

Bir Olgu Nedeni ile Mukopolisakkaridoz Tip 4 (Morquio Sendromu)

Kamil Şahin¹, Murat Eevli¹, Tarkan Kalkan²

ÖZET:

Bir olgu nedeni ile mukopolisakkaridoz tip 4 (Morquio sendromu)

Amaç: Mukopolisakkaridozlar, genetik geçişli ve lizozomlarda glikozamino glikan depolanması sonucu vücuttaki çeşitli organlarda hasara yol açan hastalıklardır. Burada nadir görülen bir tür olan Morquio sendromlu bu olguyu konuya dikkat çekmek amacı ile sunmaktayız.

Olgu: Onbir yaşındaki erkek hasta, hastanemize boy kısalığı ve kemik bozuklukları nedeni ile başvurdu. Anne baba akraba değildi ve olgumuzun üç sağlıklı küçük kardeşi vardı. Fizik muayenede kaba yüz, hipertelorizm, orantısız boy kısalığı, çarpık bacak, pektus karinatum, kifoskolyoz saptandı. Ördekvari yürüyüşü vardı. Nöromotor gelişimi yaşına uygundu. Kemik grafilerinde kifoskolyoz, iliak kanatlarda parlama, koks valga, femoral epifizlerde düzleşme, genişlemiş kaburga kemikleri ve dar iliak kanatlar tespit edildi. İdrarda glikozaminoglikan (keratan sülfat) pozitif bulundu. Enzimatik analizde glukoz-6-fosfataz 15 pmol/mg/saat (n:400-2000) düşük bulunarak kesin tanı kondu.

Sonuçlar: Morquio sendromunun benzer klinik tabloları olan ve otosomal resesif kalıtılan A ve B tipleri vardır. Tip 4A galactosamine-6-sulfatase (GALNS) enzim eksikliğine bağlı 16q24.3 geni ile kodlanan hastalık iken, Tip 4B beta galaktozidaz eksikliği ile ortaya çıkar. Her iki tip hastalıkta da, keratan sülfat ve kondrotin 6 sülfat birikmektedir. Bizim olgumuzda da bulgular 1 yaş civarında belirginleşmiş ve giderek ilerlemiştir. Zeka problemi olmayan hastamızın, dizostozis multipleks olarak adlandırılan kemik radyolojik bulguları tipiktir.

Enzim replasman tedavisinin yürüme fonksiyonunu kaybetmeden başlanması önemlidir.

Anahtar kelimeler: Enzim tedavisi, morquio sendromu, mukopolisakkaridoz

ABSTRACT:

Mucopolysaccharidosis type 4 (Morquio syndrome): a case report

Objective: Mucopolysaccharidoses, develop with genetic transmission which cause destructive changes in various organs as a result of glycosaminoglycans deposition in lysosomes. Herein, we are presenting a case with Morquio syndrome so as to attract attention to this rarely seen disease.

Case: A 11-year-old male patient presented to our hospital with complaints of short stature, and bone deformities. Their patients were not relatives, and he had 3 healthy younger siblings. On physical examination, he had flat face, hypertelorism, disproportionate short stature, genu valgum, pectus carinatum, kyphoscoliosis, were detected. He demonstrated a waddling gait. His neuromotor development was normal for his age. On bone radiograms, kyphoscoliosis, flared iliac wings, coxa valga, flattening of femoral epiphysis, widened ribs, and narrowed iliac wings were detected Urine tests were positive for glycosaminoglycans (keratan sulphate). Enzymatic analysis revealed low levels of glucose-6-phosphatase 15pmol/mg/hr, (n:400-2000) which made the final diagnosis.

Conclusions: Morquio syndrome has A, and B types with similar clinical manifestations which are transmitted as an autosomal recessive trait. Tip 4A is a disease due to a deficiency of galactosamine-6-sulfatase (GALNS) encoded with 16q24.3 gene galactosamine-6-sulfatase (GALN) While type B is characterized by deficiency of beta galactosidase. In both types of the disease, keratan sulphate, and chondrotin 6 sulphate accumulate. Also in our case manifestations became more prominent around age 1, and gradually progressed. Our patient without mental problems had typical skeletal signs which named dysostosis multiplex on radiograms.

As an important issue, enzyme replacement therapy should be initiated before the onset of gait disorders.

Keywords: Enzyme therapy, morquio syndrome, mucopolysaccharidosis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(x):xx-xx



4. Çocuk Dostları kongresi, 24-26 Mart 2016, İstanbul'da poster olarak sunulmuştur.

