

133. Syndroom van Hurler-Scheie (MPS1-H/S)

Synoniemen:

Mucopolysaccharidose type 1 H/S
 α L-iduronidasedeficiëntie

Verschillende varianten van MPS1 zijn:

Ziekte van Hurler / Syndroom van Hurler / MPS1-H
Ziekte van Hurler/Scheie / Syndroom van Hurler-Scheie / MPS1-H/S
Ziekte van Scheie / Syndroom van Scheie / MPS1-S

Meest gebruikte naam:
MPS 1 (Hurler-Scheie)

Inleiding

MPS 1 is een zeldzame, erfelijke stofwisselingsziekte. 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.

Verschillende vormen van MPS 1

De eerste keer dat een arts een patiënt met MPS 1 beschreef, was in 1919. De ziekte kreeg de naam van de arts, Gertrud Hurler. Ruim veertig jaar later werd een milde vorm van de ziekte ontdekt, die de naam van de arts Harold Scheie kreeg. Gaandeweg bleek ook een tussenvorm mogelijk: het syndroom van Hurler/Scheie. Bij alle vormen is er iets mis met hetzelfde enzym. Daarom zijn ze allemaal ingedeeld onder de naam MPS 1 (= mucopolysaccharidose type 1).

Patiënten met MPS 1 hebben zeer verschillende symptomen. De ernst van hun ziekte is afhankelijk van wat er precies mis is met het gen dat de aanmaak van het enzym regelt. Toch is er een duidelijk onderscheid in twee groepen mogelijk dat te maken heeft met de hersenfuncties van de patiënt. Bij 'neuronopathische' MPS 1 gaan de hersenfuncties vanaf een bepaald moment achteruit, doordat er stapeling in de hersenen plaatsvindt. Alles wat deze patiënten geleerd hebben, verliezen ze weer. Dit gebeurt niet bij 'non-neuronopathische' MPS 1. Daarbij blijven de hersenfuncties intact en hebben vrijwel alle patiënten een normale verstandelijke ontwikkeling. Onder de neuronopathische vorm van MPS1 vallen de ernstig aangedane kinderen met het syndroom van Hurler en in een aantal gevallen Hurler-Scheie. Onder de non-neuropathische vorm vallen de kinderen met een mildere vorm van Hurler-Scheie en de Scheie-patiënten. Bij deze vormen van MPS 1 blijven de hersenfuncties meestal wel volledig intact. In feite is elke MPS 1 patiënt anders en variëren de symptomen van zeer mild tot zeer ernstig.

Zeldzaamheid

Alle vormen van MPS 1 zijn zeldzaam. Alle drie vormen samen komen naar schatting voor bij 1 op de 84.000 levendgeborenen. De schatting is dat het syndroom van

Hurler voorkomt bij één op de 144.000 levendgeboren kinderen. Voor het syndroom van Scheie is dat 1 op de 600.000.

Achtergrond

Lysosomale stapelingsziekten

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar oude, kapotte celonderdelen 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 1 is een zogeheten mucopolysaccharide, een lange keten van eiwitten en suikers.

Mucopolysacchariden 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 (GAGs). Normaal gesproken worden GAGs continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAGs afgebroken. Bij MPS 1 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 1 is onderdeel van een 'familie' van ziektebeelden. Bij al deze ziekten zijn de lysosomen niet in staat om GAGs 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 alle vormen van MPS 1, is er iets mis met hetzelfde enzym: α -L-iduronidase. Het ontbreekt meestal (vrijwel) volledig. Alpha-L-iduronidase is betrokken bij de afbraak van twee GAGs: 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.

Andere mucopolysaccharidosen

Naast MPS 1 (Hurler/Scheie) 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 2 t/m 7). Sommige zijn nog onder te verdelen in verschillende vormen, net als MPS 1 (Hurler/Scheie). Op een rijtje:

MPS 2 (Hunter)

MPS 3 A, B, C, D (Sanfilippo)

MPS 4 A, B (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

Hurler

Kinderen met de ernstige vorm van MPS 1 lijken vaak kort na de geboorte volkomen normaal, maar hebben vaker dan andere kinderen last van navel- en liesbreuken. Tevens hebben deze kinderen in de eerste levensmaanden vaak last van terugkerende bovenste luchtweg infecties. Heel opvallend zijn de afwijkingen aan het skelet. De ruggengraat kan vergroeien en ook kan de stand en de vorm van de voeten veranderen. De schedel krijgt een afwijkende vorm en wordt groter. Daarnaast worden de gelaatstrekken grover. Veel kinderen met MPS I Hurler hebben heupdysplasie.

