

# Mucopolysaccharidose type 6 (Maroteaux-Lamy-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-6 wordt veroorzaakt door mutaties in het ARSB-gen, dat codeert voor het enzym arylsulfatase-B.
- Kenmerkend voor MPS-6 zijn een progressieve skeletdysplasie (dysostosis multiplex en degeneratieve gewrichtsaandoeningen) en een geringe lichaamslengte. In de meeste gevallen is er geen sprake van cognitieve beperkingen.
- De levensverwachting van patiënten met een ernstige vorm van MPS-6 is niet ouder dan 20 jaar; patiënten met mildere vormen van de ziekte worden niet ouder dan 50 jaar.
- MPS-6 kan worden behandeld met enzymvervangende therapie (ERT).

## Symptomen van mucopolysaccharidose type 6 [1](#), [2](#), [7](#), [10](#)

### 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 6 (Maroteaux-Lamy)

MPS-6 wordt ook wel Maroteaux-Lamy-syndroom genoemd (naar de ontdekkers). Het ziektebeeld van MPS-6 wordt gedomineerd door skeletdysplasie, dysostosis multiplex en degeneratieve gewrichtsaandoeningen in combinatie met variabele gradaties van onder andere organomegalie, cardiovasculaire en respiratoire symptomen, oculaire symptomen en neurologische complicaties. Het ziekteverloop is variabel en bestrijkt een spectrum van ernstig/snel progressief tot mild/langzaam progressief. Patiënten met MPS-6 hebben een geringe lichaamslengte en over het algemeen een normale intelligentie.

## De oorzaak van mucopolysaccharidose [1](#), [2](#), [3](#), [4](#), [5](#)

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-6 wordt veroorzaakt door mutaties in het ARSB-gen, dat codeert voor het enzym arylsulfatase-B (ASB).

## Het mechanisme van mucopolysaccharidose [1](#), [11](#)

De enzymdeficiëntie die optreedt bij MPS leidt tot een verstoring in de hydrolyse van dermatansulfaat, heparansulfaat, keratansulfaat, chondroitinesulfaat en/of hyaluronan (hyaluronzuur), geïsoleerd of in enigerlei combinatie. Hierdoor ontstaat stapeling van glycosaminoglycanen (GAG's) in lysosomen (bij MPS-6 zijn dat dermatansulfaat en chondroitinesulfaat). Door de stapeling van deze substraten zwellen de lysosomen op en nemen steeds meer ruimte in het cytoplasma in beslag. Dit leidt tot verdrukking 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, 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-6 leidt deficiëntie van het enzym arylsulfatase-B tot lysosomale stapeling van dermatansulfaat en, in veel mindere mate, chondroitinesulfaat (het primaire pathologische defect is accumulatie van dermatansulfaat).

## 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 ( $\alpha$ -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 ( $\alpha$ -N-acetyl- $\alpha$ -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 ( $\beta$ -galactosidase: keratansulfaat)
MPS-VI	Maroteaux-Lamy (arylsulfatase-B: dermatansulfaat en chondroitinesulfaat)
MPS-VII	Sly ( $\beta$ -glucuronidase: chondroitinesulfaat, dermatansulfaat en heparaansulfaat)
MPS-IX	Natowicz (hyaluronidase 1: hyaluronan)

## Symptomen van mucopolysaccharidose type 6 [1](#), [2](#), [7](#), [10](#)

### Klinische presentatie

Het klinisch beeld van de ernstige vorm van MPS-6 wordt gekenmerkt door een ziekte-aanvang op een leeftijd van 0-3 jaar. Vanaf 1-jarige leeftijd treedt een groeivertraging op, gevolgd door een stilstand in groei op een leeftijd van 3-4 jaar (de maximaal bereikte lichaamslengte op volwassen leeftijd is over het algemeen minder dan 1.20 m). Er ontwikkelt zich een snel progressieve skeletdysplasie (dysostosis multiplex en degeneratieve gewrichtsaandoeningen) die leidt tot een beperkte mobiliteit tegen het 10e levensjaar. Cross-sectioneel onderzoek heeft uitgewezen dat de snelheid van ziekteprogressie recht evenredig is aan de hoogte van de urinaire GAG-concentratie.

Naast de karakteristieke skeletdysplasie kunnen onder andere de volgende symptomen aanwezig zijn c.q. zich ontwikkelen: grove gelaatstrekken, hypertrofische gingiva, macroglossie, macrocefalie, hypertrichose, hernia inguinalis en/of umbilicalis, hepatomegalie, splenomegalie (minder frequent), stijve en gecontraheerde gewrichten, pectus carinatum (kippenborst), scoliose of kyfose (gibbus) en zogeheten 'klauwhanden'.



