

144. Mucopolysaccharidose type 2 (I-cel ziekte) en Mucopolysaccharidose type 3

Synoniemen voor type 2:

I-cel ziekte
Mucopolysaccharidose type 2 alfa/beta
Mucopolysaccharidosis 2
ML 2
N-acetylglucosamine 1-fosfotransferasedeficiëntie

Meest gebruikte naam:
Mucopolysaccharidose 2 (I-cel ziekte)

Synoniemen voor type, 3:

Mucopolysaccharidose 3 alfa/beta
Mucopolysaccharidosis 3 alpha/beta
ML 3
Pseudo-Hurler syndroom
Pseudo-Hurler polydystrofie

Meest gebruikte naam:
Mucopolysaccharidose 3

Inleiding

Mucopolysaccharidose 2 of I-cel ziekte en Mucopolysaccharidose 3 zijn zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekten. 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. Als dit tot klachten leidt, noemen we het een stofwisselingsziekte.

Mucopolysaccharidose 2 en 3

I-cel ziekte (mucopolysaccharidose 2 / ML 2) en het pseudo-Hurler syndroom (mucopolysaccharidose 3 / ML 3) zijn twee ziekten waarbij meerdere enzymen niet werken, doordat er een transportenzym ontbreekt. Het verschil tussen beide ziekten is dat bij ML 2 het enzym volledig ontbreekt, terwijl er bij ML 3 nog wel enige activiteit is. De term mucopolysaccharidose is gekozen omdat de patiënten kenmerken vertoonden van twee andere ziektegroepen, de mucopolysacchariden en de sferolipidoses. De eerste patiënten met ML 2 werden in 1967 beschreven door de arts Leroy. De naam I-cel ziekte komt van het feit dat de cellen van ML 2 patiënten grote insluitels hebben (in het Engels: inclusions). Deze cellen werden 'inclusion cells' genoemd, afgekort tot I-cells. Hoewel bij ML 3 de symptomen milder zijn, is het enzymdefect hetzelfde als bij ML 2. Ook worden er bij ML 3 patiënten 'inclusion cells' gevonden.

Zeldzaamheid

Zowel ML 2 als ML 3 zijn zeldzaam. De schatting is dat ML 2 in België voorkomt bij 1 op de 625.000 levendgeboren kinderen en ML 3 bij 1 op de miljoen levendgeboren

kinderen.

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.

Stapelings van korte eiwit- en suikerketens en vetachtige stoffen

De stoffen die niet worden afgebroken bij mucopolysaccharidose 2 en 3, zijn korte ketens van eiwitten en/of suikers en of vetachtige stoffen. Het zijn stoffen die het lichaam nodig heeft om te groeien en voor stevigheid. Ze zitten bijvoorbeeld in botten of kraakbeen. In gezonde mensen worden zulke stoffen continu gemaakt en weer afgebroken. Zo worden ze steeds ververs. Het recyclen gebeurt in de lysosomen. Bij patiënten met ML 2 en ML 3 gaat er bij dat afbreken iets mis, waardoor het recycleproces ergens vastloopt.

Het defecte of ontbrekende enzym

Bij patiënten met ML 2 en ML 3 zijn er meerdere enzymen in de lysosomen die niet goed werken. Dat komt niet doordat die enzymen niet goed zijn, maar doordat ze niet goed worden opgenomen in de lysosomen. De enzymen worden ergens anders in de cel (of soms buiten de cel) gemaakt en moeten 'vervoerd' worden naar de lysosomen waar ze hun recyclewerk kunnen doen. Bij patiënten met ML 2 en ML 3 ontbreekt het eiwit dat moet zorgen dat het vervoeren van de lysosomale enzymen vlekkeloos verloopt. Dat transporteiwit of transportenzym heet N-acetylglucosamine-1-fosfotransferase.

Verwante aandoeningen

Mucopolysaccharidose 2 en 3 horen bij een groep van ziekten, de zogenaamde 'glycoproteïne stapelingsziekten'. Bij alle ziekten in deze groep is er een enzymdefect waardoor de lichaamscellen bepaalde korte eiwit-en suikerketens niet kunnen afbreken. De andere ziekten in deze groep zijn:

α-Mannosidose (defect enzym: α-mannosidase)

β-Mannosidose (defect enzym: β-mannosidase)

α-Fucosidose (defect enzym: α-fucosidase)

Sialidose (defect enzym: α-neuraminidase)

Galactosialidose (defect enzym: beschermfactor voor neuraminidase en β-galactosidase)

Aspartylglucosaminurie (defect enzym: aspartylglucosaminidase)

Schindler's ziekte (defect enzym: α-N-galactosaminidase)

Symptomen voor mucopolipidose 2

Kinderen met mucopolipidose 2 zijn vaak te klein en te licht bij hun geboorte. Soms zijn er bij de geboorte al uiterlijke kenmerken van ML 2, zoals grove gelaatstrekken (een bollig hoofdje met dikke lippen en oogleden) en vervormingen aan de schedel, stijve gewrichten en klompvoetjes. Als de symptomen nog niet bij de geboorte duidelijk zijn, worden ze dat in de eerste zes maanden wel.

