

Mucopolysaccharidose type 3

Korte samenvatting

- Mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta/gamma, ook wel pseudo-Hurler polydystrofie 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 ongeveer 3 jaar; patiënten overlijden veelal op jongvolwassen tot middelbare leeftijd aan cardiorespiratoire complicaties.
- Een vergelijkbare aandoening is [mucopolysaccharidose type 2](#), met een perinatale ziekte-aanvang en een ernstiger, snel progressief beloop.

Wat is mucopolysaccharidose? [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#), [10](#), [11](#)

Mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta/gamma en mucopolysaccharidose-2 alfa/bèta zijn autosomaal recessief erfelijke lysosomale stapelingsziekten. De pathologie van ML-3 en ML-2 is vergelijkbaar; beide aandoeningen hebben veel kenmerken gemeen met de mucopolysaccharidosen en svingolipidosen.

Typend 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 psychomotore ontwikkeling en levensverwachting.

De oorzaak van mucopolysaccharidose [1](#), [2](#), [4](#), [5](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#)

Mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta en mucopolysaccharidose-2 alfa/bèta worden veroorzaakt door mutaties in het GNPTAB-gen. 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](#) [2](#)

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

Symptomen van mucopolysaccharidose type 3 [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [6](#)

Het klinisch beeld van mucopolysaccharidose-3 wordt gekenmerkt door een vertraagde groei en langzaam progressieve musculoskeletale en cardiorespiratoire symptomen. De eerste klinische symptomen presenteren zich op ongeveer 3-jarige leeftijd; patiënten overlijden veelal op jongvolwassen tot middelbare leeftijd aan cardiorespiratoire complicaties.

Klinische presentatie

Mucopolysaccharidose-3 alfa/bèta

Musculoskeletale symptomen

Een van de eerste aanwijzingen voor de aanwezigheid van ML-3 alfa/bèta is vaak een beperkte bewegingsuitslag van de schoudergewrichten, voornamelijk komend vanuit het steunweefsel.

Een geleidelijke afname van de groeisnelheid wordt zichtbaar tegen het begin van de peuterleeftijd. Tegen het 3e levensjaar wordt de fysieke gestalte in toenemende mate negatief beïnvloed door progressieve schouder- heup- en kniecontracturen. Vanaf vroeg in de kindertijd ligt de groeicurve van kinderen met ML-3 alfa/bèta veelal onder het derde percentiel. Hoewel er geen sprake is van dwerggroei, ligt de lichaamslengte op volwassen leeftijd ver onder de lengte zoals die op basis van familiale kenmerken te verwachten was.

Grove gelaatstreken zijn aanvankelijk niet aanwezig, maar ontwikkelen zich geleidelijk in de loop van de tijd.

De musculoskeletale symptomen zijn progressief. Stijfheid van zowel grote als kleine gewrichten is een prominent kenmerk van ML-3 alfa/bèta. Contracturen van heupen en knieën zijn duidelijk zichtbaar in staande positie. Ernstige secundaire artritis in de heupgewrichten kan destructie van de

proximale femorale epifyses tot gevolg hebben. Ook verharding van het omliggende steunweefsel draagt bij tot dysfunctie van de heupgewrichten, en een groot deel van de patiënten is nog voor of op jongvolwassen leeftijd rolstoelafhankelijk.

Dupuytren-achtige contracturen die zich vanaf laat in de kindertijd ontwikkelen, versterken de klauwachtige vervorming van de vingers. Neuropathische carpaletunnelverschijnselen kunnen bij sommige patiënten ernstige vormen aannemen.

Psychomotorische en cognitieve ontwikkeling

De psychomotorische ontwikkeling is uiterst variabel onder patiënten met ML-3 alfa/bèta. De motorische ontwikkeling varieert van normaal tot een lichte of matige vertraging in het behalen van de mijlpalen op dat gebied. De spraak-taalontwikkeling verloopt normaal, en ook het IQ blijft veelal binnen de normale grenzen.

Cardiovasculaire symptomen

Vanaf het eind van de kindertijd ontwikkelen zich geleidelijk cardiovasculaire symptomen: langzaam progressieve verdikking van de mitralis- en de aortakleppen die leidt tot valvulaire insufficiëntie is een veelvoorkomend verschijnsel, evenals linker- en/of rechterventrikelhypertrofie (bij iets oudere patiënten). Snel progressieve cardiopathie wordt zelden gezien bij ML-3 alfa/bèta.

Bij volwassenen met ML-3 alfa/bèta treedt vaak ventilatoire insufficiëntie op ten gevolge van verstijving van de borstkas, geleidelijk progressieve sclerose van de bronchi en verharding/verdikking van de extracellulaire matrix in het longparenchym.

