

SANFILIPPO TIP IIIA VE MORQUIO TIP IVB SENDROMU: İKİ OLGU NEDENİYLE

TWO CASES OF SANFILIPPO TYPE IIIA AND MORQUIO TYPE IVB SYNDROME

Özlem TEZOL, Gülçin BOZLU, Çetin OKUYAZ¹

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Mersin

ÖZET

Mukopolisakkaridozlar nörodejenerasyon sebepleri arasında düşünülmesi gereken bir grup kalıtsal lizozomal depo hastalığıdır. Glikozaminoglikan (GAG) yıkımında rol alan enzimlerin eksikliklerine bağlı olarak gelişirler. Fenotipik özellikler, genotiple ilişkili kantitatif reziduel enzim aktivitesine bağlıdır. Mukopolisakkaridozlar santral sinir sistemi anormalliklerinin olduğu veya olmadığı kaba yüz görünümü, hepatosplenomegali ve kemik bozuklukları olan çocuklarda akla getirilmelidir. Olgularımız santral sinir sistemi tutulumu ön planda olan Sanfilippo Sendromu (tip IIIA) ve iskelet bozuklukları ön planda olan Morquio Sendromu'nu (tip IVB) hatırlatmak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: mukopolisakkaridoz, Sanfilippo Sendromu, Morquio Sendromu

SUMMARY

The mucopolysaccharidoses are genetic lysosomal storage diseases which should be thought in the etiology of neurodegeneration. It is caused by the deficiency of the enzymes catalyzing the degradation of glucosaminoglycans. The phenotypic features depend upon the quantity of residual enzyme, which is related to genotype. It should be suggested in a child with facial dysmorphism, hepatosplenomegaly and bone disease, with or without central nervous system abnormalities. In this report, dominant central nervous system symptoms in a Sanfilippo Syndrome (type IIIA) and dominant skeletal disease in a Morquio Syndrome (type IVB) cases are presented to remind the mucopolysaccharidoses.

Key words: mucopolysaccharidoses, Sanfilippo Syndrome, Morquio Syndrome

GİRİŞ:

Mukopolisakkaridozlar (MPS), glikozaminoglikanların (GAG) yıkımından sorumlu lizozomal enzimleri kodlayan genlerin mutasyonları sonucunda gelişen kalıtsal ve ilerleyici metabolik hastalık grubudur¹. Yıkım olmadığında için kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, heparan sülfat, dermatan sülfat ve keratan sülfat gibi asit mukopolisakkaritler lizozomlarda depolanarak organ ve dokularda fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Hunter sendromu haricinde (X'e bağlı resesif) hepsi otozomal resesif geçişlidir. Tip I'den IX'a kadar farklı tipleri olup, genel sıklığı 100.000 canlı doğumda 3.5-4.5 arasındadır¹.

Bu yazıda, santral sinir sistemi tutulumu (Sanfilippo Tip IIIA) ve iskelet bozuklukları (Morquio Tip IVB) ön planda olan iki çocuk olgu sunulmuştur.

OLGU 1

İki yaşındaki kız hasta yürümede zorlanma ve konuşma geriliği yakınması ile getirildi. Yürümeye 20 aylıkken başladığı, yürürken vücudunu dik tutamadığı, belini tutarak yürüdüğü ve son zamanlarda yerinden kalkmakta zorlandığı belirtildi. Sorgulandığında anne ve babası arasında birinci derece akrabalık mevcuttu. Annesinin 2. gebeliğinden ve 2. çocuk olarak 3000 gr ağırlığında dünyaya gelmişti. Prenatal takibi normal ve perinatal hipoksi öyküsü yoktu. Sekiz aylıkken febril konvulziyon geçirme öyküsü olan hastanın, nöromotor gelişim basamaklarının geciktiği ve sadece 2 kelime söyleyebildiği saptandı. Kaba yüz görünümü, el bileklerinde genişleme ve umbilikal herni bulguları olan hasta MPS ön tanısıyla araştırıldı. Karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri ile tandem mass spektrometrisi normal bulundu. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG), her iki serebral hemisferde lateral ventrikül çevresinde, periventriküler derin beyaz cevherde simetrik olarak yama ya da lineer bant şeklinde sinyal artışı gösteren alanlar görüldü. Karın ultrasonografisinde (USG) parankim ekojenitesi homojen olan karaciğer ve dalak büyüklüğü gözlemlendi. Kemik yaşı normal olarak değerlendirildi. MPS taramasında, lökositlerde sülfamidaz aktivitesi sıfır

