



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами)

С.В. Моисеев<sup>1,2</sup>, П.И. Новиков<sup>1</sup>, А.Д. Мешков<sup>1</sup>, В.В. Фомин<sup>1</sup><sup>1</sup>Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, <sup>2</sup>МГУ им. М.В. Ломоносова

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI) — это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое развивается вследствие мутаций гена *ARSB*, приводящих к снижению активности лизосомального фермента арилсульфатазы В. Дефицит фермента вызывает нарушение деградации гликозаминогликанов (дерматансульфата) и их накопление в различных органах и тканях. Симптомы МПС VI (задержка роста, дисплазия костей, дисморфизм лица, ограничение подвижности в суставах, увеличение печени и селезенки, пороки клапанов сердца, обструктивная и рестриктивная дыхательная недостаточность, помутнение роговицы и др.) нередко появляются в раннем детском возрасте и быстро нарастают, однако возможно и медленное прогрессирование заболевания. В последнем случае диагноз обычно устанавливают только в зрелом возрасте. Первый этап диагностики — количественный и качественный анализ гликозаминогликанов в моче. Для подтверждения диагноза определяют активность арилсульфатазы В в лейкоцитах или культивированных фибробластах, а также проводят молекулярно-генетический анализ. Эффективный и безопасный метод лечения МПС VI — заместительная терапия рекомбинантной формой арилсульфатазы В (галсульфаза), которая улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и функцию легких. Ферментозаместительная терапия не влияет на необратимые изменения органов и тканей, поэтому ее желательно начинать сразу после установления диагноза.

**Ключевые слова.** *Мукополисахаридоз VI типа, ферментозаместительная терапия, галсульфаза.*

**Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 85-90.**

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI), или синдром Марото-Лами, — это редкая аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, описанная в 1963 году Пьером Марото и Морисом Лами [1]. Причиной МПС VI являются патогенные мутации гена *ARSB*, кодирующего арилсульфатазу В (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазу) и расположенного на 5-й хромосоме (*5q13-5q14*) [2]. Снижение или отсутствие активности этого фермента вызывает нарушение деградации гликозаминогликанов (ГАГ; дерматансульфата) в лизосомах и накопление их и сульфатированных олигосахаридов в клетках, приводящее к поражению различных органов и тканей.

Точных данных о распространенности МПС VI в популяции нет, так как скрининг патогенных мутаций у новорожденных не проводится. В опубликованных исследованиях распространенность МПС VI варьировалась в очень широких пределах — от 1 на 43261 новорожденного у турецких иммигрантов, живущих в Германии, до 1 на 1505160 новорожденных в Швеции [3,4], а доля среди других МПС — от 2-4% в скандинавских странах до 16% в Португалии и 18,5% в Бразилии [5]. Пациенты с быстро прогрессирующим МПС VI обычно умирают в возрасте 20-30 лет, однако возможно и относительно легкое течение заболевания с более благоприятным прогнозом для жизни, когда пациенты доживают до зрелого возраста. В последнем случае заподозрить МПС VI значительно сложнее в связи с отсутствием характерных изменений внешности и менее тяжелым поражением скелета. Важность своевременной диагностики МПС VI определяется тем, что сегодня стала возможной заместительная терапия рекомбинантным ферментом галсульфазой (Наглазим, BioMarin), которая позволяет задержать прогрессирование заболевания.

### Клиническая картина

Возраст, в котором появляются первые симптомы МПС VI, и скорость его прогрессирования переменные, что, возможно, отражает степень остаточной активности фермента [6], хотя роль этого фактора не была подтверждена некоторыми авторами [7]. Важное прогностическое значение имеет экскреция ГАГ с мочой. По данным обследования 121 нелеченного пациента с МПС VI [8], экскреция ГАГ с мочой  $>200$  мкг/мг креатинина ассоциировалась с более тяжелым течением заболевания. У пациентов в возрасте старше 20 лет экскреция ГАГ с мочой редко превышала 100 мкг/мг креатинина, поэтому более низкие ее значения, вероятно, позволяют предсказать более длительную выживаемость и медленное прогрессирование заболевания.

