

Mucopolysaccharidose type 2

Korte samenvatting

- Mucopolysaccharidose type 2 alfa/bèta, ook wel I-celziekte genoemd, is een autosomaal recessief erfelijke stofwisselingsziekte die behoort tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte wordt veroorzaakt door defecten in de alfa- en bèta (of gamma-) subunits van het transportenzym N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase, met lysosomale stapeling van diverse substraten tot gevolg.
- De klinische presentatie van mucopolysaccharidose-2 vertoont veel overeenkomsten met die van [mucopolysaccharidose I \(Hurler\)](#).
- Belangrijkste kenmerken van de ziekte zijn langzaam progressieve skeletdysplasie en cardiorespiratoire pathologie.
- De leeftijd van ziekte-aanvang is veelal perinataal; de levensverwachting is beperkt (< 10 jaar).
- Een vergelijkbare aandoening is mucopolysaccharidose type 3, met een latere ziekte-aanvang en milder beloop.

Wat is mucopolysaccharidose? [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [8](#), [9](#)

Mucopolysaccharidose-2 alfa/bèta en mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta zijn autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekten. De pathologie van ML-2 en ML-3 is vergelijkbaar; beide aandoeningen hebben veel kenmerken gemeen met de mucopolysaccharidosen en sfgolipidosen. Typisch voor beide varianten zijn een geringe lichaamslengte, skeletafwijkingen, cardiomegalie en ontwikkelingsachterstand; ML-3 heeft echter een milder en langzamer progressief beloop dan ML-2.

Patiënten met een tussenvorm van ML-2 en ML-3 vertonen een ziektebeeld dat het fenotype van ML-2 weerspiegelt qua fysieke en radiologische kenmerken en het fenotype van ML-3 qua psychomotorische ontwikkeling en levensverwachting.

De oorzaak van mucopolysaccharidose [1](#), [3](#), [4](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#)

Mucopolysaccharidose-2 alfa/bèta en mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta worden veroorzaakt door mutaties in het GNPTAB-gen (een vergelijkbare variant, mucopolysaccharidose-3 gamma, wordt veroorzaakt door mutaties in het GNPTG-gen).

Mucopolysaccharidose 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.

Mucopolysaccharidose type 4 wordt veroorzaakt door mutaties in het MCOLN1-gen, dat codeert voor het enzym mucopolysaccharidase-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 mucopolysaccharide-1 leidt tot een ziektebeeld met neurologische en oculaire symptomen.

Het mechanisme van mucopolysaccharidose ¹

Als gevolg van mutaties in het GNPTAB-gen (of, zoals bij ML-3-gamma, het GNPTG-gen) treedt een defect op in de alfa- en bèta (of gamma-) subunits van het transportenzym N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase, dat een rol speelt in het binden van mannose-6-fosfaat (M6P) aan nieuw gevormde lysosomale enzymen. Hierdoor raakt de aansturing van deze enzymen ontregeld en komen zij geheel of gedeeltelijk buiten de cellen terecht. Dit leidt enerzijds tot stapeling van substraten in lysosomen door een deficiëntie van lysosomale enzymen in lichaamscellen, en anderzijds tot een verhoogde activiteit van lysosomale enzymen in plasma en andere lichaamsvloeistoffen.

- Mucopolysaccharidose type 2 wordt ook wel I-celziekte genoemd vanwege de intracellulaire accumulatie van afbraakproducten in zogeheten inclusielichamen (Inclusiecellen).
- Mucopolysaccharidose type 3 wordt ook wel pseudo-Hurler polydystrofie genoemd vanwege de overeenkomsten in klinische presentatie met [de ziekte van Hurler \(mucopolysaccharidose type I\)](#).

Symptomen van mucopolysaccharidose type 2 ^{1, 2, 3, 4, 5}

Mucopolysaccharidose-2 is een ernstige, [Hurler](#)-achtige aandoening met een slechte prognose: patiëntjes overlijden op kinderleeftijd, veelal ten gevolge van cardiorespiratoire insufficiëntie.

Klinische presentatie

De ziekte presenteert zich vanaf de geboorte met craniofaciale en/of skeletafwijkingen, steeds grover wordende gelaatstrekken, uitgesproken gingivahypertrofie en vooral rond de oorlellen een stugge, verdikte huid. Na de geboorte is de groei beperkt; deze stagneert in het 2e levensjaar.

Röntgenologisch is dysostosis multiplex waarneembaar. De skeletafwijkingen zijn progressief en komen onder andere tot uiting in de vorm van een korte romp, kyfose, klompvoeten, heupdysplasie (en -luxatie) en misvorming van de pijpbeenderen. In alle gewrichten ontwikkelen zich contracturen - de meeste kinderen met ML-2 leren nooit lopen. De handen en vingers worden geleidelijk breder, met verstijving van de gewrichten in een klauwachtige positie.