Het overlijden op jongvolwassen leeftijd heeft vaak een cardiopulmonale oorzaak – soms door een door pneumonie versterkte cardiale insufficiëntie, maar soms ook zonder aanwezigheid van dergelijke complicaties.

Overige symptomen

- In sommige gevallen kan met een spleetlamp een lichte corneatroebeling worden waargenomen.
- Organomegalie wordt over het algemeen niet gezien bij ML-3 alfa/bèta; wel kan er een rectusdiastase en/of een kleine hernia umbilicalis aanwezig zijn.
- Otitis media en infecties van de bovenste luchtwegen treden bij kinderen met ML-3 alfa/bèta vaker op dan in de algemene populatie, maar niet in alle gevallen.
- Bronchitis en bronchopneumonie worden echter wel vaak gezien tegen het eind van de kindertijd.

Mucolipidose-3 gamma

Aangezien er nog niet zo lang onderscheid wordt gemaakt tussen de alfa/bèta- en de gammavariant van mucolipidose-3, is de gammavariant in het overgrote deel van de klinische beschrijvingen niet als separaat ziektebeeld opgenomen.

Tot dusver lijkt het ziektebeeld van ML-3 gamma gelijk aan dat van ML-3 alfa/bèta, echter met een langzamer progressief en milder verloop. Bij een paar patiënten is progressieve retinitis pigmentosa aangetroffen.

Mengvormen van ML-3 en ML-2

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

Symptomen op een rij

Musculoskeletaal

- [grove gelaatstreken \(progressief\)](#)
- [groeiachterstand](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [osteopenie](#)
- [osteoporose](#)
- [kyfose](#)
- [scoliose](#)
- [hyperlordose](#)
- [genu valgum](#)
- [artropathie](#)
- [gewrichtscontracturen](#)

Cardiovasculair

- [valvulopathie](#)
- [ventriculaire hypertrofie](#)

Respiratoir

- [recidiverende respiratoire infecties](#)
- [ventilatoire insufficiëntie \(volwassenen\)](#)

Neurologisch

- [ontwikkelingsachterstand \(vnl motorisch\)](#)
- [neuropathie \(carpaletunnelsyndroom\)](#)

Gastro-intestinaal

- [hernia inguinalis/umbilicalis \(alleen umbilicalis\)](#)

Oculair

- [corneatroebeling \(soms; slechts waarneembaar met spleetlamp\)](#)
- [retinopathie \(ML-III gamma: retinitis pigmentosa\)](#)
- [visusbeperking \(ML-III gamma\)](#)

KNO

- [recidiverende otitis media](#)
- [lichte heesheid \(ML-III gamma\)](#)

Dermaal

- [lichte gingivahypertrofie](#)

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 3 ¹

Klinische diagnose

De volgende verschijnselen zouden, als die in enigerlei combinatie aanwezig zijn bij een kind, kunnen duiden op de aanwezigheid van mucopolysaccharidose type 3:

- beperkte passieve beweeglijkheid van gewrichten (met name schouders)
- groeivertraging
- progressieve schouder- heup- en kniecontracturen

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

Daarnaast is er een sterk verhoogde tot excessieve excretie van oligosacchariden in urine.

DNA-analyse

Informatie over de mutatie in het GNPTAB- dan wel het GNPTG-gen die bij een individu mucopolysaccharidose type 3 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 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 GNPTAB- dan wel GNPTG-gen bekend zijn.

Behandeling van mucopolysaccharidose type 3

Voor ML-3 is geen ziekte-specifieke behandeling beschikbaar. De ziekte dient waar mogelijk symptomatisch te worden behandeld.

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. Mucopolidosis III Alpha/Beta. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1875/>
2. Raas-Rothschild A, Spiegel R. Mucopolidosis III Gamma. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK24701/>
3. 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/>
4. 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/>
5. NIH - National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Mucopolidoses Fact Sheet. https://www.ninds.nih.gov/disorders/mucopolidoses/detail_mucopolidoses.htm
6. Kerr DA, Memoli VA, Cathey SS, Harris BT. Mucopolidosis Type III α/β - The First Characterization of This Rare Disease by Autopsy. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4188553/>
7. US National Library of Medicine. Genetics Home Reference. Mucopolidosis III alpha/beta. <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/mucopolidosis-iii-alpha-beta>
8. Schiffmann R, Grishchuk Y, Goldin E. Mucopolidosis IV. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1214/>
9. 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>
10. <https://omim.org/entry/252600> (ML-III alfa/bèta)
11. <https://omim.org/entry/252605> (ML-III gamma)
12. <https://www.orpha.net/>