

# Mucopolysaccharidose type 2 (Hunter)

## Korte samenvatting

- Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een aantal specifieke erfelijke stofwisselingsziekten die behoren tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte is geclassificeerd in 7 varianten (MPS I t/m IX). De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen, zij het in verschillende gradaties van ernst.
- Symptomen die kenmerkend zijn voor MPS zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn.
- MPS-2 wordt veroorzaakt door mutaties in het IDS-gen, dat codeert voor het enzym iduronaat-2-sulfatase.
- De overerving van MPS type 2 (ook wel Hunter-syndroom genoemd) is x-gebonden recessief. Alle overige varianten van MPS hebben een autosomaal recessief overervingspatroon.
- De klinische presentatie van MPS type 2 bestrijkt een spectrum van zeer ernstig tot mild. De ernstige vorm komt het meest voor en gaat gepaard met zware cognitieve stoornissen en psychomotorische regressie.
- De levensverwachting van patiënten met de ernstige vorm van MPS type 2 is in de meeste gevallen minder dan 20 jaar; bij patiënten met de mildere vormen kan de levensverwachting oplopen tot boven de 60 jaar.
- MPS-2 kan worden behandeld met enzymvervangende therapie (ERT) en stamceltransplantatie (HSCT).

## Wat is mucopolysaccharidose? [5](#), [8](#), [9](#)

Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een specifieke subgroep van erfelijke multisysteemziekten binnen de groep lysosomale stapelingsziekten.

MPS is geclassificeerd in een aantal varianten. De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen. Wel zijn er grote verschillen in ernst en progressiviteit tussen de diverse vormen van MPS. De levensverwachting is in de meeste gevallen beperkt, hoewel de levensverwachting van patiënten met de meest milde varianten van MPS ouder dan 60 jaar kan zijn.

Kenmerkend voor mucopolysaccharidose zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn.

Recent is er een nieuwe variant van MPS geïdentificeerd, waarbij naast de voor MPS typerende verschijnselen ook sprake is van renale en hematologische pathologie.

## Classificatie van mucopolysaccharidose

Op basis van de specifiek betrokken substraten is de ziekte in 9 varianten geclassificeerd: MPS I t/m IX; de aanduidingen MPS V en VIII worden echter niet meer gebruikt. Van MPS type IX zijn sinds 1996 wereldwijd slechts vier gevallen gerapporteerd.

Met uitzondering van MPS II is de overerving van alle vormen van MPS autosomaal recessief (MPS II is x-gebonden recessief).

### **MPS-Plus syndroom**

Recent (2017) is er een ziektebeeld geïdentificeerd dat de klinische presentatie van MPS heeft, maar daarnaast ook renale en hematologische pathologie. Deze uiterst zeldzame variant wordt vooralsnog aangeduid met 'MPS-Plus syndroom' en is aangetroffen bij een Siberisch volk, de Yakut, en twee kinderen van Turkse origine. In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, waren bij deze patiënten geen enzymdeficiënties aanwezig. Wel werd een mutatie gevonden in het VPS33A-gen, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

### **Mucopolysaccharidose type 2 (Hunter-syndroom)**

MPS-2 is een aandoening die zich kan manifesteren in gradaties die variëren van zeer ernstig tot mild. De leeftijd waarop de eerste klinische symptomen zich presenteren is echter voor alle gradaties van ziekte-ernst veelal gelijk: tussen de 18 maanden en 4 jaar (hoewel dat voor de mildere varianten ook later kan zijn, zelfs laat in de kindertijd of vroege adolescentie).

#### **De ernstige variant van MPS-2**

Bij de ernstige vorm (60-80% van de gevallen) is er naast de voor MPS kenmerkende ernstige somatische verschijnselen ook sprake van zware cognitieve stoornissen en psychomotorische regressie. De prognose is slecht: de meeste patiënten overlijden voor hun 20e, meestal ten gevolge van cardiorespiratoire complicaties.

#### **De milde variant van MPS-2**

Het fenotype van de mildere vormen van de ziekte wordt gekenmerkt door de afwezigheid van cognitieve stoornissen. Dat neemt niet weg dat patiënten met mildere vormen van MPS-II eveneens ernstige symptomen kunnen ontwikkelen, waaronder ook neurologische verschijnselen als communicerende hydrocefalie, ruggenmergcompressie en gehoorverlies. De levensverwachting van patiënten met de mildere vormen is vaak langer, soms tot boven de 60 jaar; de individuele verschillen zijn echter groot, zowel qua ziektepresentatie als ziekteprogressie.

