

## **136. A. Morquio A & B**

### **Synoniemen voor Morquio A:**

Mucopolysaccharidose type 4A

MPS 4A

Syndroom van Morquio A

Ziekte van Morquio A

Meest gebruikte naam:

MPS 4A (syndroom van Morquio A)

### **Synoniemen voor Morquio B :**

Mucopolysaccharidose type 4B

MPS 4B

Syndroom van Morquio B

Ziekte van Morquio B

Meest gebruikte naam:

MPS 4B (syndroom van Morquio B)

### **Inleiding**

MPS 4 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 4*

De arts Morquio beschreef in 1929 vier kinderen met wat nu de klassieke vorm van het syndroom van Morquio heet, ofwel MPS 4A. Later werd een tweede type gevonden, met dezelfde ziekteverschijnselen, maar met een ander enzymdefect. In eerste instantie dacht men dat dit type, MPS 4B, een mildere vorm was. Inmiddels is duidelijk dat bij beide typen zowel milde als ernstige ziekteverschijnselen voorkomen.

### *Zeldzaamheid*

Beide vormen van MPS 4 zijn zeldzaam. De schatting is dat het syndroom van Morquio komt voor in 1 op de 280.000 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 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 dertig 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 4 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 (GAG's). Normaal gesproken worden GAG's continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAG's afgebroken. Bij MPS 4 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 4 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*

De twee typen MPS 4 worden veroorzaakt door het ontbreken van verschillende enzymen. Bij type A ontbreekt galactose-6-sulfatase en bij type B werkt het enzym  $\beta$ -galactosidase niet goed. Beide enzymen zijn betrokken bij het afbreken van kerataan sulfaat, een GAG. Van die stof hebben patiënten vooral in hun jeugd verhoogde concentraties in hun urine.

### *Andere mucopolysaccharidosen*

Naast MPS 4A en 4B (Morquio) 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). Op een rijtje:

MPS 1 (Hurler/Scheie)

MPS 2 (Hunter)

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

MPS 4B (Morquio B)

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 typen MPS 4, maar de ziekteverschijnselen zijn niet verschillend. Wel zijn er verschillen in hoe de ziekte verloopt, ook tussen patiënten met hetzelfde type. Patiënten met het syndroom van Morquio hebben allemaal een normale intelligentie, maar kunnen ernstige lichamelijke problemen hebben. Kenmerkend zijn de afwijkingen aan het skelet. (De

hieronder genoemde afwijkingen kunnen bij sommige patiënten soms in heel milde vorm voorkomen.)

Bij de geboorte ogen patiënten volkomen normaal, maar vanaf dat ze ongeveer één jaar oud zijn, kunnen de eerste symptomen van de ziekte duidelijk worden. De diagnose wordt niet vroeg gesteld: soms pas tegen het vijftiende levensjaar (in de milde vormen). De vroege symptomen zijn een groeiachterstand en vergroeiingen aan het skelet. De patiënt krijgt vaak last van X-benen en een afwijkende ribbenkast. Het bovenlichaam is kort, net als de nek. Het lopen wordt waggelend en de kinderen vallen snel.

Bij het ouder worden, krijgt de patiënt steeds duidelijkere lichamelijke afwijkingen. De ribbenkast steekt vaak naar voren uit. Patiënten hebben brede voeten en enkels en heel duidelijke X-benen. Hun gewrichten zijn over-flexibel, waardoor staan en lopen moeilijker kan worden. Meestal blijft de patiënt klein: de groei stopt vaak op ongeveer een meter, rond het achtste levensjaar.

Ook andere delen van het lichaam kunnen aangedaan zijn. Patiënten hebben vaak ongewone gelaatstrekken en kunnen last hebben van hoornvliesvertroebeling en gehoorverlies. Tandem zijn vaak klein en hebben weinig glazuur, waardoor de patiënt vaak last heeft van gaatjes. Ook kan de lever vergroot zijn.

De levensverwachting van patiënten met het syndroom van Morquio is vrij hoog. Met de milde vorm zijn patiënten ouder dan 60 jaar geworden. Wel zijn Morquiopatiënten erg gevoelig door hun vergroeiingen.

Verder kan een algehele narcose problemen geven, omdat het intuberen (buisje aanbrengen in de luchtpijp) moeilijk kan zijn en ook heel voorzichtig moet gebeuren i.v.m. mogelijke instabiliteit van de nek.

### **Diagnose**

Het vermoeden dat iemand het syndroom van Morquio heeft, kan bevestigd worden kan door onderzoek naar de urine. Bij jonge Morquiopatiënten zit veel keratansulfaat in de urine, maar bij het ouder worden vermindert dat. Om zekerheid over de diagnose te krijgen, wordt een stukje huid afgenomen, waarin de afwezigheid van het enzym galactose-6-sulfatase of het enzym bèta-galactosidase wordt aangetoond.

