

Mucopolysaccharidose type 4 (Morquio-syndroom)

Korte samenvatting

- Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een aantal specifieke erfelijke stofwisselingsziekten die behoren tot de groep lysosomale stapelingsziekten.
- De ziekte is geclassificeerd in 7 varianten (MPS I t/m IX). De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen, zij het in verschillende gradaties van ernst.
- Symptomen die kenmerkend zijn voor MPS zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn.
- MPS type 4 is op basis van onderliggende oorzaak onderverdeeld in twee subtypen: MPS 4A en MPS-4B. MPS-4A is de meest voorkomende variant.
- MPS-IVA wordt veroorzaakt door mutaties in het GALNS-gen, dat codeert voor het enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase; MPS-IVB wordt veroorzaakt door mutaties in het GLB1-gen, dat codeert voor het enzym β -galactosidase.
- De klinische presentatie van beide varianten van MPS-4 is zeer divers maar wordt gedomineerd door skelet- en gewrichtspathologie; typerend is de dwerggroei. Er is meestal geen sprake van cognitief functieverlies.
- De levensverwachting van patiënten met een ernstige vorm van MPS-4 is 20-40 jaar.
- MPS-4 kan worden behandeld met stamceltransplantatie (HSCT) en enzymvervangende therapie (ERT).

Wat is mucopolysaccharidose? [1](#), [2](#), [7](#)

Mucopolysaccharidose (MPS) is een verzamelnaam voor een specifieke subgroep van erfelijke multisysteemziekten binnen de groep lysosomale stapelingsziekten.

MPS is geclassificeerd in een aantal varianten. De klinische kenmerken van deze varianten komen deels met elkaar overeen. Wel zijn er grote verschillen in ernst en progressiviteit tussen de diverse vormen van MPS. De levensverwachting is in de meeste gevallen beperkt, hoewel de levensverwachting van patiënten met de meest milde varianten van MPS ouder dan 60 jaar kan zijn.

Kenmerkend voor mucopolysaccharidose zijn organomegalie, dysostosis multiplex en grove gelaatstrekken. Daarnaast kunnen centraal zenuwstelsel, cardiovasculair systeem, gehoor en visus aangedaan zijn.

Recent is er een nieuwe variant van MPS geïdentificeerd, waarbij naast de voor MPS typerende verschijnselen ook sprake is van renale en hematologische pathologie.

Classificatie van mucopolysaccharidose

Op basis van de specifiek betrokken substraten is de ziekte in 9 varianten geclassificeerd: MPS I t/m IX; de aanduidingen MPS V en VIII worden echter niet meer gebruikt. Van MPS type IX zijn sinds

1996 wereldwijd slechts vier gevallen gerapporteerd.

Met uitzondering van MPS II is de overerving van alle vormen van MPS autosomaal recessief (MPS II is x-gebonden recessief).

MPS-Plus syndroom

Recent (2017) is er een ziektebeeld geïdentificeerd dat de klinische presentatie van MPS heeft, maar daarnaast ook renale en hematologische pathologie. Deze uiterst zeldzame variant wordt vooralsnog aangeduid met 'MPS-Plus syndroom' en is aangetroffen bij een Siberisch volk, de Yakut, en twee kinderen van Turkse origine. In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, waren bij deze patiënten geen enzymdeficiënties aanwezig. Wel werd een mutatie gevonden in het VPS33A-gen, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

Mucopolysaccharidose type 4 (Morquio-syndroom)

MPS-4, ook wel Morquio- of Morquio-Brailsford genoemd (naar de ontdekkers) is geclassificeerd in twee subtypen (A en B). Bij 95% van de patiënten met MPS-4 is er sprake van de A-variant van de ziekte. Hoewel MPS-4B wel wordt omschreven als een mildere variant van de ziekte, zijn beide vormen niet van elkaar te onderscheiden op basis van klinische presentatie omdat ook MPS-4A zich in een mildere vorm kan presenteren.