¹Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul - Türkiye

²Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, İstanbul - Türkiye

Address reprint requests to / Yazışma Adresi: Kamil Şahin, Merkez Mahallesi, Lise Sokak, No: 7, c/13 Kağıthane, İstanbul - Türkiye

E-mail / E-posta: drkamil_sahin@hotmail.com

Date of receipt / Geliş tarihi: 1 Mayıs 2016 / May 1, 2016

Date of acceptance / Kabul tarihi: 11 Haziran 2016 / June 11, 2016

GİRİŞ

Mukopolisakkaridozlar (MPS), enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen, genetik geçişli ve toplumda 20000 doğumda bir görülen, lizozomlarda glikozaminoglikan (GAG) depolanması sonucu, vücuttaki çeşitli organlarda hasara yol açan metabolik hastalıklardır (1). Mukopolisakkaridozların etkilenen enzime göre yedi (1-4,6,7,9) tipi vardır. Ayrıca tip 4 kendi arasında A ve B tiplerine ayrılmaktadır. Mukopolisakkaridozlarda, kemik, eklem, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi etkilenebilmektedir (2). Biz bu yazımızda, MPS'nin zeka problemi olmayıp, yaygın kemik tutulumu ile giden nadir bir türü olan, Morquio sendromlu (Tip 4) bir olguyu, konuya dikkat çekmek amacı ile sunmaktayız.

OLGU

On bir yaşındaki erkek hasta, hastanemize boy kısalığı ve kemik bozuklukları nedeni ile başvurdu. Hastamızın babasından sadece grafiklerinin yayınlanması şartı ile onam formu alındı. Anne baba arasında akrabalık yoktu ve olgumuzun üç sağlıklı küçük kardeşi vardı. Kuzenlerinden birinde benzer bir hastalık olduğu öğrenildi. Doğum öyküsü normaldi. Yürümeye başladığında kalça çıkığı operasyonu olmuştu.

Fizik muayene: Tartı 27.2 kg (3-10 p) boy 111.4 cm (<3 p) olup, kaba yüz, hipertelorizm, bulböz burun, kulaklar küçük ve geride, saçlar kıvrık ve kahverengi, burun kökü basık ve geniş, geniş ağız, kısa boyun, kısa gövde, orantısız boy kısalığı, çarpık bacak, pektus karinatum, kifoskolyoz, bileklerde ulnar deviasyon, kısa önkol, eklem hipermobilitesi, el bilekte eklem bozuklukları saptandı. Karın muayenesinde; 3 cm karaciğer, 2 cm dalak ele gelmekte idi. Üst ve alt kalıcı kesici dişlerin çürüyüp döküldüğü görüldü. Ördekvari yürüyüşü vardı. Nöromotor gelişimi yaşına uygun, okul başarısı iyi idi.

Hastanın biyokimya ve hemogram değerleri normal bulundu. Yapılan ekokardiyografide hafif aort yetmezliği bulgusu saptandı. Kemik grafilerinde odontoid hipoplazi, kifoskolyoz, iliak kanatlarda parlama, koks valga, femoral epifizlerde düzleşme,



Şekil-1: Hastamızın yaygın tutulumlu kemik grafileri

genişlemiş kaburga kemikleri ve dar iliak kanatlar tespit edildi (Şekil-1). İdrarda bir çeşit glikozaminoglikan olan keratan sülfat pozitif bulundu. Enzimatik analizde glukoz-6-fosfataz 15pmol/mg/saat (n:400-2000) düşük, beta galaktozidaz 148 mikromol/gr/saat (100-400) normal bulunarak, MPS tip 4A kesin tanısı kondu.

TARTIŞMA

MPS değişik doku ve organları etkileyebilmektedir. Tip 1,2,7 beyni genellikle etkilemekle birlikte, yaygın olarak yumuşak doku ve kemikte birikim olmaktadır. Tip 6 yumuşak doku ve kemik, tip 4 sadece kemik, tip 3 sadece beyni etkilemesi ile karakterizedir (2).

Morquio sendromunun A ve B olarak ayrılan iki tipinde de, benzer klinik bulgular görülmektedir. Otozomal resesif olarak kalıtılırlar. Tip 4A galactosamine-6-sulfatase (GALNS) enzim eksikliğine bağlı 16q24.3 geni ile kodlanan hastalık iken, Tip

4B beta galaktozidaz eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Her iki tip hastalıkta da, keratan sülfat ve kondrotin 6 sülfat birikmektedir (3). Morquio sendromu, bir yaş civarında belirginleşen kısa boy, kısa boyun, ve eklem gevşekliliği ve kemik tutulumu ile karakterize bir hastalıktır (4). Pektus karinatum ve genu valgum hastaların çoğunda vardır. Karakteristik kemik bulgusu olan dysostosis multiplex erken yaşta görülmektedir. Spondiloepifizeal displazi ve vertebrolarda düzleşme görülür (5,6).

Yeterli kemikleşme olmaması neticesi atlanto aksiyel gevşeklilik ve subluksasyondan kaynaklanan odontoid displaziye neden olmaktadır. Bu durum hastalarda yavaş gelişen servikal kord basısına bağlı olarak yorgunluk ve ilerleyici kas zayıflığı olarak görülür. Ağır formlarında küçük travmalar ile ani solunum durmaları görülebilir. Hastalar, enzim replasmanı yapılmaz ise, ikinci veya üçüncü dekatlarda yürüme fonksiyonlarını kaybetmektedir (7).