olarak saptandı ve Sanfilippo Tip IIIA tanısı konuldu. Takiplerinde gelişim ve işitme testi, göz muayenesi, kemik grafileri, karın USG, spinal ve serebral MRG, EKO ve karaciğer fonksiyon testleri planlanarak izleme alındı.

OLGU 2

Beş yaşındaki kız hasta son 1 yıl içinde koşma, zıplama ve yürüme yetilerini kaybetme ve çömelme yakınması ile getirildi. Öz geçmiş sorgusunda miadında ve 3250 gr ağırlığında dünyaya gelmişti. Perinatal hipoksi öyküsü yoktu. Daha önce nöromotor gelişimi normalken; son 1 yıl içerisinde el ve ayak bileklerinin şiştiği, hareket kısıtlılığı olduğu ve sonrasında da dizlerindeki ağrı nedeniyle yürüme zorluğu başladığı öğrenildi. Çocuk Romatolojisi polikliniğinde yapılan tetkiklerinde; periferik yaymada atipik hücre görülmemiş ve anti CCP negatif saptanmıştı. Bilateral diz fleksiyon kontraktürü ve kalça subluksasyonu nedeniyle Ortopedi kliniği tarafından operasyon planlanmıştı. Fizik muayenesinde genel durum iyi, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Alt ekstremitte proksimal kas grubunda güç kaybı, dizlerde fleksiyon kontraktürü, kalçalarda abduksiyon kısıtlılığı ve kısa boy mevcuttu. Yardımsız yürüyemeyen hastanın olası maligniteler, romatolojik hastalıklar ve depo hastalıkları açısından yapılan ileri tetkiklerinde; tandem mass spektrometrisi, idrar organik asitleri, serebral ve spinal MRG, otoantikorlar, Brucella ve Salmonella serolojisi, RF, CK ve akut faz reaktanları normal saptandı. Kemik iliği aspirasyon incelemesinde atipik hücre olmayıp; fibrotik ve yağlı değişiklikler mevcuttu. Kalça eklemi grafisinde sublukse eklem sığ ve fibrotik görünümdeydi. Kemik yaşı, göz muayenesi ve karın USG normal olarak değerlendirildi. MPS taramasında, idrarda keratan sülfat hafif artmış ve lökositlerde beta galaktosidaz aktivitesi sınırdan düşük olarak izlendi. Morquio Tip IVB ön tanısı ile izleme alındı ve mutasyon analizi gönderilmesi planlandı.

TARTIŞMA

Mukopolisakkaridozlar (MPS), GAG veya mukopolisakkaritlerin yıkımını sağlayan lizozomal enzimlerin eksikliğiyle ortaya çıkan kalıtsal ve metabolik hastalıklardır¹. Lizozomlarda anormal miktarda GAG'lar depolanır ve idrarla atılmaya başlar. Değişik organ ve dokularda ilerleyici olarak biriken mukopolisakkaritler fonksiyon bozukluklarına yol açabilir. Nitekim MPS Tip IIIA tanısı konulan birinci olgumuzda santral sinir sistemi tutulumu bulguları ön plandayken; MPS Tip IVB

tanılı ikinci olgumuzda iskelet sistemine ait semptomlar ön plana çıkmıştır.

MPS tipleri başlangıç yaşı, klinik özellikleri ve enzim eksikliklerine göre farklılık gösterir¹. MPS I, II, VII' de klinik olarak beyin tutulumunun olsun veya olmasın yumuşak doku depolanması ve iskelet anormallikleri gözlenmektedir. MPS VI'da yumuşak doku ve iskelet anormalliklerinin belirgindir. MPS IVA ve IVB' de primer olarak iskelet bozuklukları ön plana çıkarken; MPS IIIA-D'de santral sinir sistemi bozuklukları sık görülür. Genellikle heparan sülfat birikimi mental bozukluklarla seyrederken; dermatan sülfat, kondroitin sülfatlar ve keratan sülfat birikimleri mezenşimal anormalliklerle ilişkilidir¹.