У пациентов с быстро прогрессирующим МПС VI первые симптомы обычно появляются в возрасте 2-3 лет. У ребенка отмечаются специфические внешние признаки (Гурлер-подобный фенотип), резкая задержка роста, быстро развиваются тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата и клапанов сердца, компрессия спинного мозга, дыхательная недостаточность. При медленно прогрессирующем МПС VI симптомы появляются в подростковом или старшем возрасте и нарастают более постепенно, хотя в конечном итоге также развиваются серьезные осложнения. Выделение двух форм МПС VI весьма условно, так как у некоторых подростков и взрослых с "медленно" прогресси-

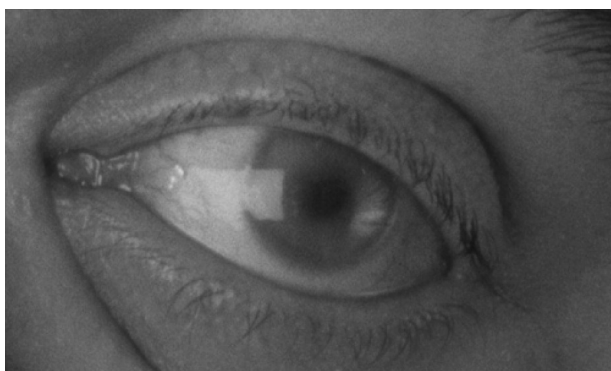
рующим заболеванием наблюдается тяжелое поражение отдельных органов, которое может быстро нарастать и потребовать оперативного вмешательства (например, декомпрессия спинного мозга, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца) [5].

*Внешний вид.* При осмотре пациентов с МПС VI обращают на себя внимание низкий рост, который у подростков и взрослых с тяжелым течением заболевания не превышает 95-100 см, однако при медленном его развитии может достигать 140-150 см [9]. В самом крупном исследовании, проводившегося методом поперечного среза, среди 121 пациента с МПС VI из 15 стран преобладали дети в возрасте от 4 до 12 лет (57,9%). Тем не менее, доля пациентов в возрасте 19-24 лет составляла 12,4%, а в возрасте 25-56 лет – 11,6% [8]. Средний рост в последних двух группах равнялся  $142,7 \pm 20,1$  и  $157,0 \pm 8,5$  см, соответственно. Внешние признаки МПС VI включают в себя также непропорциональное строение скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубые черты лица, толстые губы, гипертрофию десен, макроцефалию, увеличение языка, западающее переносье, увеличение расстояния между глазами (гипертелоризм) и гирсутизм (рис. 1). Часто отмечаются пупочные и паховые грыжи, а также растяжение живота вследствие увеличения печени и селезенки.

*Аномалии скелета.* При МПС VI развивается тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата (множественный дизостоз): тугоподвижность и контрактуры



Рис. 1. Слева - 14-летний мальчик с быстро прогрессирующим МПС VI. Справа - 11-летняя девочка с медленно прогрессирующей формой заболевания [17]



**Рис. 2.** Помутнение роговицы у 30-летнего мужчины с МПС VI [5]

суставов, деформация кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз), воронкообразная грудная клетка. Наблюдаются недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости. При рентгенографии определяются утолщение всех костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суставов. Эти изменения приводят к значительному ограничению подвижности и инвалидизации больных. При тяжелом поражении опорнодвигательного аппарата они могут передвигаться только в инвалидной коляске.