Fig 1 [Bron: <https://mpssociety.org/>]

Vernauwde luchtwegen en een verhoogde slijmsecretie veroorzaken bij kinderen met MPS-6 vaak

een luidruchtige ademhaling, slaap-apneu, dikke neusuitvloeiing en recidiverende sinusitis en/of otitis media. Ook gemengd gehoorverlies komt veel voor, evenals visusstoornissen als gevolg van corneatroebeling of schade aan de nervus opticus (dat laatste ten gevolge van een verhoogde intracraniële druk).

Bij patiënten boven de 10 jaar kunnen zich ernstige symptomen ontwikkelen zoals onder andere pulmonale obstructie, mitralis-, tricuspidalis- en aortaregurgitatie als gevolg van valvulopathie en ruggenmergcompressie als gevolg van cervicale stenose. In een enkel geval treedt hydrocefalie op. Patiënten met de ernstige vorm van MPS-6 overlijden veelal voor hun 20e jaar, in de meeste gevallen als gevolg van hartfalen.

## **Langzamer progressieve vormen van MPS-6**

Bij minder snel progressieve varianten van MPS-6 presenteren de eerste symptomen zich later. Aanvankelijk zijn deze vaak aspecifiek en worden vaak pas duidelijk op adolescentie leeftijd of nog later. Ook bij de langzamer progressieve vormen van de ziekte kunnen zich ernstige symptomen ontwikkelen, zij het over het algemeen in minder orgaansystemen tegelijk dan bij de snel progressieve vorm het geval is.

Patiënten met een langzaam progressieve vorm van MPS-6 bereiken vaak een lichaamslengte boven de 1.40 m; zij overlijden veelal voor hun 50e jaar.

## **Symptomen op een rij**

### **Musculoskeletaal**

- [grove gelaatstreken \(licht\)](#)
- [faciale dysmorphie](#)
- [macroglossie](#)
- [macrocefalie](#)
- [groeiachterstand \(dwerggroei\)](#)
- [dysostose \(dysostosis multiplex\)](#)
- [botdeformatie](#)
- [artropathie](#)
- [gewrichtscontracturen](#)
- [genu valgum](#)
- [kyfose \(gibbus\)](#)
- [scoliose](#)
- [pectus carinatum](#)

### **Neurologisch**

- [ruggenmergcompressie](#)
- [communicerende hydrocefalie](#)

### **Cardiovasculair**

- [regurgitatie \(mitralis-, tricuspidalis- en aortaregurgitatie\)](#)
- [valvulopathie \(verdikte hartkleppen\)](#)
- [infantiele cardiomyopathie](#)

## Gastro-intestinaal

- [hepatomegalie](#)
- [splenomegalie](#)
- [hernia inguinalis/umbilicalis](#)

## Respiratoir

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

## Oculair

- [visusbeperking](#)
- [corneatroebeling](#)
- [glaucoom](#)
- [opticusatrofie](#)

## KNO

- [recidiverende otitis media](#)
- [gehoorverlies \(gemengd\) / doofheid](#)

## Dermaal

- [hypertrichose](#)
- [gingivahypertrofie](#)

## Diagnostiek van mucopolysaccharidose type 6 [6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#)

Net als alle andere vormen van MPS, is MPS-6 een progressieve multisysteemziekte waarbij de functionaliteit van diverse organen en lichaamsweefsels in de loop van het ziekteproces afneemt. Een tijdige diagnose en behandeling kan van grote betekenis zijn voor het beloop van de ziekte. Bij patiënten met een langzaam progressieve vorm van MPS-6 kan de diagnose gemakkelijk gemist worden. Bij deze patiënten ontstaan de verschijnselen vaak pas op adolescentie of volwassen leeftijd, en vaak ontbreken voor MPS-6 karakteristieke symptomen zoals dysostosis multiplex.

