

134. MPS 2 Syndroom van Hunter

Synoniemen:

Mucopolysaccharidose type 2
MPS 2
Syndroom van Hunter
Ziekte van Hunter
Iduronate 2-sulfatase deficiëntie

Meest gebruikte naam:
Syndroom van Hunter (MPS2)

Inleiding

MPS 2 is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte die vrijwel alleen bij jongens voorkomt. Met 'stofwisseling' wordt het omzetten en verwerken van stoffen in ons lichaam bedoeld. Dat is nodig voor de opbouw van weefsels, zoals spieren, botten en organen en voor het vrijmaken van energie. De stofwisseling vindt plaats in alle cellen van ons lichaam, waar enzymen hun werk doen. Als er iets mis is met een enzym, is de stofwisseling verstoord. Een bepaalde stof kan niet meer worden omgezet en hoopt zich op in de cel, terwijl het mogelijk belangrijke product te weinig of soms helemaal niet meer gevormd wordt. Deze situatie kan tot min of meer ernstige klachten leiden. Dit noemen we een stofwisselingsziekte.

Verskillende vormen van MPS 2

De Canadese arts Hunter beschreef de eerste jongens met MPS 2 in 1917. Daarom heeft de ziekte zijn naam gekregen. De verschijnselen van de ziekte kunnen nogal uiteenlopen, maar meestal worden patiënten gediagnosticeerd met de milde of juist de ernstige vorm van het syndroom. Het grootste verschil tussen die twee zit in de verstandelijke vermogens en de levensverwachting. Patiënten met de milde vorm van het syndroom van Hunter worden over het algemeen ouder en behouden daarbij een normale intelligentie. Bij de ernstige vorm gaan de verstandelijke vermogens altijd achteruit als gevolg van de ziekte.

Zeldzaamheid

MPS 2 is zeldzaam en komt bovendien nagenoeg alleen voor bij jongens. De schatting is ongeveer 1 op de 150.000 levend geboren jongetjes met de ziekte geboren wordt.

Achtergrond

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte cel onderdelen worden afgebroken, of indringers van buiten een kopje kleiner worden gemaakt. In de lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze elders in de *Cel* hergebruikt worden. De gemiddeld 300 lysosomen in een cel zijn zeer verschillend. Hun vorm is afhankelijk van welke moleculen ze precies moeten afbreken. Binnen een lysosoom zijn zo'n vijftig enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen van stoffen uitvoeren. Als er een *Enzym* ontbreekt of zijn werk niet goed doet, kan één stap in de verwerking niet worden uitgevoerd. De stof die verwerkt had moeten worden, hoopt zich dan op in het lysosoom. Vandaar de naam lysosomale

stapelingsziekten: een ongewenste stof stapelt zich op in het lysosoom.
Dit heeft gevolgen voor de cel en uiteindelijk ook voor de organen en het lichaam.

Te veel mucopolysacchariden

Het molecuul dat niet kan worden verwerkt bij MPS 2 is een zogeheten mucopolyssaccharide, een lange keten van eiwitten en suikers.

Mucopolyssacchariden geven stevigheid aan bindweefsel, kraakbeen en bloedvaten en zijn een onderdeel van het hoornvlies (de buitenste laag van het oog). Ze heten ook wel glycosaminoglycanen (GAG's). Normaal gesproken worden GAG's continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAG's afgebroken. Bij MPS 2 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 2 is onderdeel van een 'familie' van ziektebeelden. Bij al deze ziekten zijn de lysosomen niet in staat om GAG's te recyclen omdat er één enzym ontbreekt, waardoor het afbraakproces ergens vastloopt. Deze familie van ziektebeelden noemen we mucopolysaccharidosen (afgekort MPS).

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij MPS 2 ontbreekt het enzym iduronaatsulfatase. Dat enzym is betrokken bij de afbraak van twee GAG's: dermatan sulfaat en heparan sulfaat. Deze stoffen worden niet alleen in grote hoeveelheden in de urine van patiënten gevonden, maar hopen zich ook op in de lysosomen, wat zorgt voor de ziekteverschijnselen. Het enzymdefect is bij de milde en de ernstige vorm even sterk.

Andere mucopolysaccharidosen

Naast MPS 2 (Hunter) zijn er nog zes aandoeningen waarbij mucopolysacchariden zich in de lysosomen ophopen. Ze zijn allemaal vernoemd naar de eerste arts die de betreffende ziekte als eerste beschreef, maar hebben ook een nummer (MPS 1 t/m 7). Sommige zijn nog onder te verdelen in verschillende vormen. Op een rijtje:

MPS 1 (Hurler/Scheie)

MPS 3 (Sanfilippo)

MPS 4 (Morquio)

MPS 6 (Maroteaux-Lamy)

MPS 7 (Sly)

(MPS 5 bestaat niet meer. In eerste instantie werd het syndroom van Scheie MPS 5 genoemd, maar toen bleek dat bij het syndroom van Scheie hetzelfde enzymdefect de boosdoener is, werd die ziekte onder MPS 1 geclassificeerd).

Symptomen

Er zijn twee vormen van MPS 2: een ernstige en een milde variant. Binnen die twee varianten is vaak nog wel veel variatie in de ernst van de symptomen. De milde vorm van het syndroom van Hunter zit vaker 'in de familie' dan de ernstige vorm. Het komt niet voor dat er binnen één familie zowel patiënten met de milde als met de ernstige vorm zijn.