**Поражение ЛОР-органов.** У пациентов с МПС VI часто наблюдаются обструкция глотки и верхних дыхательных путей, связанная с увеличением языка и миндалин, сужением трахеи, утолщением надгортанника и голосовых связок [10]. Обструкция дыхательных путей сопровождается затрудненным дыханием и громким храпом с эпизодами апноэ во время сна. Увеличение продукции слизи приводит к развитию ринореи, инфекций синусов и рецидивирующего среднего отита, вызывающего прогрессирующую тугоухость, которая обусловлена как кондуктивными, так и нейросенсорными механизмами.

**Поражение легких.** При МПС VI развивается обструктивное и рестриктивное поражение системы дыхания. Причинами бронхиальной обструкции являются сужение дыхательных путей, связанное с отложением ГАГ в слизистой оболочке, и трахеобронхомалиция (слабость стенок трахеи и бронхов), которая может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей. Рестриктивная дыхательная недостаточность связана с небольшими размерами и малоподвижностью грудной клетки, растяжением живота в сочетании с кифозом, сколиозом и значительным поясничным лордозом, а также рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей [11].

**Поражение сердца.** У пациентов с МПС VI часто наблюдается прогрессирующее поражение клапанов сердца (недостаточность и реже стеноз), которое является одной из основных причин смертности [12,13]. По данным обследования 28 больных МПС VI, частота

поражения митрального клапана составила 96%, трикуспидального – 71% и аортального – 43% [14]. В связи с этим всем больным следует регулярно проводить эхокардиографию. Могут наблюдаться также нарушения ритма и проводимости, однако тяжелое поражение миокарда нехарактерно для этого заболевания.

**Поражение органа зрения.** У большинства больных МПС VI (до 95%) развивается помутнение роговицы (рис. 2), а примерно у половины – глаукома [15]. Резкое утолщение роговицы иногда не позволяет измерить внутриглазное давление и осмотреть сетчатку. Причинами повышения внутриглазного давления могут быть сужение угла передней камеры иридоцилиарными кистами (закрытоугольная глаукома) или отложение ГАГ в трабекулярных клетках и блокада реабсорбции внутриглазной жидкости (открытоугольная глаукома). Часто отмечаются изменения зрительного нерва (легкий или умеренный отек диска – у 50%, атрофия – у 15%), которые могут быть следствием накопления ГАГ в ганглионарных клетках, сдавления нерва утолщенной твердой мозговой оболочкой или повышенного внутриглазного давления. Ретинопатия встречается редко, хотя случаи ее также описаны. Указанные изменения могут привести к ухудшению или полной потере зрения.

**Поражение центральной и периферической нервной системы.** В отличие от МПС I и тяжелого МПС II (синдрома Хантера) [16], у большинства пациентов с МПС VI сохраняется нормальный интеллект, так как дерматансульфат не откладывается в клетках головного мозга. Следует учитывать, что тугоухость в сочетании с ухудшением зрения могут создавать видимость нарушения интеллекта, которое на самом деле отсутствует. МПС VI может привести к развитию синдрома запястного канала, проявляющегося стойкой болью и онемением пальцев кисти в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья. Возможно также сдавление спинного мозга вследствие сужения спинно-мозгового канала и нестабильности атлантоаксиального канала. Компрессионная миелопатия может осложниться слабостью в нижних конечностях и спастической параплегией или квадриплегией [9].

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Заподозрить диагноз МПС VI у ребенка или подростка обычно позволяют характерные изменения внешнего вида и карликовый рост, хотя, как указано выше, при медленном прогрессировании заболевания типичные изменения внешности могут отсутствовать, а задержка роста не столь значительная. В последнем случае важное диагностическое значение имеет поражение опорнодвигательного аппарата, развивающееся в молодом возрасте и сочетающееся с описанными выше симптомами, в частности недостаточностью клапанов сердца, апноэ во время сна и т.п.