### **De oorzaak van mucopolysaccharidose [5](#), [8](#), [9](#)**

De diverse varianten van mucopolysaccharidose worden veroorzaakt door verschillende genmutaties. Deze genmutaties hebben met elkaar gemeen dat ze leiden tot een deficiëntie van een of meer van de 11 enzymen die een rol spelen in de afbraak van glycosaminoglycanen (afgekort GAG's; het synoniem mucopolysacchariden is obsoleet).

MPS-II ontstaat door mutaties in het IDS-gen, dat codeert voor het enzym iduronaat-2-sulfatase. In tegenstelling tot alle andere mucopolysaccharidosen is de overerving van MPS-II niet autosomaal maar x-gebonden recessief; toch treft de ziekte niet uitsluitend mannen, maar in zeldzame gevallen ook vrouwen.

### **Het mechanisme van mucopolysaccharidose [5](#), [9](#)**

De enzymdeficiëntie die optreedt bij MPS leidt tot een verstoring in de hydrolyse van dermatansulfaat, heparansulfaat, keratansulfaat, chondroitinesulfaat en/of hyaluronan

(hyaluronzuur), geïsoleerd of in enigerlei combinatie. Hierdoor ontstaat stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in lysosomen (bij MPS-2 zijn dat dermatansulfaat en heparaansulfaat). Door de stapeling van deze substraten zwellen de lysosomen op en nemen steeds meer ruimte in het cytoplasma in beslag. Dit leidt tot verdrukking van andere celorganellen en misvorming van de celkern. In de loop van dit proces raken de cellen vergroot en ontstaat organomegalie en dysfunctie van cellen in diverse weefseltypen, zoals het hart, de milt en de lever, spier- en bindweefsel, gewrichten en het centraal zenuwstelsel.

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van GAG's in de urine.

## Genotype-fenotype correlatie

Op basis van observaties van het ziektebeeld bij patiënten is geconcludeerd dat er in grote lijnen sprake is van een genotype-fenotype correlatie. Dat neemt niet weg dat er zelfs bij patiënten met exact dezelfde genmutatie verschillen in klinische presentatie kunnen zijn. Dit leidt tot de veronderstelling dat ook veranderingen in andere loci en/of omgevingsfactoren mogelijk van invloed zijn op het fenotype.

## Overzicht van de varianten van MPS

Naast een numerieke aanduiding hebben de diverse varianten van MPS benamingen waarmee zij ook wel worden aangeduid. Hieronder een overzicht van deze benamingen, de onderliggende enzymdeficiënties en de substraten die zich als gevolg daarvan ophopen in de lysosomen.

MPS-I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie ( $\alpha$ -L-iduronidase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-II	Hunter (iduronaat-2-sulfatase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-III A	Sanfilippo A (heparaan-N-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-III B	Sanfilippo B ( $\alpha$ -N-acetyl- $\alpha$ -D-glucosaminidase: heparaansulfaat)
MPS III C	Sanfilippo C (acetyl-CoA-glucosamine acetyltransferase: heparaansulfaat)
MPS III D	Sanfilippo D (N-acetylglucosamine-6-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-IV A	Morquio A (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase: kerataansulfaat en chondroïtinesulfaat)
MPS-IV B	Morquio B ( $\beta$ -galactosidase: kerataansulfaat)
MPS-VI	Maroteaux-Lamy (arylsulfatase-B: dermatansulfaat en chondroïtinesulfaat)
MPS-VII	Sly ( $\beta$ -glucuronidase: chondroïtinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat)
MPS-IX	Natowicz (hyaluronidase 1: hyaluronan)

## Symptomen van mucopolysaccharidose type 2 (Hunter-syndroom) [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#)

### Klinische presentatie

Op basis van klinische presentatie worden in de regel twee vormen van de ziekte onderscheiden: een ernstige en een milde vorm. Tot de milde vorm worden die gevallen gerekend waarbij geen sprake is van cognitieve stoornissen en psychomotorische regressie. In de praktijk is echter gebleken dat het ziektebeeld van MPS-2 een continuüm tussen beide uitersten is.