Het gezicht van kinderen met ML 2 vertoont gelijkenissen met dat van Hurley patiëntjes: ze hebben vaak een hoog, wat bol voorhoofd met dikke oogleden, een ingedrukt, wijd openstaand neusje en een grote tong. Hun huid is dik en stevig. Een duidelijk verschil met het syndroom van Hurler is dat ML 2 patiëntjes overmatige tandvleesgroei hebben en veel ontstekingen aan het tandvlees. Kinderen hebben vaak een troebel hoornvlies (het buitenste laagje van het oog).

De kinderen groeien slecht en hebben duidelijke skeletafwijkingen. Hun wervelkolom vergroeit en ze hebben vaak een bochel en vooruitstekende ribben. Hun handen worden klauwvormig en staan scheef. De groei is al vertraagd en stopt meestal helemaal na twee jaar. De kinderen worden vaak niet langer dan 75 centimeter. De ziekte is progressief, dat wil zeggen dat de symptomen steeds erger worden. Patiënten worden steeds minder beweeglijk door de stijfheid in hun gewrichten. Vaak hebben ze een grote buik, doordat hun organen vergroot zijn. Lies- of navelbreuken, infecties en oorontstekingen komen veel voor. Hun hart is vaak te groot en hart- en vaatproblemen komen veel voor.

ML 2 patiënten hebben een flinke lichamelijke en geestelijke achterstand. Ze leren meestal niet of nauwelijks om te rollen, te zitten, te lopen en te praten. En wat ze wel leren, kunnen ze op den duur weer verliezen. De geestelijke achterstand kan iets minder opvallend zijn dan de lichamelijke problemen. De ernst van die achterstand verschilt per patiënt, maar ook geestelijk gaan alle patiënten op den duur achteruit. Ze hebben over het algemeen een zeer laag IQ.

Mucopolipidose is een ziekte die snel erger wordt. De patiëntjes worden meestal dan ook niet oud: ze overlijden vaak tussen de vijf en acht jaar, bijvoorbeeld aan een longontsteking of door een falend hart. Er zijn echter patiënten bekend die langer overleven.

Symptomen voor mucopolipidose 3

Hoewel ML 3 wordt veroorzaakt door hetzelfde enzymdefect als ML 2, zijn de symptomen veel milder. De eerste verschijnselen van de ziekte treden op als het kind tussen de twee en vier jaar oud is. Meestal heeft een kind dan voornamelijk problemen met de botten en gewrichten, waardoor soms eerst aan een vroege vorm van reuma wordt gedacht.

In de eerste jaren is het grootste probleem de stijfheid en bewegingsmoeilijkheden in handen en schouders. Daar komen na een paar jaar soortgelijke problemen bij. De kinderen ontwikkelen klauwvormige handen en een kromme wervelkolom. Ze krijgen een typisch waggelend loopje, doordat hun heupgewricht wegslijt. Ook worden ze vaak niet erg groot.

Hun gelaatstrekken kunnen soms een beetje grof zijn. Ze hebben vaak een dikke huid. Er kan een overmatige tandvleesgroei zijn en de tanden kunnen dicht op elkaar

staan. Meestal hebben ze op jonge leeftijd geen oogproblemen, maar vanaf een jaar of zeven kunnen die wel optreden (en langzaam verergeren). Vanaf hun tiende jaar kan het hart door de ziekte aangedaan zijn.

ML 3 kan ook een invloed hebben op de verstandelijke ontwikkeling van de patiënt, maar die is veel minder groot dan de lichamelijke invloed. De meerderheid van de patiënten heeft echter wel een lichte leerachterstand of een geestelijke handicap.

Het verloop van ML 3 is een stuk milder en langzamer dan dat van ML 2. In het verloop van de ziekte zijn het vooral de skeletvergroeiingen en de afbraak van botten en gewrichten die langzaam steeds erger worden. De meeste patiënten worden volwassen, na een normale puberteit. Er is weinig bekend over hoe de ziekte kan verlopen na het dertigste levensjaar.

Diagnose

Bij ML 2 en ML 3 worden geen grote hoeveelheden van een stof in de urine gevonden. Daarom moet de diagnose gesteld worden door onderzoek naar lichaamscellen. Meestal wordt een stukje huid afgenomen, om daarin de enzymactiviteit van het ontbrekende enzym te meten. Er kan daarbij geen onderscheid gemaakt worden tussen ML 2 en ML 3, omdat bij die ziekten hetzelfde enzym defect is.

Voor ML2 is prenataal onderzoek is meestal mogelijk, maar is bij deze ziekte wel heel moeilijk.

Voor ML3 is prenataal onderzoek is mogelijk, maar de meest betrouwbare procedures nemen vaak veel tijd in beslag, waardoor de diagnose te laat kan komen om de zwangerschap eventueel nog af te breken.

Behandeling

Op dit moment is er geen behandeling bekend om de gevolgen van mucopolipidose 2 of 3 te stoppen of de ziekte te genezen. Alles is gericht op het bestrijden van de symptomen van de ziekte, om kinderen zo aangenaam mogelijk te laten leven.

Een mogelijke behandeling is beenmergtransplantatie. Daarmee is ten minste één patiënt succesvol behandeld.

Omdat met name het skelet en de gewrichten zijn aangedaan bij ML 3, kunnen orthopedische ingrepen en fysiotherapie de symptomen verlichten.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).