Het klinisch beeld van MPS-4 wordt gekenmerkt door skelet- en gewrichtsafwijkingen in combinatie met verschijnselen als ruggenmergcompressie, respiratoire en cardiovasculaire symptomen, visusstoornissen, gemengd gehoorverlies en gebitsafwijkingen. Er is een grote variabiliteit in klinische presentatie, leeftijd van ziekte-aanvang, ernst van symptomen en snelheid van ziekteprogressie. Morquio-patiënten hebben een normale intelligentie.

Afhankelijk van de ziekte-ernst en -progressie varieert de levensverwachting van 10-20 jaar tot nagenoeg normaal in sommige gevallen. Veel MPS-4A-patiënten met de ernstige vorm van de ziekte overlijden aan de gevolgen van cervicale myelopathie en dysplasie of cardiorespiratoire complicaties.

Verschillen met andere vormen van MPS

De skeletafwijkingen zijn over het algemeen uitgebreider en ernstiger dan die bij de andere mucopolysaccharidosen; typerend is de dwerggroei met korte romp en nek. Andere kenmerken waarmee MPS-4 zich onderscheidt van de overige mucopolysaccharidosen zijn de additionele skeletafwijkingen als gevolg van epifysaire chondrodysplasie en hypermobiliteit van de gewrichten (dit verschijnsel wordt zelden bij andere stapelingsziekten aangetroffen).

De oorzaak van mucopolysaccharidose [1.7](#)

De diverse varianten van mucopolysaccharidose worden veroorzaakt door verschillende genmutaties. Deze genmutaties hebben met elkaar gemeen dat ze leiden tot een deficiëntie van een of meer van de 11 enzymen die een rol spelen in de afbraak van glycosaminoglycanen (afgekort GAG's; het synoniem mucopolysacchariden is obsoleet).

MPS-4 wordt veroorzaakt door een onvolledige afbraak van kerataansulfaat en chondroïtinesulfaat. De klinische presentatie van beide varianten is weliswaar vergelijkbaar, maar de onderliggende enzymdeficiëntie is verschillend. MPS-IVA wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym N-

acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS); MPS-IVB wordt veroorzaakt door een deficiëntie van β -galactosidase (GLB1).

Het mechanisme van mucopolysaccharidose [1](#), [3](#), [4](#)

De enzymdeficiëntie die optreedt bij MPS leidt tot een verstoring in de hydrolyse van dermatansulfaat, heparaansulfaat, keratansulfaat, chondroitinesulfaat en/of hyaluronan (hyaluronzuur), geïsoleerd of in enigerlei combinatie. Hierdoor ontstaat stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in lysosomen. Door de stapeling van deze substraten zwellen de lysosomen op en nemen steeds meer ruimte in het cytoplasma in beslag. Dit leidt tot verdrinking van andere celorganellen en misvorming van de celkern. In de loop van dit proces raken de cellen vergroot en ontstaat organomegalie en dysfunctie van cellen in diverse weefseltypen, zoals het hart, de milt en de lever, bot-, spier- en bindweefsel, gewrichten en het centraal zenuwstelsel.

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van GAG's in de urine.

Bij MPS-4A leidt de deficiëntie van het enzym N-acetylgalactosamine-6-sulfatase (GALNS) tot lysosomale stapeling van zowel keratansulfaat als chondroitinesulfaat. Bij MPS-4B leidt de deficiëntie van β -galactosidase (GLB1) tot lysosomale stapeling van alleen keratansulfaat.

Genotype-fenotype correlatie

Op basis van observaties van het ziektebeeld bij patiënten is geconcludeerd dat er in grote lijnen sprake is van een genotype-fenotype correlatie. Dat neemt niet weg dat er zelfs bij patiënten met exact dezelfde genmutatie verschillen in klinische presentatie kunnen zijn. Dit leidt tot de veronderstelling dat ook veranderingen in andere loci en/of omgevingsfactoren mogelijk van invloed zijn op het fenotype.