De leeftijd waarop de eerste klinische symptomen zich presenteren is voor alle gradaties van ziekte-ernst veelal gelijk: tussen de 18 maanden en 4 jaar (hoewel dat voor de mildere vormen ook later

kan zijn, tot zelfs laat in de kindertijd of vroege adolescentie).

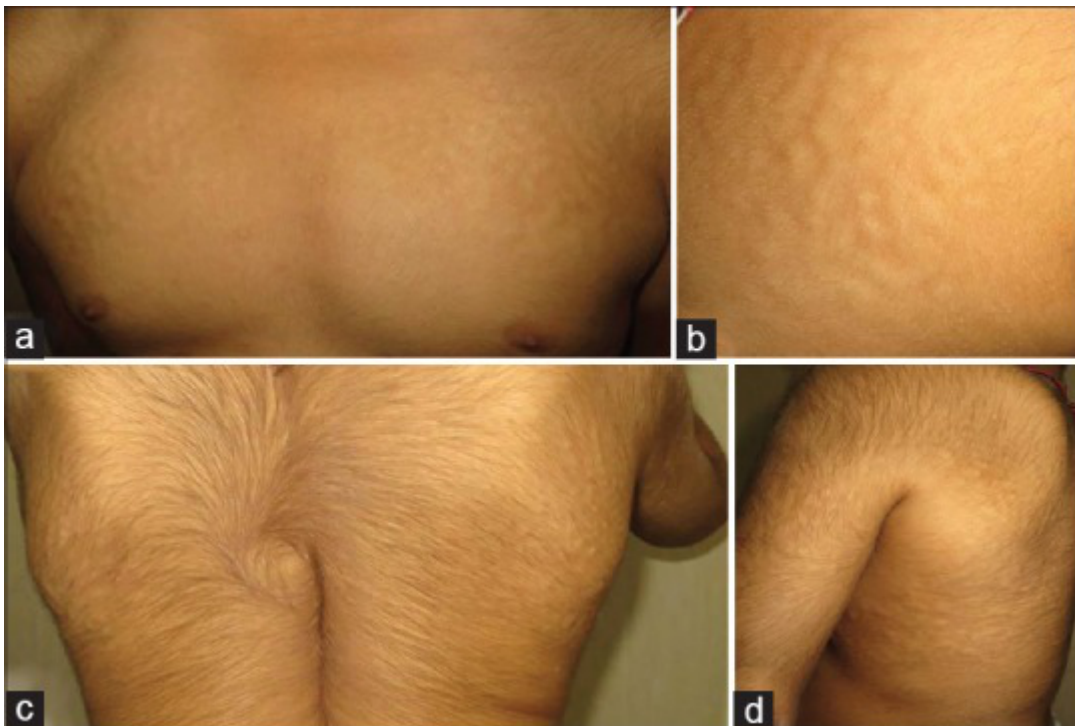
### **Vroege symptomen**

Bij kinderen met MPS-2 zijn bij de geboorte geen afwijkingen waarneembaar. Het groeitempo is in eerste instantie normaal of zelfs bovengemiddeld. Er kan zich macrocefalie ontwikkelen in het eerste levensjaar. De eerste klinische symptomen manifesteren zich in de vorm van onder andere recidiverende luchtweginfecties en otitis media, hernia inguinalis en/of umbilicalis, waterige, therapieresistente diarree en hepatosplenomegalie. Geleidelijk verdikken de lippen en neusvleugels, en er ontstaat macroglossie. De progressiesnelheid is bij de ernstige vorm groter dan bij de mildere varianten.

Grove gelaatstreken zijn kenmerkend voor MPS-2, hoewel deze in sommige gevallen erg subtiel kunnen zijn.

Soms is al in een vroeg stadium van de ziekte een hartuis waarneembaar. Vroege musculoskeletale verschijnselen zijn onder andere gewrichtsstijfheid en een beperking in de bewegingsuitslag van gewrichten; röntgenologisch zijn vaak al aanwijzingen voor dysostosis multiplex detecteerbaar.

Een opvallend verschijnsel bij MPS-2 zijn ivoorkleurige, op een sinaasappelschil lijkende, bobbelige huidlaesies op de schouders, rug en dijen. Dit fenomeen is pathognomonisch voor MPS-II en wordt niet bij andere varianten van MPS gezien.