Omdat het syndroom van Morquio een erfelijke aandoening is, kunnen ook broers en zussen aangedaan zijn. Zij worden meestal getest als de diagnose bij één lid van het gezin is gesteld. Prenataal onderzoek is mogelijk om de ziekte bij eventuele volgende kinderen te detecteren.

### **Behandeling**

MPS 4A en 4B zijn niet te genezen. Wel worden er verschillende ingrepen gedaan om de lichamelijke ongemakken te verhelpen of te verlichten. Omdat de vergroeiingen aan de wervelkolom levensbedreigend kunnen zijn, wordt daar vaak aan geopereerd. Ook kunnen de X-benen soms wat gecorrigeerd worden.

De doofheid die bij veel Morquiopatiënten optreedt, kan worden verholpen met een gehoorapparaat.

Een beenmergtransplantatie is niet effectief gebleken tegen botproblemen.

Er is een nieuwe behandelingsmogelijkheid: enzymvervangings therapie (in het Engels: Enzyme Replacement Therapy, ERT) voor Morquio A. Daarbij krijgt de patiënt het ontbrekende enzym toegediend als medicijn. De patiënt krijgt het medicijn wekelijks toegediend via een infuus in het ziekenhuis. De naam van het geneesmiddel is elosulfase alfa (merknaam: Vimizim )

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

## **136 B. MPS 6 Syndroom van Maroteaux-Lamy**

### **Synoniemen:**

Mucopolysaccharidose type 6

MPS 6

Ziekte van Maroteaux-Lamy

Meest gebruikte naam:

Syndroom van Maroteaux-Lamy

### **Inleiding**

MPS 6 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.

De artsen Maroteaux en Lamy ontdekten in 1963 patiënten met de uiterlijke kenmerken van het syndroom van Hurler, maar met een normale intelligentie. Deze patiënten bleken, anders dan Hurlerpatiënten, voornamelijk dermataan sulfaat in hun urine te hebben. Al snel bleek dat er ook een ander enzymdefect was dat de ziekte veroorzaakte. De ziekte kreeg de naam van de ontdekkers: syndroom van Maroteaux-Lamy, ook wel MPS 6.

### *Zeldzaamheid*

MPS 6 is zeldzaam. De schatting is dat het syndroom van Maroteaux-Lamy voorkomt in 1 op de 600.000 levendgeboren kinderen. In België is slechts een klein aantal patiënten bekend.

### **Achtergrond**

#### *Lysosomale stapelingsziekten*

Lysosomen zijn onderdelen in de cellen van een mens. Het zijn in feite de recyclefabriekjes van de cel, waar moleculen worden afgebroken. Dit zijn oude, kapotte celonderdelen, of bijvoorbeeld delen van virussen of bacteriën die door het lichaam zijn vernietigd. In deze lysosomen worden grote moleculen in kleinere stukken geknipt, waarna ze vervolgens door 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 tientallen enzymen actief, die elk een specifieke stap in het verknippen

van een stof 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 6 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 (GAG's). Normaal gesproken worden GAG's continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAG's afgebroken. Bij MPS 6 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 6 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*

MPS 6 wordt veroorzaakt door het ontbreken van het enzym N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. Dat enzym is betrokken bij het afbreken van dermataan sulfaat, een GAG. Van die stof hebben patiënten een verhoogde concentratie in hun urine.

#### *Andere mucopolysaccharidosen*

Naast MPS 6 (Maroteaux-Lamy) 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 2 (Hunter)

MPS 3 (Sanfilippo)

MPS 4 (Morquio)

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**

Patiënten met MPS 6 hebben vrijwel altijd een normale intelligentie. Wel hebben zij lichamelijke problemen als gevolg van de stapeling van mucopolysacchariden.

Hun gelaatstrekken kunnen wat grof zijn (niet altijd) en ze hebben ernstige vergroeiingen aan het skelet. Overmatige beharing komt voor, net al vertroebeling van het hoornvlies.

Meestal stopt de groei als de kinderen tussen de zes en acht jaar oud zijn. De maximale lengte die ze krijgen ligt tussen de 100 en 140 centimeter. Het typische postuur van iemand met het syndroom van Maroteaux-Lamy is kort, dwergachtig, met een holle rug en

voorstekende buik.

Een vergrote lever wordt bij alle patiënten gevonden en een vergrote milt bij de helft van de patiënten. Vrijwel alle patiënten hebben afwijkingen aan het hart.