Sanfilippo Sendromu (MPS III) farklı enzim eksiklikleri olan; ancak klinik özellikleri benzeyen A, B, C ve D olmak üzere 4 tiptir. Her bir form heparan sülfat yıkımında rol alan 4 farklı enzimden birinin eksikliği sonucu gelişir. MPS IIIA heparan sülfat sülfataz (sülfamidaz yada N-sulfoglukozamin sulfohidrolaz); MPS IIIB, N-asetil-alfa-d-glukozaminidaz (NAGLU); MPS IIIC asetil-CoA:alfa-glukozaminid n-asetil transferaz (HGSNAT) ve MPS IIID, N-asetilglukozamin-6-sülfat sülfataz eksikliği sonucu gelişir. Sanfilippo Sendromu'nda diğer MPS'lerdeki kas-iskelet bulguları daha nadir olup, genellikle ilerleyici santral sinir sistemi dejenerasyonu görülür². İlk olgumuzda ailenin iki yaşında fark ettiği yürüme güçlüğü ve konuşmada gecikme ilk başvuru nedeni olmuştu. Colville ve ark. MPS tanılı 258 hastanın %56'sında ilk başvuru yakınmasının konuşma gecikmesi olduğunu bildirmiştir³.

MPS III olan hastalar genellikle 2-7 yaş grubunda, gelişme geriliği, hiperaktivite ve saldırganlığın da bulunduğu davranış bozuklukları ile tanınırlar⁴. Hastaların çoğunda uykuya dalma ve uykuyu devam ettirmede problemler görülür⁵. Kaba yüz görünümü, dizostosis multiplex, hepatosplenomegali ve herni gibi fiziksel bulgular daha hafif şekilde bulunur. Bizim olgumuzda tanı aşamasında nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, kaba yüz görünümü, el bileklerinde genişleme, umbilikal herni ve hepatosplenomegali bulguları ile mukopolisakkaridoz tanısına yönlendirilmişti. Fakat olgumuzda davranış bozukluğu yoktu. Başlangıçta yüzde kabalaşma ve iskelet bozuklukları çoğu olguda belirsiz olduğundan tanı konulamaz. Bu durumda hastalık zeka geriliği ve davranış bozukluklarına kadar ilerleyebilir. Nörodejenerasyonla beraber öğrenilen kelimelerin kaybı başlar ve daha sonra motor fonksiyonlar bozulur^{1,4}. Hiperaktif

çocuklar durulur, ilerleyen dönemde sedanter ve yatağa bağımlı, tetraspastik hale gelir. Hastalık sıklıkla nörolojik yıkımla ve 10 yıl içinde ölümlerle sonuçlanır; ancak erişkin yaşa ulaşma da nadir değildir.