Первый этап диагностики МПС – определение экскреции ГАГ с мочой [9]. Рекомендуется проводить как качественный, так и количественный анализ ГАГ в

моче [17]. Определение типа ГАГ в моче (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат и кератансульфат) с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза имеет определенное значение для дифференциальной диагностики МПС (для МПС VI характерно увеличение экскреции дерматансульфата), в то время как величина экскреции ГАГ при МПС VI позволяет предсказать течение заболевания и используется для оценки ответа на лечение. Необходимо подчеркнуть, что качественный и количественный анализ ГАГ в моче не дает возможность установить окончательный диагноз, в частности дерматансульфат может определяться в моче и у пациентов с другими типами МПС, а экскреция ГАГ с мочой у некоторых пациентов может быть нормальной [18]. Соответственно, следует осторожно интерпретировать результаты этих тестов и продолжать обследование, если диагноз МПС представляется вероятным на основании клинических данных.

Следующий этап диагностики — определение активности арилсульфатазы В в высушенных пятнах крови, лейкоцитах или фибробластах. Высушенные пятна крови могут храниться в течение достаточно длительного времени, поэтому их анализ проводят в тех случаях, когда образец необходимо отправить в лабораторию, находящуюся в другом городе или стране. Однако этот метод считают скрининговым, а более надежным является исследование лейкоцитов, выделенных из цельной крови, или культивированных фибробластов. Снижение активности фермента менее 10% от нормы в этих клетках подтверждает диагноз МПС VI [9]. В той же пробе целесообразно определить активность другого лизосомального фермента (например, идуонат-2-сульфатазы), чтобы исключить множественную сульфатазную недостаточность.

Молекулярно-генетический анализ обычно проводят в сомнительных случаях, а также для выявления носителей и пренатальной диагностики [5]. В настоящее время описано более 160 мутаций гена *ARSB*, в том числе миссенс и нонсенс мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга [19]. В России чаще всего встречалась мутация *p.R152W* [20]. Хотя тип мутации имеет определенное значение для прогнозирования возможного течения заболевания, тем не менее, четкая корреляция между генотипом и фенотипом МПС VI отсутствует [5].

### Ферментозаместительная терапия

Для патогенетической терапии МПС VI применяют рекомбинантную форму арилсульфатазы В, которую получают с помощью клеток яичников китайских хомяков. Галсульфаза (Наглазим) была зарегистрирована в США и Евросоюзе в 2005–2006 гг., в России — в 2009 году. Препарат вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг один раз в неделю. Эффективность и безопасность галсульфазы были установлены в нескольких исследованиях, в том числе рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 24-недельном исследовании 3 фазы, в которое были включены 39 больных

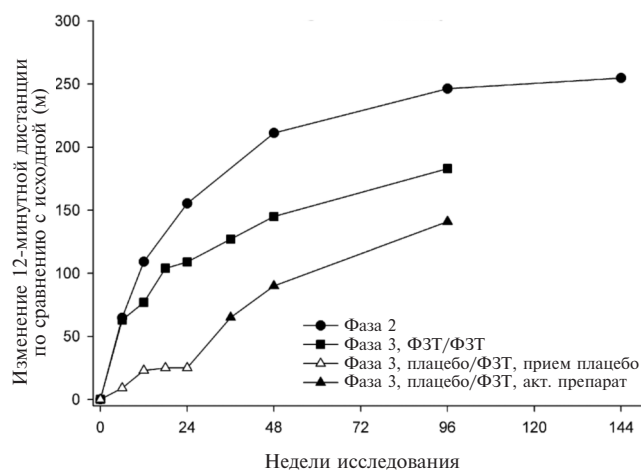
МПС VI [21]. Критериями эффективности были толерантность к физической нагрузке и экскреция ГАГ с мочой. Лечение галсульфазой в течение 24 недель по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению пройденной за 12 минут дистанции ( $p=0,025$ ) и скорости подъема по лестнице ( $p=0,053$ ) и достоверному снижению экскреции ГАГ с мочой ( $p<0,001$ ).