Hafif korneal opasiteler, hepatosplenomegali ve kalp kapak hastalıkları görülebilir. Bazı hastalarda ilerleyici işitme kayıpları ve diş anomalileri görülebilir. Her iki tip Morquio sendromlu hastaların rezidüel enzim aktivitesine bağlı olarak hafif ve ciddi şekilleri vardır. Ağır formlarda 7-8 yaşından sonra minimal boy uzaması olur ve 3-4. dekatta solunum yetmezliği ile kaybedilirler. Hafif formları yetmişli yaşlara kadar yaşayabilmektedir (8).

Olgumuzda da bulgular bir yaş civarında belirginleşmiş ve giderek ilerlemiştir. Zeka problemi olmayan hastamızın kemik radyolojik bulguları disostosis multiplex olarak adlandırılan hastalığa özgü kemik radyolojik görüntülerine sahipti. Kas zayıflığı odontoid displaziye düşündürmüş olup

nöroloji ve ortopedinin takibine alınmıştır. Hastanın kaba yüz görünümü MPS için tipiktir. Göz muayenesinde hafif korneal bulanıklık tespit edildi, ancak görmesi normaldi. Hastamızın kalp kapak tutulumu, hafif aort yetmezliği şeklinde vardı.

Ülkemizdeki akraba evliliklerinin sıklığı göz önüne alındığında, belirti ve bulguların MPS 4A gibi otozomal resesif geçişli hastalığı düşündürdüğü durumlarda, idrarda GAG bakılmalı, bu sonuç normal gelse bile, enzim düzeyi çalışılmasının kesin tanı koydurucu olduğu unutulmamalıdır. Enzim replasman tedavisi ile hastalığın bulguları ve klinik gidişi yavaşlatılabilmektedir. Özellikle solunum sistemi ve yürüme fonksiyonları bozulmadan yapılan tedaviler daha başarılı sonuçlar vermektedir. Bu hastalık için gen tedavisinde gündemde olup, çalışmalar devam etmektedir (9). 2014 yılında rekombinant insan GALNS enzimi (Elosülfaz alfa) kullanılmaya başlanmıştır. Solunum ve iskelet bulgularının ilerleyişini durdurup büyümeyi sağlamaktadır. Literatürde beş yaş altı kullanım önerilmektedir (10). Ancak bizim hastamızda, 11 yaşında olmasına rağmen, desteksiz yürüyebilmesi ve solunum problemleri olmaması nedeni ile, kemik bulgularının ilerlemesine engel olmak ve boy uzamasını sağlamak amacı ile Elosülfaz alfa tedavisine başlanması planlandı.

Sonuç olarak, hasta saptandıktan sonra enzim tedavisinin en kısa sürede başlanması morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır. Ayrıca taşıyıcıların belirlenmesi ve yeni gebeliklerde genetik danışma sonucu yeni hastaların önüne geçilmesi, tedavi maliyetlerinin yüksek olması ve tedavinin şu an için sadece hastalığın klinik ilerleyişinin yavaşlamasına neden olduğu düşünüldüğünde çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wenger DA, Coppola S, Liu SL. Insights into the diagnosis and treatment of lysosomal storage diseases. *Arch Neurol* 2003; 60: 322-8. [CrossRef]
2. Scott HS, Bunge S, Gal A, et al. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat* 1995; 6: 288-302. [CrossRef]
3. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inher Metab Dis* 1996; 19: 357-65. [CrossRef]
4. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1997; 26: 533-40.
5. Nelson J, Broadhead D, Mossman J. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part I: Clinical and biochemical findings. *Clin Genet* 1988; 33: 111-20. [CrossRef]
6. Holzgreve W, Gröbe H, von Figura K, et al. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. *Hum Genet* 1981; 57: 360-5. [CrossRef]
7. Nelson J, Thomas PS. Clinical findings in 12 patients with MPS IV A (Morquio's disease). Further evidence for heterogeneity. Part III: Odontoid dysplasia. *Clin Genet* 1988; 33: 126-30. [CrossRef]

8. Wappner RS. Lysosomal storage disorders. In: Oski's Pediatrics. Principles and Practice, 4th ed, McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 2006. p.2199-206.
9. Tomatsu S, Montano AM, Nishioka T, Gutierrez MA, Pena OM, Tranda Fireescu GG, et al. Mutation and polymorphism spectrum of the GALNS gene in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A). Hum Mutat 2005; 26: 500-12. **[CrossRef]**
10. Simon AJ, Martin B, Rossella P, Ken M, Hui W, Ke Y, et al. Safety and clinical activity of elosulfase alfa in pediatric patients with Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA) less than 5 y. Pediatr Res 2015; 78: 717-22. **[CrossRef]**