Morquio Sendromu (MPS IV) benzer klinik özellikleri olan iki formdan oluşur. MPS IVA galaktozamin-6-sulfatazı (GALNS) kodlayan gendeki defekt sonucu; MPS IVB beta-galaktosidaz eksikliği sonucu gelişir. GALNS geninde fenotipik heterojeniteyi açıklayan 180'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır⁶. Morquio Sendromu iskelet tutulumu, boy kısalığı ve eklem anormallikleri ile karakterizedir. Hastalar genellikle yaşamın ilk yılında boyunla gövde kısalığına bağlı kısa boy ve eklem laksitesi şeklinde bulgu verirler⁷. Pektus karinatum ve genu valgum sıktır. Dizostozis multiplex erken dönemde ortaya çıkar. Bizim olgumuzun hikayesinden yaşamın ilk yıllarında nöromotor ve iskelet gelişiminin normal olduğu anlaşılmaktadır. Daha sonra yaşlarına göre boyunun kısa olmasıyla birlikte, tabloya eklenen el ve ayak bileklerinde şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı ve yürüme güçlüğü yakınmalarıyla başvurmuştur. Tanı aşamasında bilateral diz fleksiyon kontraktürü ve kalça subluksasyonu olan hastamız yardımsız yürüyemiyordu. Bununla birlikte Morquio sendromunda ön planda olan iskelet sistemine ait diğer patolojiler yoktu. MPS'ların bu tipinde spondiloepefizyöz displazi ve ciddi vertebral yassılaşıma/düzleşme, odontoid displazi, atlantoaksiyal instabilite ve C1-C2 subluksasyonuna yol açar^{1,8}. Bu durum halsizlik, kırgınlık şeklinde başlayıp kilo kaybına ilerleyen servikal spinal kord basısı ile sonuçlanabilir⁹. Küçük travmalarla akut kord basısı ve solunum arresti gelişebilir. Hastalar 2. veya 3. dekatta tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilir. Bizim hastamızın bilateral alt ekstremitelerinde proksimal kas güçsüzlüğü mevcuttu. Diğer taraftan göz muayenesi, işitme testi ve ekokardiyografisi, karın ultrasonografisi tanı aşamasında normaldi. Ağır formlarda 6-7 yaştan sonra lineer büyüme yavaşlar, 3. ya da 4. dekatta kardiyopulmoner yetmezlikten ölüm görülür. Spesifik bir tedavisi yoktur.

Tüm MPS tipleri için prenatal tanı şansı vardır^{1,10}. Koryon villus biyopsisinden elde edilen materyalde direk enzim analizi en sık kullanılan prenatal tanı yöntemidir. Amniyosentez ile elde edilen fibroblast kültürlerinde enzim aktivitesi ölçümü diğer bir prenatal tanı yöntemidir. Çok sayıda mutasyon MPS'ye yol açabileceğinden mutasyon analizi prenatal MPS tanısı için rutin olarak kullanılmamaktadır¹⁰. Aile bireylerinde ortak

mutasyon tanımlanmışsa DNA analizi yapılabilir. Kardeşlerde veya diğer akrabalarındaki mutasyon tipi biliniyorsa DNA analizi ile taşıyıcılar saptanabilir, ancak bilinen mutasyonların yokluğu taşıyıcılığı ekarte ettirmez.

Akraba evliliklerinin sık olduğu ülkemizde, yaşına göre nöromotor gelişim basamakları geri kalmış, organomegali, kaba yüz görünümü olan; boy kısalığı ve iskelet anomalileri ile başvuran hastaların ayırıcı tanıları arasında otozomal resesif geçişli MPS'lerinde akla getirilmesi gerektiğini; ve bu çocuklarda ileri tetkikler yapılmasının erken tanı koymadaki önemini vurgulamak için bu iki olgu sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Spranger J. Mucopolysaccharidoses. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds, Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders;2011;509-16.
2. White KK, Karol LA, White DR, Hale S. Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo syndrome. J Pediatr Orthop 2011;31:594-8.
3. Colville GA, Bax MA. Early presentation in the mucopolysaccharide disorders. Child Care Health Dev 1996;22:31-6.
4. Malm G, Mansson JE. Mucopolysaccharidosis type III in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. Acta Paediatr 2010;99:1253-7.
5. Colville GA, Watters JP, Yule W, Bax M. Sleep problems in children with Sanfilippo syndrome. Dev Med Child Neurol 1996;38:538-44.
6. Hendriksz CJ, Harmatz P, Beck M, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. Mol Genet Metab 2013;110:54-64.
7. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 1997;26:533-40.
8. Nelson J, Thomas PS. Clinical findings in 12 patients with MPS IVA. Further evidence for heterogeneity. Part III: Odontoid dysplasia. Clin Genet 1988;33:126-30.
9. Lipson SJ. Dysplasia of the odontoid process in Morquio's Syndrome causing quadriplegia. J Bone Joint Surg Am 1977;59:340-4.
10. Fensom AH, Benson PF. Recent advances in the prenatal diagnosis of the mucopolysaccharidoses. Prenat Diagn 1994;14:1-12.