Р. Harmatz и соавт. опубликовали результаты длительной терапии галсульфазой (97–260 недель) у 56 пациентов (средний возраст 12 лет; от 5 до 29 лет) с МПС VI, которые принимали участие в трех клинических исследованиях [22]. Исходная экскреция ГАГ с мочой была сопоставимой во всех исследованиях и достоверно снизилась после начала лечения галсульфазой, а достигнутый эффект сохранялся в отдаленном периоде. Через 96–240 недель средняя степень снижения экскреции ГАГ составляла от 71% до 79%. У подавляющего большинства пациентов (84–89%) наблюдалось стойкое увеличение толерантности к физической нагрузке, которую оценивали на основании пройденной за 6 или 12 минут дистанции и скорости подъема по лестнице. Например, у пациентов, принимавших участие в исследовании 2 фазы, пройденная за 12 минут дистанция через 96 недель увеличилась в среднем на  $246\pm 163$  м, а через 144 недель — на  $255\pm 191$  м ( $p=0,004$ ) (рис. 3). В исследовании 3 фазы через 96 недель этот показатель увеличился на  $183\pm 26$  м ( $p<0,001$ ), а у пациентов, которые первоначально получали плацебо, а затем были переведены на галсульфазу, — на  $117\pm 25$  м. Переносимость ферментозаместительной терапии была хорошей. Доля завершенных инфузий галсульфаза составила 98%. Лечение было прекращено только у 3 пациентов (один из группы плацебо). Нежелательные явления отмечались у всех пациентов, однако они чаще всего были легкими или умеренно выраженными и не связанными с исследуемым препаратом. При введении галсульфаза, как и любых белков, могут наблюдаться инфузионные реакции, для купирования которых целесообразно замедлить или прекратить инфузию. За 30–60 минут до инфузии рекомендуется премедикация антигистаминными средствами  $\pm$  антипиретическими препаратами.

Те же авторы недавно проанализировали динамику функции легких у больных, принимавших участие в трех клинических исследованиях [23]. Объем форсированного выдоха за 1 с ( $ОФВ_1$ ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) существенно не изменились в течение первых 24 недель лечения, однако после 96 недель они увеличились на 11% и 17% по сравнению с исходными, соответственно. Увеличение минутной вентиляции легких было отмечено уже в первые 24 недель ферментозаместительной терапии (на 15%).

Р. Giugliani и соавт. проанализировали результаты 10-летнего наблюдения 117 пациентов с МПС VI, которые были первоначально обследованы в 2001–2002 гг. [24]. У 55 больных оценивали эффективность ферментозаместительной терапии галсульфазой, длительность





**Рис. 3. Средние изменения пройденной за 12 минут дистанции (м) у пациентов, принимавших участие в исследованиях 2 и 3 фазы**

которой составила в среднем  $6,8 \pm 2,2$  года. Через 10 лет экскреция ГАГ с мочой снизилась в среднем на 87,9% и была ниже 100 мкг/мг креатинина у всех больных, в том числе у 33 пациентов, у которых исходно она превышала 200 мкг/мг креатинина. Средний рост увеличился со  $117,2 \pm 25,1$  до  $129,9 \pm 1,4$  см, в том числе на  $20,4 \pm 12,4$  и  $16,8 \pm 6,3$  см у пациентов, которые начали лечение в возрасте 4-7 лет и 8-12 лет, соответственно. В конце наблюдения рост во всех группах, выделенных с учетом исходного возраста, составлял 142-158 см у пациентов с исходной экскрецией ГАГ  $\leq 200$  мкг/мг креатинина, и 113-119 см у пациентов с исходной экскрецией ГАГ  $> 200$  мкг/мг креатинина, что подтверждало неблагоприятное прогностическое значение высокой экскреции ГАГ с мочой. У пациентов, которые завершили 6-минутную пробу, пройденная дистанция увеличилась на  $65,7 \pm 100,6$  м. Более выраженное увеличение толерантности к физической нагрузке было отмечено у пациентов с исходно низкой экскрецией ГАГ с мочой ( $< 100$  мкг/мг креатинина). ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> увеличились на 29% и 18%, соответственно, в течение 10 лет. Наиболее выраженное увеличение обоих показателей (на 68% и 55%, соответственно) отмечалось у пациентов, которые начали лечение в возрасте до 13 лет, что частично объяснялось их ростом. У пациентов, начавших ферментозаместительную терапию в возрасте 13 лет и старше, ФЖЕЛ увеличилась на 12,8%, в то время как ОФВ<sub>1</sub> существенно не изменился.