De ontwikkeling van cognitieve functies en spraak blijft achter, evenals de motorische ontwikkeling.

Cardiovasculaire symptomen zijn onder andere verdikking en insufficiëntie van de mitralis- en, minder frequent, aortakleppen. In combinatie met een progressieve verdikking van luchtwegen, mucosa en bindweefsel leidt dit tot cardiorespiratoir falen.

Mengvormen van ML-2 en ML-3

Patiënten met een tussenvorm van mucopolysaccharidose type 2 en type 3 vertonen een ziektebeeld dat het fenotype van ML-2 weerspiegelt qua fysieke en radiologische kenmerken en het fenotype van ML-3 qua psychomotorische ontwikkeling en levensverwachting.

NB: De prenatale presentatie van ML-2 lijkt sterk op die van de zogeheten Pacman-skeletdysplasie, en de radiologische afwijkingen bij neonatale presentatie van ML-2 vertonen veel gelijkenis met die van hyperparathyreoïdie of rachitis.

Symptomen op een rij

Musculoskeletaal

- [grove gelaatstreken](#)
- [faciale dysmorfie](#)
- [macroglossie](#)
- [groeiachterstand](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [botdeformatie](#)
- [kyfose \(gibbus\)](#)
- [artropathie](#)
- [osteopenie](#)
- [pathologische fracturen](#)
- [gewrichtscontracturen](#)
- [hypotonie \(neonataal\)](#)

Cardiovasculair

- [cardiomegalie](#)
- [valvulopathie](#)
- [cardiomyopathie \(langzaam progressief\)](#)
- [hypertrofische cardiomyopathie](#)
- [dilaterende \(congestieve\) cardiomyopathie](#)

Respiratoir

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

Neurologisch

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

Gastro-intestinaal

- [hernia inguinalis/umbilicalis](#)
- [hepatomegalie \(licht\)](#)
- [splenomegalie \(zelden\)](#)

KNO

- [recidiverende otitis media](#)

- [gehoorverlies \(licht en veelal uitsluitend conductief\)](#)
- [heesheid](#)

Oculair

- [lichte corneatroebelings](#)

Dermaal

- [gingivahypertrofie](#)
- [telegangieëctasieën \(op de wangen\)](#)

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 2 ¹

Klinische diagnose

De volgende verschijnselen zouden, als die in enigerlei combinatie aanwezig zijn bij een baby, kunnen duiden op de aanwezigheid van mucopolysaccharidose type 2:

- craniofaciale en/of skeletafwijkingen
- gingivahypertrofie
- een stugge, verdikte huid rond de oorlellen
- grover wordende gelaatstrekken
- beperkte passieve beweeglijkheid van gewrichten
- vertraging in de cognitieve en motorische ontwikkeling

Klinisch-chemische diagnose

Enzymdiagnostiek

Biochemische diagnostiek kan door middel van bepaling van de activiteit van lysosomale hydrolasen in plasma (bij GNPTAB/GNPTG-gerelateerde aandoeningen kan de hydrolase-activiteit in leukocyten normaal zijn).

Bij patiëntjes met ML-2 is de activiteit van bijna alle lysosomale hydrolasen 5-20 maal hoger dan normaal in plasma en andere lichaamsvloeistoffen.

Daarnaast is excretie van oligosacchariden in urine excessief.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het GNPTAB-gen die bij een individu mucopolysaccharidose type 2 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.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan prenatale enzymdiagnostiek in chorionweefsel of gekweekte amniocyten plaatsvinden door middel van chorionvillusbioopsie (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 GNPTAB-gen bekend zijn.

Behandeling van mucopolidose type 2

Voor mucopolidose type 2 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](#)

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. Leroy JG, Cathey S, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828>
2. Cathey SS, Leroy JG, Wood T, Eaves K, Simensen RJ, Kudo M, Stevenson RE, Friez MJ. Phenotype and genotype in mucopolidoses II and III alpha/beta: a study of 61 probands. J Med Genet. 2010 Jan;47(1):38-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712854/>
3. Leroy JG, Sillence D, Wood T, Barnes J, Lebel RR, Friez MJ, Stevenson RE, Steet R, Cathey SS. A novel intermediate mucopolidosis II/III $\alpha\beta$ caused by GNPTAB mutation in the cytosolic N-terminal domain. Eur J Hum Genet. 2014 May;22(5):594-601. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992569/>
4. US National Library of Medicine. Genetics Home Reference. Mucopolidosis II alpha/beta. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolidosis-ii-alpha-beta>
5. Schiffmann R, Grishchuk Y, Goldin E. Mucopolidosis IV. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214/>
6. Khan A, Sergi C. Sialidosis: A Review of Morphology and Molecular Biology of a Rare Pediatric Disorder. Diagnostics 2018, 8(2), 29; <https://doi.org/10.3390/diagnostics8020029>
7. <https://www.orpha.net>
8. <https://omim.org/entry/252500>