Overzicht van de varianten van MPS

Naast een numerieke aanduiding hebben de diverse varianten van MPS benamingen waarmee zij ook wel worden aangeduid. Hieronder een overzicht van deze benamingen, de onderliggende enzymdeficiënties en de substraten die zich als gevolg daarvan ophopen in de lysosomen.

MPS-I	Hurler, Hurler-Scheie, Scheie (α -L-iduronidase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-II	Hunter (iduronaat-2-sulfatase: heparaansulfaat, dermatansulfaat)
MPS-III A	Sanfilippo A (heparaan-N-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-III B	Sanfilippo B (α -N-acetyl- α -D-glucosaminidase: heparaansulfaat)
MPS III C	Sanfilippo C (acetyl-CoA-glucosamine acetyltransferase: heparaansulfaat)
MPS III D	Sanfilippo D (N-acetylglucosamine-6-sulfatase: heparaansulfaat)
MPS-IV A	Morquio A (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase: keratansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-IV B	Morquio B (β -galactosidase: keratansulfaat)
MPS-VI	Maroteaux-Lamy (arylsulfatase-B: dermatansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-VII	Sly (β -glucuronidase: chondroitinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat)
MPS-IX	Natowicz (hyaluronidase 1: hyaluronan)

Symptomen van mucopolysaccharidose type 4 (Morquio-syndroom) [1](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#)

Klinische presentatie

Kinderen met MPS-4 vertonen bij de geboorte geen afwijkingen. De ernstige vorm van de ziekte wordt manifest op een leeftijd van 2-3 jaar, de langzamer progressieve vorm kan zich later presenteren (van laat in de kindertijd tot op adolescentie leeftijd).

Skelet en gewrichten

De meest voorkomende eerste symptomen bij de ernstige vorm zijn kyfoscoliose, pectus carinatum ('kippenborst'), genu valgum en een afwijkend looppatroon. Patiënten met MPS-4 hebben vaak hypermobile gewrichten, een verschijnsel dat niet voorkomt bij andere vormen van MPS. In sommige gevallen is er echter een beperkte beweeglijkheid van de gewrichten.

De eerste ziektepresentatie bij de langzamer progressieve vorm is meestal heupklachten ten gevolge van collaps en afvlakken van de proximale femorale epifyse. Hoewel de symptomen bij de gematigder vorm van de ziekte aanvankelijk minder ernstig lijken, zullen veel van deze patiënten uiteindelijk dezelfde symptomen ontwikkelen zoals die worden gezien bij jongere patiënten met een ernstiger en snel progressieve vorm.

Groei

Kinderen met MPS-4 hebben een normaal geboortegewicht en een bovengemiddelde lengte. De groeivertraging die optreedt begint rond de leeftijd van 18 maanden; op ongeveer 7-8-jarige leeftijd stopt de groei. Patiënten met een gematigde vorm van de ziekte kunnen nog doorgroeien tot op adolescentie leeftijd en soms een lichaamslengte bereiken die boven de 1.40 m ligt.

Neurologische symptomen

In de loop van het ziekteproces kunnen secundaire neurologische verschijnselen ontstaan, veelal ten gevolge van afwijkingen in de wervelkolom. Een ernstige complicatie is ruggenmergcompressie; deze kan op iedere plaats in de wervelkolom optreden, maar meestal is dit in het cervicale gebied. Oorzaken kunnen onder andere zijn: cervicale en/of atlanto-axiale instabiliteit, hypermobilititeit, kyfose, GAG-stapeling in de epidurale ruimte of wervelkanaalstenose.

Bij een aantal MPS-4A-patiënten zijn subtiele afwijkingen gevonden bij MRI van de hersenen; dit zou erop kunnen duiden dat er bij deze aandoening ook sprake is van czs-betrokkenheid.