Выживаемость анализировали у 117 из 121 пациента, включенного в первичное исследование; 103 из них получали галсульфазу. Во время периода наблюдения умерли 24 пациента. У больных, получавших и не получавших ферментозаместительную терапию, смертность составила 16,5% (17/103) и 50% (7/14), соответственно. С помощью метода Каплана-Мейера было показано, что лечение галсульфазой приводит к значительному увеличению выживаемости больных МПС VI. Сходные

данные были получены с помощью модели пропорционального риска Кокса. Относительный риск смерти с поправкой на исходные возраст и экскрецию ГАГ с мочой у пациентов, получавших ферментозаместительную терапию, составил 0,11 (95% доверительный интервал 0,04-0,29). Это значение соответствует снижению риска смерти на 89%. Таким образом, результаты исследования показали, что длительная терапия галсульфазой не только улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и показатели функции легких, но и увеличивает выживаемость больных МПС VI.

Улучшить результаты ферментозаместительной терапии, вероятно, можно путем более раннего ее применения. Опубликован положительный опыт лечения галсульфазой, начатого в возрасте до 5 лет, у 34 детей с МПС VI [25]. Р. Harmatz и соавт. применяли галсульфазу в дозах 1,0 или 2,0 мг/кг в течение 52 недель у 4 детей в возрасте от 3,3 до 12,7 мес [26]. Средняя экскреция ГАГ с мочой снизилась примерно на 70% (с 870 до 220 мкг/мг креатинина) несмотря на образование антител к препарату. По эффективности и безопасности две дозы препарата не отмечались. Были отмечены стабилизация или улучшение некоторых показателей (рост, функция сердца, гепатоспленомегалия, дисморфизм лица), однако аномалии скелета и помутнение роговицы продолжали нарастать. Благоприятный эффект ферментозаместительной терапии был также отмечен в другом небольшом исследовании у 8 больных МПС VI, которым лечение назначали в возрасте от 10 дней до 6,5 мес и продолжали его в течение от 6 недель до 5,5 лет [27].

В Российской Федерации Наглазим был зарегистрирован позднее, чем в США и Европе, поэтому опыт применения препарата пока небольшой. А.С. Писарюк и соавт. описали 19-летнюю пациентку с МПС VI, у которой на фоне терапии галсульфазой через 24 месяца экскреция гликозаминогликанов достигла нормального уровня, уменьшились размеры печени и селезенки. Рост увеличился на 7 см, масса тела — на 5 кг, наблюдалось улучшение подвижности суставов, увеличилась толерантность к физической нагрузке, улучшились показатели суточного мониторирования АД, полисомнографии, прекратились головные боли и головокружение [28].

При наличии необратимых изменений органов и тканей пациентам с МПС VI приходится выполнять различные хирургические вмешательства, в том числе тонзиллэктомия, аденоидэктомия, наложение трахеостомы, протезирование тазобедренного сустава и клапанов сердца, декомпрессию при сдавлении спинного мозга или синдроме запястного канала. Важное значение имеет адекватное лечение рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей, применение муколитических средств для улучшения отхождения респираторных секретов и профилактики нарастающей обструкции дыхательных путей. Обоснована иммунизация гриппозной и пневмококковой вакциной. Пациенты с МПС VI должны находиться под наблюдением в крупных мультидисциплинарных лечебных учрежде-

ниях, способных обеспечить консультативную помощь различных специалистов.