### Klinische diagnose

De volgende verschijnselen zouden, als deze zich in enigerlei combinatie voordoen, kunnen wijzen op de aanwezigheid van MPS-6:

#### Musculoskeletaal

- grove gelaatstrekken (licht)
- faciale dysmorfie
- macroglossie
- macrocefalie
- groeiachterstand (dwerggroei)
- dysostose (dysostosis multiplex)
- botdeformatie

- artropathie
- gewrichtscontracturen
- genu valgum
- kyfose (gibbus)
- scoliose
- pectus carinatum

## **Neurologisch**

- ruggenmergcompressie
- communicerende hydrocefalie

## **Cardiovasculair**

- regurgitatie (mitralis-, tricuspidalis- en aortaregurgitatie)
- valvulopathie (verdikte hartkleppen)
- infantiele cardiomyopathie

## **Gastro-intestinaal**

- hepatomegalie
- splenomegalie
- hernia inguinālis/umbilicalis

## **Respiratoir**

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

## **Oculair**

- visusbeperking
- corneatroebeling
- glaucoom
- opticusatrofie

## **KNO**

- recidiverende otitis media
- gehoorverlies (gemengd) / doofheid

## **Dermaal**

- hypertrichose
- gingivahypertrofie

## **Klinisch-chemische diagnose**

### **Biomarkers**

Bij alle vormen van MPS is er een verhoogde excretie van glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine, hoewel bij patiënten met een langzaam progressieve vorm van MPS-6 normale GAG-waarden

aanwezig kunnen zijn. Bij MPS-6 heeft de hoogte van de GAG-waarden een zekere voorspellende waarde ten aanzien van de ernst en progressiviteit van de ziekte.

### **Enzymdiagnostiek**

De diagnose kan worden bevestigd door middel van bepaling van arylsulfatase-B-activiteit in leukocyten. Ter uitsluiting van MSD ([multiple sulfatase deficiëntie](#)) dient daarnaast de activiteit van een andere sulfatase te worden bepaald.

NB: In tegenstelling tot wat bij alle andere vormen van MPS het geval is, zijn bij het recent geïdentificeerde 'MPS-Plus syndroom' geen enzymdeficiënties aanwezig.

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 in het VPS33A-gen gevonden, waarvan is vastgesteld dat het onder andere een rol speelt in het reguleren van het GAG-metabolisme en de zuurgraad in het lysosoom.

### **DNA-analyse**

Informatie over de mutaties in het ARSB-gen die bij een individu MPS-6 veroorzaken is onder andere van belang voor prognostisch familieonderzoek. Mede om die reden zal, als mucopolysaccharidose 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 ARSB-gen bekend zijn.

## **Behandeling van mucopolysaccharidose type 6**

### **Enzymvervangende therapie (ERT)**

Door middel van enzymvervangende therapie wordt het enzymtekort gecompenseerd met intraveneus toegediend, kunstmatig vervaardigd recombinant enzym (ERT).

MPS-6 kan behandeld worden met enzymvervangende therapie (ERT). Naast deze behandelbaarheid 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.

Gezien de risico's die verbonden zijn aan stamceltransplantatie, wordt deze behandelmethode alleen



toegepast bij patiënten die niet voor ERT in aanmerking komen.

Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten

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://www.amc.nl/web/specialismen/bijzondere-zorg-expertisecentra/bijzondere-zorg/lysosomale-stapelingsziekte-expertisecentrum.htm>
- <https://www.erasmusmc.nl/nl-nl/patientenzorg/specialismen/klinische-genetica>

## 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/pubmed/22013531>
2. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 Apr 12;5:5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873242>
3. Kondo H, et al. Mutation in VPS33A affects metabolism of glycosaminoglycans: a new type of mucopolysaccharidosis with severe systemic symptoms. *Hum Mol Genet.* 2017 Jan 1;26(1):173-183. doi: 10.1093/hmg/ddw377. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28013294>
4. Pavlova EV, et al. The lysosomal disease caused by mutant VPS33A. *Human Molecular Genetics*, Volume 28, Issue 15, 1 August 2019, Pages 2514–2530, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz077>
5. Neufeld EF, Muenzer J. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editor. New York: McGraw-Hill; 2001. The Mucopolysaccharidoses; pp. 3421–3452.
6. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet.* 2015 Oct 30;8:245-55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4634832>
7. Borlot F, Arantes PR, Quaió CR, Franco JF, Lourenço CM, Bertola DR, Kim CA. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. *Brain Dev.* 2014 Aug;36(7):585-92. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972383>
8. Golda A, Jurecka A, Opoka-Winiarska V, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type VI: a cardiologist's guide to diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013 Jul 15;167(1):1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704873>
9. Harmatz PR, Shediak R. Mucopolysaccharidosis VI: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Frontiers in Bioscience, Landmark*, 22, 385-406, January 1, 2016. <https://www.bioscience.org/2017/v22/af/4490/2.htm>
10. 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/>

11. 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>
12. 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>