Cardiovasculaire symptomen

Cardiovasculaire symptomen die kunnen optreden zijn onder andere verdikking van de hartkleppen, mitralis- en aortaregurgitatie en ventriculaire hypertrofie.

Respiratoire symptomen

Respiratoire verschijnselen zijn onder andere obstructieve slaapapneu, recidiverende infecties van de bovenste luchtwegen en ventilatoire insufficiëntie (met als gevolg daarvan recidiverende pneumonieën). Ventilatoire insufficiëntie ontstaat in de meeste gevallen als gevolg van deformiteiten van de thorax en is vaak een oorzaak van vroegtijdig overlijden.

Overige symptomen

Overige voor MPS karakteristieke symptomen die ook bij MPS-4 worden gezien, zijn onder andere lichte faciale dysmorfie, lichte corneatroebeling en soms retinopathie, hepatomegalie, gemengd gehoorverlies en gebitsafwijkingen (kleine, scherpe gebitselementen met dun tandglazuur).

Een eveneens door GLB1-deficiëntie veroorzaakte ziekte is [GM1-gangliosidose](#); deze onderscheidt zich van MPS-4B door de aanwezigheid van primaire neurologische symptomen als gevolg van accumulatie van gangliosiden. Er zijn enkele gevallen beschreven van een mengvorm van MPS-4B en GM1-gangliosidose, waarbij progressieve mentale regressie onderdeel was van het ziektebeeld.

Symptomen op een rij

Musculoskeletaal

- [lichte faciale dysmorfie](#)
- [groeiachterstand \(dwerggroei\)](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [botdeformatie](#)
- [osteoporose](#)
- [artropathie](#)
- [hypermobiliteit van gewrichten](#)
- [genu valgum](#)
- [coxa valga](#)
- [kyfose \(gibbus\)](#)
- [scoliose](#)
- [pectus carinatum](#)
- [myasthenie](#)

Neurologisch

- [ruggenmergcompressie](#)

Cardiovasculair

- [regurgitatie \(mitralis- en aorta-\)](#)
- [valvulopathie \(verdikte hartkleppen\)](#)
- [ventriculaire hypertrofie](#)

Gastro-intestinaal

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)

Respiratoir

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

Oculair

- [visusbeperking](#)

- [corneatroebeling \(licht\)](#)
- [retinopathie \(soms\)](#)

KNO

- [gehoorverlies \(gemengd\)](#)

Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 4 (Morquio-syndroom) [1](#), [5](#), [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#), [14](#)

MPS-4 onderscheidt zich van andere varianten van MPS doordat skeletafwijkingen over het algemeen dominanter aanwezig zijn; typerend is de dwerggroei met korte romp en nek. Ook de voor MPS-4 kenmerkende additionele skeletafwijkingen als gevolg van epifysaire chondrodysplasie en hypermobiliteit van de gewrichten worden zelden bij andere stapelingsziekten aangetroffen.

Klinische diagnose

Een combinatie van (een aantal van) de volgende symptomen zou suggestief kunnen zijn voor MPS-4:

Musculoskeletaal

- lichte faciale dysmorfie
- groeiachterstand (dwerggroei)
- dysostose (dysostosis multiplex)
- botdeformatie
- osteoporose
- artropathie
- hypermobiliteit van gewrichten
- genu valgum
- coxa valga
- kyfose (gibbus)
- scoliose
- pectus carinatum
- myasthenie

Neurologisch

- ruggenmergcompressie

Cardiovasculair

- regurgitatie (mitralis- en aorta-)
- valvulopathie (verdikte hartkleppen)
- ventriculaire hypertrofie

Gastro-intestinaal

- hepatomegalie
- splenomegalie

Respiratoir

- recidiverende respiratoire infecties
- apneu (obstructieve slaapapneu)
- ventilatoire insufficiëntie

Oculair

- visusbeperking
- corneatroebeling (licht)
- retinopathie (soms)

KNO

- gehoorverlies (gemengd)

Klinisch-chemische diagnose

Biomarkers

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine.