De diagnose wordt meestal voor het tweede levensjaar gesteld aan de hand van typische MPS 1 verschijnselen: de ontwikkeling blijft achter, de patiënt heeft veel infecties in de oren of luchtwegen, en de lever en de milt zijn vergroot. In de meeste gevallen is er sprake van een troebel hoornvlies: de buitenste, doorzichtige laag van het oog is dan niet meer helder. Ook kunnen andere symptomen worden gevonden, zoals een grote tong, stijfheid van de gewrichten en een uitstekend voorhoofd. Mede door de vervorming van de schedel kan zich een waterhoofd ontwikkelen.

De mentale ontwikkeling bereikt zonder behandeling meestal rond de leeftijd van twee tot vier jaar het hoogtepunt. Daarna nemen de verstandelijke vermogens weer af: alles wat patiënten al hebben geleerd, verleren ze weer. Er zijn echter kinderen die zich mentaal veel langer blijven ontwikkelen.

Als de onbehandelde patiënten ouder worden, verergeren de symptomen. Met name de vergroeiingen aan het skelet zorgen voor problemen. De kinderen vertonen 'dwerggroei': ze blijven klein en raken ernstig vervormd. Door die vervormingen kunnen de kinderen moeilijk bewegen, wat weer zorgt voor nieuwe vergroeiingen, bijvoorbeeld aan heupen, knieën en handen. Sommige kinderen krijgen een waterhoofd, mede door vergroeiing van de schedel.

Ook de eerder genoemde symptomen verergeren (infecties, vergrote lever en milt, oogproblemen) en de gelaatstrekken worden steeds grover: kinderen krijgen een grote tong, dikke lippen en grof haar. De luchtwegen worden steeds meer aangetast, waardoor de kinderen moeilijk ademen.

Kinderen met deze ernstige vorm van MPS 1 overlijden zonder behandeling meestal voor hun tiende jaar, aan de gevolgen van een infectie of door luchtweg -en hartproblemen.

Hurler-Scheie

Patiënten met het syndroom van Hurler/Scheie hebben in meer of mindere mate de typische verschijnselen die bij MPS 1 horen. In tegenstelling tot Hurlerpatiënten hebben ze bijna allemaal een normale of vrijwel normale geestelijke ontwikkeling. Lichamelijk kunnen ze wel grote problemen hebben. Vaak hebben ze vergroeiingen aan gewrichten in armen, benen, voeten, polsen en vingers. Omdat hun luchtwegen vaak zijn aangetast, zijn ze gevoelig voor infecties.

In de ernstigste varianten hebben patiënten al vroeg skeletvervormingen en een vergrote lever en milt. Soms kunnen de gelaatstrekken grof zijn. De patiënten

hebben vaak al jong last van vertroebeling van het hoornvlies, maar dit heeft niet direct gevolgen voor hun gezichtsvermogen.

Scheie

Het syndroom van Scheie is de mildste vorm van MPS 1, maar ook bij deze vorm kunnen de symptomen nogal uiteenlopen. Daarom ervaart de ene patiënt de ziekte als ernstig en de andere niet.

Patiënten hebben vaak last van hoornvlies vertroebeling. Lichamelijk kunnen zij slecht gaan functioneren doordat de ziekte de botten en gewrichten aantast. Ook kunnen doofheid en hartklachten ontstaan. Net als bij andere vormen van MPS 1, komen infecties aan de oren en luchtwegen geregeld voor.

Over het algemeen gaan de hersenfuncties bij patiënten met het syndroom van Scheie niet achteruit. Patiënten met een milde vorm van MPS 1 hebben veelal een normale levensverwachting.

Diagnose

Afhankelijk van de ernst van MPS 1, geldt in het algemeen dat patiënten vaak al veel specialisten hebben gezien voordat de diagnose wordt gesteld. Door de zeldzaamheid van de ziekte denken artsen niet zo gauw aan MPS 1. Als de symptomen ernstig zijn, dan wordt de diagnose meestal in de eerste twee levensjaren gesteld. Als de symptomen mild zijn, wordt de diagnose heel soms pas gesteld als de patiënten tussen de tien en twintig jaar oud zijn. Allereerst kan de urine getest worden: als daarin grote hoeveelheden mucopolysacchariden (of glycosaminoglycanen, GAG's) in zitten, is dat een sterke aanwijzing dat de patiënt MPS 1 heeft. De definitieve diagnose wordt gesteld door de enzymactiviteit te meten in het bloed of een stukje huid van de patiënt.

Er kan meestal alleen de diagnose MPS 1 gesteld worden. Het onderscheid naar de vorm Hurler, Scheie of Hurler/Scheie- is vaak alleen mogelijk op grond van de ernst van de symptomen. Soms is de specifieke genetische afwijking die de ziekte veroorzaakt bekend, omdat er eerder patiënten zijn geweest met dat specifieke foutje. In dat geval kan met wel met zekerheid gezegd worden welk type MPS 1 de patiënt heeft. Dit geeft echter nog geen zekerheid over het verdere verloop van de ziekte, omdat de verschillen tussen patiënten vrij groot zijn.

