

Mucopolidose type 4

Korte samenvatting

- Mucopolidose-4 is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het MCOLN1-gen, met stapeling van heterogene lipiden en eiwitten in lysosoom-afgeleide vacuolen in het cytoplasma tot gevolg.
- De belangrijkste kenmerken van mucopolidose-4 zijn een vertraagde psychomotorische en cognitieve ontwikkeling, progressieve neuro- en retinadegeneratie en achloorhydrie.
- De eerste symptomen van de ziekte presenteren zich in de loop van het 1e levensjaar.
- Patiënten met mucopolidose-4 bereiken over het algemeen volwassen leeftijd; de levensverwachting is echter beperkt ten opzichte van die van de algemene populatie.

Wat is mucopolidose type 4? [1](#), [6](#), [7](#)

Mucopolidose type 4 is een autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekte. De belangrijkste kenmerken zijn een ernstige vertraging in de psychomotorische en cognitieve ontwikkeling, langzaam progressieve neurodegeneratie, snel progressieve retinadegeneratie en achloorhydrie.

De ziekte presenteert zich in de loop van het eerste levensjaar. De meeste patiënten leren nooit lopen en worden blijvend rolstoelafhankelijk. De progressieve retinadegeneratie leidt tot ernstig visusverlies/blindheid vanaf de vroege adolescentie.

Mucopolidose-4 is zeldzaam in de algemene populatie, maar heeft een relatief hoge prevalentie onder Asjkenazische joden.

Mucopolidose type 1 wordt tegenwoordig [sialidose](#) genoemd; aan deze variant ligt een ander gendefect ten grondslag (NEU1), dat resulteert in een deficiëntie van het lysosomale enzym neuraminidase (dit enzym wordt ook wel sialidase genoemd, vandaar de nieuwe naam sialidose).

[Mucopolidose II](#) alfa/bèta en [mucopolidose III](#) alfa/bèta worden veroorzaakt door mutaties in het GNPTAB-gen (een vergelijkbare variant, mucopolidose III gamma, wordt veroorzaakt door mutaties in het GNPTG-gen).

De oorzaak van mucopolidose type 4 [1](#), [3](#), [4](#), [6](#), [7](#)

Mucopolidose-4 wordt veroorzaakt door mutaties in het MCOLN1-gen. Dit gen codeert voor mucopoline1 (TRPML1), een transmembraaneiwit dat behoort tot de groep transient receptorpotential kanalen (TRP). TRPML1 speelt onder andere een rol in de neuronale ontwikkeling en regulatie van de intracellulaire en organellaire ionische homeostase.

Mucopolidose type 1 wordt tegenwoordig [sialidose](#) genoemd; aan deze variant ligt een ander gendefect ten grondslag (NEU1), dat resulteert in een deficiëntie van het lysosomale enzym neuraminidase (dit enzym wordt ook wel sialidase genoemd, vandaar de nieuwe naam sialidose). De pathologie van sialidose is op veel punten vergelijkbaar met die van ML-II en ML-III.

Mucopolidose type 4 wordt veroorzaakt door mutaties in het MCOLN1-gen, dat codeert voor het enzym mucopoline-1. Dit enzym wordt verondersteld een rol te spelen in het transport van lipiden tussen lysosomen en endosomen en van belang te zijn in de ontwikkeling van de hersenen en de retina. De stapeling van lysosomale substraten die het gevolg is van een defect in de activiteit van mucopoline-1 leidt tot een ziektebeeld met neurologische en oculaire symptomen.

Het mechanisme van mucopolidose type 4 [2](#), [3](#), [4](#), [5](#)

Veranderingen in mucopoline1 (TRPML1) leiden tot stapeling van heterogene lipiden en eiwitten in lysosoom-afgeleide vacuolen in het cytoplasma. Over de precieze biologische functie van TRPML1 en het ontstaansmechanisme van de symptomen zoals die bij ML-4 worden gezien is nog veel onbekend. Het is een unieke lysosomale aandoening in die zin dat er geen sprake is van afwijkingen in de lysosomale hydrolase. Verondersteld wordt dat ook inflammatoire processen een rol spelen in de pathogenese van ML-4.

Symptomen van mucopolidose type 4 [1](#), [2](#), [3](#), [4](#)

Klinische presentatie

Mucopolidose-3 alfa/bèta

Neurologische symptomen

Baby's met ML-4 vertonen bij de geboorte veelal geen afwijkingen. In de loop van het 1e levensjaar ontwikkelen zich de eerste neurologische symptomen, die evident worden in de vorm van een aanzienlijke psychomotorische ontwikkelingsvertraging. Tegen de leeftijd van 1-2 jaar is er sprake van ernstige cognitieve beperkingen. In de meeste gevallen komt de ontwikkeling van de taal- en motorische functies nooit verder dan het niveau van een 2-3-jarige. Bij sommige patiënten is er echter sprake van een langzame maar gestage, aanhoudende ontwikkeling van cognitieve, taal- en motorische functies.

Na de vroege kinderjaren gaan de aan motoriek gerelateerde symptomen over het algemeen over van progressief in stationair. De meeste kinderen met deze aandoening leren echter nooit lopen en zijn blijvend rolstoelafhankelijk.