Enzymdiagnostiek

De diagnose van MPS-4A kan gesteld worden aan de hand van een enzymassay (N-acetylgalactosamine-6-sulfatase) in leukocyten. Aanvullend onderzoek van activiteit van andere lysosomale enzymen wordt aanbevolen om MPS-4B (β -galactosidase) en andere lsd's met een mogelijke secundaire GALNS-deficiëntie uit te sluiten.

DNA-analyse

Informatie over de mutaties in het GALNS- dan wel het GLB1-gen die bij een individu MPS-4 veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als MPS-4 is vastgesteld aan de hand van enzymdiagnostiek, in de meeste gevallen ook een DNA-analyse worden verricht.

Prenatale diagnostiek

Bij het ongeboren kind kan zowel de enzymatische diagnose als de DNA-diagnose worden gesteld 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 mutaties in het GALNS- dan wel het GLB1-gen bekend zijn.

Behandeling van mucopolysaccharidose type 4 (Morquio-syndroom)

MPS-4 kan behandeld worden met stamceltransplantatie en/of enzymvervangende therapie.

Naast deze behandelmogelijkheden zal, afhankelijk van de mate waarin patiënten zijn aangedaan en eventueel aanwezige comorbiditeit, symptomatische behandeling nodig zijn.

Stamceltransplantatie

Door middel van stamceltransplantatie krijgt de patiënt enzymatisch gezonde beenmergcellen van een donor om zo het enzymtekort op te heffen.

Enzymvervangende therapie (ERT)

ERT is erop gericht het enzymtekort te compenseren met intraveneus toegediend recombinant enzym. Sinds 2014 is deze behandelmethode ook voor MPS-4 beschikbaar.

Sphinx - Het Amsterdam Lysosoom Centrum

AMSTERDAM

[020 566 6071](tel:0205666071)

[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://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/bijzondere-zorg/lysosomale-stapelingsziekte-expertisecentrum.htm>

Bronnen

1. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan Storage Disorders: A Review. *Biochem Res Int.* 2012;2012:471325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3195295>
2. Leadley RM et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 18;9:173. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4251694>
3. Dũng VC, Tomatsu S, Montaña AM, Gottesman G, Bober MB, Mackenzie W, Maeda M, Mitchell GA, Suzuki Y, Orii T. Mucopolysaccharidosis IVA: correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels. *Mol Genet Metab.* 2013 Sep-Oct;110(1-2):129-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3779837>
4. Filocamo M, Tomanin R, Bertola F, Morrone A. Biochemical and molecular analysis in mucopolysaccharidoses: what a paediatrician must know. *Ital J Pediatr.* 2018;44(Suppl 2):129. Published 2018 Nov 16. doi:10.1186/s13052-018-0553-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238298>
5. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, Lampe C, White KK, Shediak R, Lampe CG, Beck M, Mackenzie WG, Hendriksz CJ, Harmatz PR. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management. *J Inher Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):339-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590412>
6. Borlot F, Arantes PR, Quaio CR, Franco JF, Lourenço CM, Gomy I, Bertola DR, Kim CA. Mucopolysaccharidosis type IVA: evidence of primary and secondary central nervous system involvement. *Am J Med Genet A.* 2014 May;164A(5):1162-9.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24478273>

7. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. GeneReviews®. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668>
8. Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep*. 2014 Jan;16(1):389. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24264718>
9. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1633-1644. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4567234>
10. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, Jones S, Wood T, Lachman R, Gravance CG, Orii T, Tomatsu S. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013 Sep-Oct;110(1-2):54-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755102>
11. Wood et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar; 36(2): 293-307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590423>
12. Bhattacharya K et al. Overcoming the barriers to diagnosis of Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4279997>
13. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. OMMBID 2001 Chapter 136.
14. Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr*. 2019;178(4):593-603. doi:10.1007/s00431-019-03330-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6438949>