Ernstige vorm van MPS 2

De eerste symptomen openbaren zich meestal als een kind tussen de twee en vier jaar oud is. Het kind ontwikkelt in het algemeen tot die tijd geestelijk normaal. Wel kunnen typische lichamelijke MPS verschijnselen eerder optreden, zoals chronische ademhalingsproblemen, veelvuldige infecties, stijfheid en lies- of navelbreuken.

Bij deze ernstige vorm komen ook de typische uiterlijke kenmerken van MPS-ziekten

voor. Kinderen krijgen grove gelaatstrekken, grote lippen en tong, dikke huid en overmatige beharing. Vaak zijn de kinderen klein, maar niet zo extreem als bij MPS 1.

Vanaf de leeftijd van vier jaar gaan de verstandelijke vermogens van de patiënt alleen nog maar achteruit. Dat heeft ook gevolgen voor het gedrag. De kinderen ontwikkelen vaak agressief gedrag met ongecontroleerde bewegingen, zijn koppig en overactief en lijken plezier te hebben in lawaai maken. Ook kan er sprake zijn van epilepsie.

Lichamelijke problemen die met het verlopen van de ziekte kunnen optreden of verergeren zijn problemen met botten en gewrichten en vergroeiingen. De kinderen hebben vaak de karakteristieke klauwhandjes. Door toenemende stijfheid en vergroeide botten kan de mobiliteit afnemen.

De patiënten hebben vaak last van toenemende gehoorproblemen. Ook hun hart en bloedvaten raken door de ziekte aangetast, net als de lever en milt.

De patiënten sterven meestal als ze tussen de tien en twintig jaar oud zijn, vaak als gevolg van een longontsteking, hartproblemen of een verstopping van de luchtwegen.

Milde vorm van MPS 2

Patiënten met de mildere vorm van MPS 2 hebben vrijwel geen verlies van intelligentie. In hun kindertijd zien ze er vaak normaal uit, maar naarmate ze ouder worden kunnen hun gelaatstrekken grover worden. Ook de lichamelijke problemen die voorkomen bij de ernstige variant treden op, maar op latere leeftijd en vaak in lichtere vorm. De patiënten hebben met name problemen aan hun gewrichten (stijfheid, beknelde zenuwen etc.). Daarnaast hebben ze vaak gehoorproblemen en kunnen ze problemen krijgen met hun hart en luchtwegen.

Patiënten kunnen een normale volwassen leeftijd bereiken (de oudst bekende patiënt is 87 jaar geworden), maar sterven vaak vroeger als gevolg van een luchtweginfectie, hartziekte of verstopping van de luchtwegen.

Diagnose

Met name bij de ernstige vorm van het syndroom van Hunter lijken de ziekteverschijnselen sterk op die van het syndroom van Hurler (MPS 1). Eén duidelijk verschil is dat Hunterpatiënten vaak last hebben van een bobbelige huid op hun bovenarmen of dijen.

Als door de ziekteverschijnselen het vermoeden rijst dat de patiënt MPS 2 heeft, kan dat vermoeden bevestigd worden door de urine te testen: als daarin grote hoeveelheden glycosaminoglycanen (GAG's) in zitten, is dat een bevestiging. De definitieve diagnose wordt gesteld door de enzymactiviteit van iduronaatsulfatase te meten in het bloed of een stukje huid van de patiënt.

Behandeling

MPS 2 is niet te genezen. Wel is het mogelijk om met diverse ingrepen het leven van de patiënt dragelijker te maken door lichamelijke problemen te verhelpen of te verzachten. Zo kunnen operaties en fysiotherapie de vergroeiingsproblemen verzachten. Voor de

gehoorproblemen zijn er buisjes of een gehoorapparaat. Dit alles om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven zo lang het kan.

Sinds 2007 is er een nieuwe behandelingsmogelijkheid: enzymvervangings therapie (in het Engels: [Enzyme Replacement Therapy, ERT](#)). Daarbij krijgt de patiënt het ontbrekende enzym toegediend als medicijn. De patiënt krijgt het medicijn wekelijks toegediend via een infuus. De naam van het geneesmiddel is Idursulfatase (merknaam: Eleprase®). Deze therapie wordt in het Erasmus MC in Rotterdam gegeven, omdat hier de expertise voor deze ziekte het grootst is. Ook is het mogelijk om de therapie thuis te krijgen.

Uit onderzoek van dit middel op patiënten is gebleken dat dit middel werkt tegen de ernstige lichamelijke symptomen bij de ziekte van Hunter. Patiënten voelen vooruitgang in het lopen en het ademen. De conditie van het hart verbetert en de lever en de milt worden kleiner. De behandeling kan worden volgehouden zo lang de therapie verbetering van de kwaliteit van leven biedt. Helaas kan het middel niet de hersenen behandelen voor de stapeling van GAG's die daar plaatsvindt. Patiënten met de ernstige vorm, gaan daarom waarschijnlijk verstandelijk nog steeds achteruit. Niettemin kan deze nieuwe behandeling zeer veel betekenen voor de levenskwaliteit en levensverwachting van Hunter-patiënten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).