### Заключение

Заподозрить МПС VI у ребенка и подростка с тяжелой формой заболевания обычно несложно благодаря наличию характерных внешних признаков (карликовый рост, типичный дисморфизм лица, непропорциональное строение скелета и др.). Однако при медленном прогрессировании МПС VI подобные симптомы менее выражены, что затрудняет диагностику заболевания. Следует отметить, что выделение легкой формы МПС VI представляется спорным, так как в конечном итоге у всех больных развиваются те или иные серьезные осложнения. Кроме того, у подростков и взрослых с “медленно” прогрессирующим заболеванием может наблюдаться тяжелое поражение отдельных органов, которое быстро нарастает и требует оперативного вмешательства (например, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца, декомпрессия спинного мозга). Пациенты с МПС VI нуждаются в заместительной терапии галсульфазой, которая вызывает снижение или нормализацию экскреции ГАГ с мочой и оказывает благоприятное влияние на некоторые проявления заболевания.

- Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. *Presse Med* 1963;71:1849-52.
- Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet* 1989;82:67-8.
- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:1011-7.
- Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr* 2008;97:1577-81.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
- Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* 2001;18(4):282-95.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66(3):208-13.
- Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet* 2005;134A:144-50.
- Новиков П.В., Семякина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза VI типа. 2013.
- Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG: Airway changes in children with mucopolysaccharidoses 6. *Acta Radiol* 2002;43:0-43.
- Semenza GL, Pyeritz RE: Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:209-19.
- Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr* 1995;154:98-101.
- Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60:51-3.
- Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66:208-13.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006;51:1-17.
- Моисеев С.В., Новиков П.И., Рогова И.В., Фомин В.В. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению. *Клин фармакол тер* 2014;23(4):85-90.
- Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genetics* 2015;8:245-55.
- Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Mol Genet Metab* 2012;106(1):73-82.
- hgmd.cf.ac.uk [homepage on the Internet]. The Human Gene Mutation Database. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>. Accessed September 20, 2015.
- Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. *Pediatr Int* 2014;56:520-5.
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr* 2006;148(4):533-9.
- Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Mol Genet Metab* 2008;94(4):469-75.
- Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(1):51-60.
- Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge, Teles E, Wraith J, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet* 2014;164(8):1953-64.
- Horovitz DD, Magalhaes TS, Acosta A, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab* 2013;109(1):62-9.
- Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(2):277-87.
- Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DD, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients under 1 Year of age. *JIMD Rep* 2014;14:99-113.
- Писарюк А.С., Лазарев П.В., Лобжанидзе Т.В., Шаваров А.А. Мукополисахаридоз VI типа: множественные висцеральные поражения и лечение Наглазимом. *Клин фармакол тер* 2014;23(3):76-81.

### Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, A.D. Meshkov, V.V. Fomin

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) - is a very rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the *ARSB* gene, which lead to deficient activity of the lysosomal enzyme arylsulphatase B and accumulation of glycosaminoglycan (GAG) dermatan sulfate in different tissues and organs. Signs and symptoms of MPS VI (bone dysplasia, typical facial features, joints restriction, hepatosplenomegaly, valve disease, obstructive and restrictive lung failure, corneal opacification etc) frequently develop at young age and deteriorate rapidly though slow progression of disease is also possible in a proportion of patients and may lead to a delayed diagnosis. Although the analysis of urinary GAGs is a useful method, the diagnosis is based on the demonstration of the enzyme deficiency in leucocytes or fibroblasts, and/or on the identification of pathogenic mutations in the *ARSB* gene. Enzyme replacement treatment with Galsulfase is safe and effective in MPS VI. It improves growth, exercise tolerance and lung function. Early initiation of therapy may lead to a better outcome.

**Key words.** *Mucopolysaccharidosis type VI, Enzyme replacement.*

**Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 85-90.**