(a) Firm, skin colored papules presenting symmetrically on the pectoral region. (b) closer view showing papules and nodules coalesced to form ridges. (c and d) papules and nodules presenting bilaterally and symmetrically on scapular region extending to lateral aspect of the upper arm. [Bron: Srinivas SM, Maganthi M, Sanjeev GN. Pebbling of skin: Cutaneous marker of Hunter syndrome. Indian Dermatol Online J. 2017;8(1):62-63.

doi:10.4103/2229-5178.198772.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297280>]

### **Latere symptomen**

Hoewel bij kinderen met MPS-2 de groei op 3-4-jarige leeftijd gaat vertragen en in de loop van de

jaren daarna tot stilstand komt (waardoor zij dus relatief klein blijven), groeien zij in hun eerste levensjaren vaak sneller dan normaal: lengte en gewicht kunnen tegen de bovenste lijn van de standaard-groeicurve zitten, of zelfs daarboven.

De voor de ernstige variant van MPS-2 kenmerkende psychomotorische vertraging en vertraging in de spraak-taalontwikkeling presenteren zich tussen het 2e en 5e levensjaar. Deze ontwikkelingsvertraging gaat geleidelijk over in ernstig neurologisch en cognitief verval tegen de tienerjaren.

## Symptomen op een rij

### Musculoskeletaal

- [groeiachterstand](#)
- [grove gelaatstreken](#)
- [macroglissie](#)
- [faciale dysmorphie](#)
- [macrocefalie](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [botdeformatie](#)
- [kyfose](#)
- [artropathie](#)
- [gewrichtscontracturen \(t.g.v. progressieve artropathie\)](#)

### Neurologisch

- [gedragsstoornissen](#)
- [ontwikkelingsachterstand/regressie \(alleen ernstige vorm\)](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling \(alleen ernstige vorm\)](#)
- [mentale retardatie/regressie \(alleen ernstige vorm\)](#)
- [communicerende hydrocefalie](#)
- [epileptische insulten \(soms\)](#)
- [ruggenmergcompressie](#)

### Gastro-intestinaal

- [hernia inguinalis / umbilicalis](#)
- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [diarree \(recidiverend, therapieresistent\)](#)

### Cardiovasculair

- [valvulopathie](#)
- [mitralis- en aorta-regurgitatie](#)
- [cardiomyopathie](#)
- [dilaterende cardiomyopathie](#)

### Oculair

- [blefaroptose \(ptosis\)](#)
- [corneatroebeling \(mild\)](#)

- [retinopathie](#)
- [glaucoom \(mild\)](#)
- [opticusatrofie](#)
- [visusbeperking](#)

## KNO

- [gehoorverlies](#)
- [otitis media \(recidiverend\)](#)
- [heesheid](#)

## Respiratoir

- [recidiverende respiratoire infecties](#)
- [apneu \(obstructieve slaapapneu\)](#)
- [ventilatoire insufficiëntie](#)
- [dyspneu](#)

## Dermaal

- [hypertrichose](#)
- [ivoorkleurige huidlaesies op schouders, rug en dijen](#)

# Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 2 (Hunter-syndroom) [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#)

De ernstige en mildere vormen van MPS-2 hebben over het algemeen een zelfde eerste ziektepresentatie, zij het dat de eerste verschijnselen bij de mildere vormen subtieler kunnen zijn.

Hoewel MPS-2 een x-gebonden recessief overervingspatroon heeft, ontwikkelen ook meisjes in zeldzame gevallen (ernstige) symptomen van de ziekte.

Een tijdige diagnose en behandeling kan van grote betekenis zijn voor het beloop van de ziekte.

## Klinische diagnose

De volgende verschijnselen zouden, als deze zich in enigerlei combinatie voordoen, kunnen wijzen op de aanwezigheid van MPS-2:

### Musculoskeletaal

- agroeiachterstand
- grove gelaatstrekken
- macroglossie
- faciale dysmorfie
- macrocefalie
- dysostose (dysostosis multiplex)
- botdeformatie
- kyfose
- artropathie
- gewrichtscontracturen (t.g.v. progressieve artropathie)

## **Neurologisch**

- gedragsstoornissen
- ontwikkelingsachterstand/regressie (ernstige vorm)
- vertraagde spraak-taalontwikkeling ernstige vorm)
- mentale retardatie/regressie (ernstige vorm)
- communicerende hydrocefalie
- epileptische insulten (soms)
- ruggenmergcompressie