Behandeling

MPS 1 is niet te genezen. In het geval van het syndroom van Hurler is een stamceltransplantatie mogelijk als de patiënt nog geen duidelijke symptomen van ontwikkelingsachterstand heeft. In de praktijk betekent dit dat de diagnose gesteld wordt op jonge leeftijd. De transplantatie dient bij voorkeur zo jong mogelijk, en het liefst in ieder geval voor de leeftijd van 2.5 jaar te worden uitgevoerd.

Beenmergtransplantatie

Als het syndroom van Hurler vroeg wordt ontdekt, kan een stamceltransplantatie worden gedaan om de achteruitgang van de hersenfuncties te voorkomen. Er is een aantal strikte voorwaarden voor een stamceltransplantatie bij het syndroom van Hurler. Allereerst moet de transplantatie plaatsvinden vóórdat er symptomen zijn van geestelijke achteruitgang. Bovendien mag het patiëntje niet ouder zijn dan 2.5 jaar en moet het zich normaal hebben ontwikkeld tot het moment van de diagnose en de

transplantatie. In principe is dit de standaard therapie.

Voor een stamceltransplantatie is een geschikte donor nodig (met 'hetzelfde' weefseltype als de patiënt). Als die gevonden is, wordt het beenmerg van de patiënt gedood met een chemokuur en krijgt hij nieuwe stamcellencellen van de donor. Die nieuwe stamcellencellen maken bloedcellen waarin de normale hoeveelheid van het enzym alpha-L-iduronidase zit. Op deze manier krijgt de patiënt het ontbrekende enzym, dat naar de organen en de hersenen wordt vervoerd. Dit remt het verloop van de ziekte en kan mentale achteruitgang voorkomen. Tegenwoordig worden vaak stamcellen gebruikt die geïsoleerd zijn uit navelstrengbloed van een anonieme donor.

Een stamceltransplantatie is behoorlijk ingrijpend. De langetermijneffecten moeten nog worden afgewacht. Wel is al duidelijk dat er een behoorlijke kans is op complicaties als gevolg van de transplantatie. De donorcellen kunnen op het lichaam reageren met een afstotingsreactie ("transplantatieziekte"). Daarom moet de patiënt vanaf het eerste moment medicijnen innemen om de transplantatie te laten slagen. Deze medicijnen kennen veel mogelijke bijwerkingen.

Het syndroom van Hurler kan niet volledig genezen worden met een stamceltransplantatie, want het is onmogelijk om het enzymdefect in alle cellen op tijd te repareren. Wel kunnen de symptomen sterk verminderd worden, waardoor het ziektebeeld meer gaat lijken op dat van mildere vormen van MPS 1.

Enzymvervangings therapie

Sinds 2002 is er een 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 in het ziekenhuis of thuis en het moet levenslang gegeven worden. Er zijn tot op heden geen bijwerkingen van de therapie beschreven. Omdat de therapie een relatief korte tijd in België gegeven wordt, is er over het langetermijn effect van de therapie nog weinig te zeggen. Wel laat de therapie verbetering van de longfunctie zien en krijgen patiënten meer bewegingsruimte in de gewrichten. Belangrijk voor patiënten is dat ERT geen invloed heeft op de hersenfuncties. Het enzym is te groot van structuur en kan de bloed-hersenbarrière niet passeren, waardoor eventuele stapeling in de hersenen door blijft gaan. De hersenfuncties blijven dus achteruitgaan en de verstandelijke handicap blijft toenemen. Misschien kan ERT de kwaliteit van leven voor deze patiënten wel verbeteren.

Met diverse ingrepen kan het leven van de patiënt dragelijker te maken door lichamelijke problemen te verhelpen of te verzachten:

Waterhoofd

Plaatsing van een 'shunt' die het hersenvocht afvoert naar de buikholte.

Instabiele of vergroeide ruggengraat

Operatie en stabilisering van de rugwervels.

Pijn en problemen met bewegen doordat de botten zijn aangetast

Ontstekingsremmers en fysiotherapie.

Beklemming van een polszenuw (Carpale tunnel syndroom)

Een operatie die de zenuw klieft, zodat de pijnlijke druk wordt opgeheven.

Tijdelijk ophouden van de ademhaling (Slaapapneu)

Weghalen van neus- en keelamandelen en het gebruik van een beademingsapparaat tijdens de nacht.

Hoornvlies vertroebeling

Transplantatie van het hoornvlies (de buitenste, doorzichtige laag van het oog)

Verhoogde druk op de oogbol (Glaucoom)

Operatie en medicijnen.

Maag- en darmproblemen

Dieet en laxemiddelen.

Oorontstekingen en gehoorverlies

Plaatsing van buisjes (in het geval van ontsteking tijdelijk), of een gehoorapparaat.

Heupdysplasie

Sommige kinderen komen in aanmerking om aan hun heupen te worden geopereerd.

Erfelijkheid

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).