De motorische symptomen (die resulteren in hypotonie en soms spasticiteit) lijken sterk op die van cerebrale parese en kunnen dan ook ten onrechte als zodanig gediagnosticeerd worden.

Oculaire symptomen

De eerste oculaire symptomen presenteren zich bij de meeste patiënten in het 1e - 2e jaar (maar soms al vanaf de geboorte) in de vorm van corneatroebeling en strabismus. In de loop van de kindertijd ontwikkelt zich een snel progressieve retinadegeneratie, die bij nagenoeg alle ML-4-

patiënten leidt tot ernstig visusverlies vanaf de vroege tienerjaren.

Overige symptomen

Overige symptomen die kunnen optreden zijn pijn, episodes van overmatig tranen, conjunctivitis en in een enkel geval fotofobie. Tezamen met corneatroebeling en opticusatrofie resulteert de retinadegeneratie in blindheid op jonge leeftijd. Zelfs bij patiënten met een mildere vorm van de ziekte bij wie geen sprake is van evidente psychomotorische problematiek worden vaak oculaire symptomen gezien.

Atypische ziektepresentaties

Er zijn enkele gevallen beschreven van atypische presentaties van de ziekte, zoals bijvoorbeeld enkele patiënten bij wie sprake was van ernstige faciale dysmorfie, een geval van visusstoornissen op 12-jarige leeftijd als eerste ziektepresentatie en enkele patiënten bij wie de ziekte zich op tienerleeftijd presenteerde met langzaam progressieve spastische parese.

Achloorhydrie

Een karakteristiek verschijnsel dat ML-4 onderscheidt van andere lysosomale stapelingsziekten is de bij deze aandoening optredende constitutionele achloorhydrie, die leidt tot ijzergebreksanemie en significant verhoogde serum-gastrineconcentraties. Dit laatste is een belangrijke component in de diagnostiek van ML-4.

Symptomen op een rij

Musculoskeletaal

- [hypotonie](#)
- [spasticiteit \(soms\)](#)

Neurologisch

- [ontwikkelsachterstand](#)
- [vertraagde spraak-taalontwikkeling](#)
- [psychomotorische retardatie](#)
- [motorische stoornissen](#)
- [mentale retardatie'](#)
- [encefalopathie](#)

Gastro-intestinaal

- [achloorhydrie](#)

Oculair

- [corneatroebeling](#)
- [strabismus](#)
- [retinopathie](#)
- [opticusatrofie](#)
- [fotofobie](#)
- [visusbeperking/blindheid](#)

Hematologisch

- [anemie \(ijzergebreksanemie\)](#)

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 4 ^{1, 2, 3, 4}

Klinische diagnose

Wanneer bij een baby/kind sprake is van (een combinatie van) de volgende symptomen, zou dat aanleiding kunnen zijn mucopolysaccharidose-4 mee te nemen in de differentiaaldiagnostiek:

- psychomotorische ontwikkelingsvertraging
- vertraging in cognitieve ontwikkeling
- corneatroebeling
- strabismus
- retinopathie

De motorische symptomen (die resulteren in hypotonie en soms spasticiteit) lijken sterk op die van cerebrale parese en kunnen dan ook ten onrechte als zodanig gediagnosticeerd worden.

Klinisch-chemische diagnose

Bepaling van de serum-gastrineconcentratie is een kosteneffectief eerste diagnostisch middel. (Achlorhydrie is bij nagenoeg alle patiënten met ML-4 aanwezig.)

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het MCOLN1-gen die bij een individu mucopolysaccharidose-4 veroorzaakt is onder andere 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.

Klinisch-pathologische diagnose

Gekweekte fibroblasten kunnen worden onderzocht op de aanwezigheid van karakteristieke cytoplasmatische inclusies.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan prenatale diagnostiek worden verricht door microscopisch onderzoek van chorionweefsel of amniocyten.

Voor het kunnen verrichten van prenatale DNA-diagnostiek moeten in principe de in de desbetreffende familie voorkomende mutaties in het MCOLN1-gen bekend zijn.

Behandeling van mucopolysaccharidose type 4

Voor ML-4 is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

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>

Bronnen

1. Schiffmann R, Grishchuk Y, Goldin E. Mucopolipidosis IV. GeneReviews®.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214>
2. Schiffmann R, Mayfield J, Swift C, Nestrasil I. Quantitative neuroimaging in mucopolipidosis type IV. Mol Genet Metab. 2014 Feb;111(2):147-51.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4097300>
3. Wakabayashi K, Gustafson AM, Sidransky E, Goldin E. Mucopolipidosis type IV: an update. Mol Genet Metab. 2011 Nov;104(3):206-13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205274/>
4. Geer JS, Skinner SA, Goldin E, Holden KR. Mucopolipidosis Type IV: A Subtle Pediatric Neurodegenerative Disorder. Pediatr Neurol. 2010 Mar; 42(3): 223-226.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824620>
5. Venkatachalam K, Wong CO, Zhu MX. The role of TRPMLs in endolysosomal trafficking and function. Cell Calcium. 2015 Jul;58(1):48-56.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412768/>
6. <https://omim.org/entry/252650>
7. <https://www.orpha.net/>