst op de aanwezigheid van de ziekte van Danon.

## Klinisch-chemische diagnose

### Enzymdiagnostiek

Een deficiëntie van het LAMP-2-eiwit kan worden gedetecteerd door middel van immunohistochemisch onderzoek.

### DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het LAMP2-gen die bij een individu de ziekte van Danon veroorzaakt is ook van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als de ziekte is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

## Aanvullende diagnostische bepalingen

Diagnostische uitkomsten ter ondersteuning/bevestiging omvatten normale zure-maltasewaarden bij spierbiopsie en stapeling van autofage vacuolen bij elektromicroscopisch onderzoek.

## Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld door middel van chorionvillusbiopsie (vlokkentest) en amniocentese (vruchtwaterpunctie). Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende DNA-mutaties in het LAMP2-gen bekend zijn.

## Behandeling van de ziekte van Danon

Voor de ziekte van Danon is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar. Derhalve is alleen symptomatische behandeling mogelijk, met een focus op de cardiale symptomen. Gezien de beperkte levensverwachting dient een harttransplantatie overwogen te worden, ook bij aanwezigheid van musculaire problematiek (die over het algemeen licht van aard is).

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[Bezoek website](#)

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[Bezoek website](#)

## Nascholingen

Bekijk [hier](#) het huidige aanbod e-learnings, web-tv's en andere scholingsmogelijkheden om uw kennis te verrijken op het gebied van lysosomale stapelingsziekten.

## Nuttige links

- <https://www6.erasmusmc.nl/lysosomale-en-metaboleziekten>
- <https://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/sphinx>

## Bronnen

1. Danon Disease, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM-number 300257. [OMIM] [OMIM Clinical Synopsis]
2. Lysosome-Associated Membrane Protein 2; LAMP2, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM-number 309060. [OMIM]
3. Froissart R, Maire I. Glycogen storage disease due to LAMP-2 deficiency.
4. Schorderet DF et al. Retinopathy in Danon Disease. Arch Ophthalmol. 2007 Feb;125(2):231-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296900>
5. Maron BJ et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA. 2009 Mar 25;301(12):1253-9.
6. Malicdan MC et al. Lysosomal myopathies: An excessive build-up in autophagosomes is too much to handle. Neuromuscul Disord. 2008 Jul;18(7):521-9.
7. <https://rarediseases.org/rare-diseases/danon-disease>
8. <https://emedicine.medscape.com/article/952782>
9. D'souza RS et al. Danon Disease: Clinical Features, Evaluation, and Management. Circ Heart Fail. 2014 Sep; 7(5): 843-849. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169002/>
10. D'souza RS, Mestroni L, Taylor MRG. Danon disease for the cardiologist: case report and review of the literature. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives. Volume 7, 2017 - Issue 2. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20009666.2017.1324239>
11. US National Library of Medicine. Danon disease. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/danon-disease>
12. Liu Y, Chen X, Wang F, et al. Prevalence and clinical characteristics of Danon disease among patients with left ventricular hypertrophy and concomitant electrocardiographic preexcitation. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(5):e638. doi:10.1002/mgg3.638. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6503070>