## **Gastro-intestinaal**

- hernia inguinalis / umbilicalis
- hepatomegalie
- splenomegalie
- diarree (recidiverend, therapieresistent)

## **Cardiovasculair**

- valvulopathie
- mitralis- en aorta-regurgitatie
- cardiomyopathie
- dilaterende cardiomyopathie

## **Oculair**

- blefaropectose (ptosis)
- corneatroebeling (mild)
- retinopathie
- glaucoom (mild)
- opticusatrofie
- visusbeperking

## **KNO**

- gehoorverlies
- otitis media (recidiverend)
- heesheid

## **Respiratoir**

- recidiverende respiratoire infecties
- apneu (obstructieve slaapapneu)
- ventilatoire insufficiëntie
- dyspneu

## **Dermaal**

- hypertrichose
- ivoorkleurige huidlaesies op schouders, rug en dijen

Recent (2017) is er een ziektebeeld geïdentificeerd dat de klinische presentatie van MPS heeft, maar

daarnaast ook renale en hematologische pathologie. Deze uiterst zeldzame variant wordt vooralsnog aangeduid met 'MPS-Plus syndroom' en is aangetroffen bij een Siberisch volk, de Yakut, en twee kinderen van Turkse origine. In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, waren bij deze patiënten geen enzymdeficiënties aanwezig. Wel werd een mutatie in het VPS33A-gen gevonden, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

## **Klinisch-chemische diagnose** [5](#), [10](#)

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine.

### **Enzymdiagnostiek**

De diagnose kan worden bevestigd door middel van bepaling van iduronaat-2-sulfatase (IDS) activiteit in leukocyten.

NB: In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, zijn bij het recent geïdentificeerde 'MPS-Plus syndroom' geen enzymdeficiënties aanwezig.

### **Biomarkers**

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine.

### **DNA-analyse**

Informatie over de mutaties in het IDS-gen die bij een individu mucopolysaccharidose veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als MPS-2 is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

### **Prenatale diagnostiek**

Bij het ongebornen 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 mutaties in het IDS-gen bekend zijn.

## **Behandeling van mucopolysaccharidose type 2 (Hunter-syndroom)**

### **Enzymvervangende therapie (ERT)**

Door middel van enzymvervangende therapie wordt het enzymtekort gecompenseerd met intraveneus toegediend, kunstmatig vervaardigd recombinant enzym (ERT). Voor MPS-2 is enzymvervangende therapie beschikbaar.

### **Stamceltransplantatie**

Door middel van stamceltransplantatie krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen.



ROTTERDAM

[010 704 4840](tel:0107044840)

[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://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/bijzondere-zorg/lysosomale-stapelingsziekte-expertisecentrum.htm>

## Bronnen

1. Burton BK, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr.* 2012 Apr;171(4):631-9.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306562>
2. Scarpa M et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 72.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3223498>
3. Stapleton M, Kubaski F, Mason RW, et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs.* 2017;5(4):295-307. doi:10.1080/21678707.2017.1296761.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693349>
4. Yund B et al. Cognitive, Medical, and Neuroimaging Characteristics of Attenuated Mucopolysaccharidosis Type II. *Mol Genet Metab.* 2015 Feb; 114(2): 170-177.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4312717/#R3>
5. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. *Biochem Res Int.* 2012; 2012: 471325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195295>
6. Pinto LL, Vieira TA, Giugliani R, Schwartz IV. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 28;5:14.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2889886>
7. Bianchi PM, Gaini R, Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):127. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0555-0.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238253>
8. Kondo H, et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 1;26(1):173-183. doi: 10.1093/hmg/ddw377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013294>
9. Pavlova EV, et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Human Molecular Genetics*, Volume 28, Issue 15, 1 August 2019, Pages 2514-2530  
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddz077>
10. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):129. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0553-2.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238298>
11. Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of

mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):593-603.

doi:10.1007/s00431-019-03330-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438949>

12. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr*. 2018;44(Suppl 2):133. Published 2018 Nov 16.

doi:10.1186/s13052-018-0550-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238260>

13. Srinivas SM, Maganthi M, Sanjeev GN. Pebbling of skin: Cutaneous marker of Hunter syndrome. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(1):62-63. doi:10.4103/2229-5178.198772.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5297280>