### **Diagnose**

Het vermoeden dat iemand MPS 6 heeft, kan bevestigd worden kan door onderzoek naar de urine. Dan wordt er gekeken of er veel glycosaminoglycanen in de urine zitten. Om zekerheid over de diagnose te krijgen, wordt een stukje huid afgenomen, waarin de afwezigheid van het enzym N-acetylgalactosamine-4-sulfatase wordt aangetoond.

### **Behandeling**

MPS 6 is niet te genezen. Wel worden er verschillende ingrepen gedaan om de lichamelijke ongemakken te verhelpen of te verlichten.

#### Enzymvervangings therapie

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 in het ziekenhuis. De naam van het geneesmiddel is Galsulfase (merknaam: Naglazyme<sup>®</sup>, fabrikant: BioMarin). Deze therapie wordt alleen in het Erasmus MC in Rotterdam gegeven, omdat dat het enige academische ziekenhuis is die een vergunning heeft gekregen. Uit onderzoek van dit middel op patiënten is gebleken dat dit middel werkt tegen de ernstige lichamelijke symptomen bij het syndroom van Maroteaux-Lamy. Patiënten kunnen verder lopen en meer traplopen. Ook voelen ze zich over het algemeen sterker en minder snel moe.

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).

## **136 C. MPS 7 Syndroom van Sly**

### **Synoniemen:**

Mucopolysacharidose type 7  
MPS 7  
Ziekte van Sly

Meest gebruikte naam:  
Syndroom van Sly

### **Inleiding**

MPS 7 is een zeer 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.

#### *De eerste ontdekking van MPS 7*

In 1973 werd voor het eerst een patiënt beschreven met MPS 7. De patiënt had symptomen die deden denken aan MPS 1 of 2, maar Sly en zijn collega's toonden aan dat er een ander enzym ontbrak. De ziekte heeft sindsdien de naam 'syndroom van Sly' gekregen.

#### *Zeldzaamheid*

MPS 7 is zeer zeldzaam: er zijn op de hele wereld slechts enkele tientallen patiënten beschreven. De ziekte komt voor bij ongeveer 1 op de 400.000 levend geboren 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.

#### *Te veel mucopolysacchariden*

Het molecuul dat niet kan worden verwerkt bij MPS 7 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 (GAG's). Normaal gesproken worden GAG's continu nieuw aangemaakt door het lichaam en worden de oude GAG's afgebroken. Bij MPS 7 gaat er bij dat afbreken iets mis.

MPS 7 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*

MPS 7 wordt veroorzaakt door het ontbreken van het enzym bèta-glucuronidase. Dat enzym is betrokken bij het afbreken van dermatan sulfaat en heparan sulfaat, twee GAG's. Van die stoffen hebben patiënten meestal een licht verhoogde concentratie in hun urine.

#### *Andere mucopolysaccharidosen*

Naast MPS 7 (Sly) 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 6). Sommige zijn nog onder te verdelen in verschillende vormen. Op een rijtje:

MPS 1 (Hurler/Scheie)

MPS 2 (Hunter)

MPS 3 (Sanfilippo)

MPS 4 (Morquio)

MPS 6 (Maroteaux-Lamy)

(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 slechts weinig patiënten bekend met het syndroom van Sly en binnen die patiëntengroep zijn er nog grote verschillen in de ernst van de ziekte. Het is dan ook onmogelijk om duidelijke uitspraken te doen over het beloop van de ziekte.

Er zijn hele zware vormen bekend, waarbij de kinderen al voor de geboorte of vlak daarna overlijden omdat ze grote problemen hebben met verschillende organen en hun hart. Ook zijn er mildere vormen bekend die vaak later aan het licht komen en waarbij de kinderen een (vrijwel) normale intelligentie hebben. Alles daar tussenin is ook mogelijk. De lichamelijke kenmerken zijn typisch voor meerdere MPS-ziekten: een vergrote lever, troebel hoornvlies, groeiachterstand en vergroeiingen en grove gelaatstrekken.

### **Diagnose**

Het vermoeden dat iemand MPS 7 heeft, kan bevestigd worden kan door onderzoek naar de urine. Dan wordt er gekeken of er veel glycosaminoglycanen (GAG's) in de urine zitten. Overigens is de hoeveelheid GAG's in de urine niet bij alle patiënten abnormaal. Om zekerheid over de diagnose te krijgen, wordt een stukje huid afgenomen, waarin de afwezigheid van het enzym bèta-glucuronidase wordt aangetoond.

### **Behandeling**

MPS 7 is niet te genezen. Wel worden er verschillende ingrepen gedaan om de lichamelijke ongemakken te verhelpen of te verlichten.

Er is 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 in het ziekenhuis. De naam van het geneesmiddel is vestronidase alfa (merknaam: Mepsevii )

### **Erfelijkheid**

Zie [Erfelijkheid van stofwisselingsziekten](#).