

## Morquio Sendromlu Bir Olgunun Sistemik ve Oftalmik Bulguları

### Systemic and Ophthalmological Findings of a Patient with Morquio's Syndrome: Case Report

Dr. Çiğdem Ülkü CAN,<sup>a</sup>  
Dr. Sibel POLAT,<sup>a</sup>  
Dr. Bayazıt İLHAN,<sup>a</sup>  
Dr. Meryem YAŞAR,<sup>a</sup>  
Dr. Ayşe Gül KOÇAK ALTINTAŞ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>3. Göz Hastalıkları Kliniği,  
Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 02.12.2010

Bu çalışma, 43. Ulusal Oftalmoloji Kongresi  
(11-15 Kasım 2009, Antalya)'nde poster olarak  
sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Çiğdem Ülkü CAN  
Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
3. Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
culkucan@yahoo.com

**ÖZET** Mukopolisakkaridozlar, belirgin fenotipik özellikleri olan, ilerleyici, kalıtsal lizozomal depo hastalıklarıdır. Morquio sendromu (MPS IV) bir mukopolisakkaridoz çeşididir. Bu olgu sunumunda Morquio sendromlu bir olgu sunulmaktadır. Yirmi dört yaşındaki Morquio sendromlu bir erkek hasta sol gözde ağrısız görme azalması şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastada ileri derecede boy kısalığı, pektus karinatus, vertebral anomaliler ve işitme kaybı mevcuttu. Oftalmik muayenede sol gözde daha yoğun olmak üzere bilateral diffüz korneal bulanıklık saptandı. En iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinlikleri sağ gözde 7/10, sol gözde 2/10 idi. Görsel uyartılmış potansiyel (VEP) tetkikinde amplitüdü her iki gözde düşük bulundu. Görme seviyelerinin hastanın günlük aktivitelerini sürdürmesine yetecek düzeyde olması nedeniyle cerrahi girişim düşünülmeydi. Morquio sendromu, mukopolisakkaridoz keratan sülfatın kornea dokusunda birikmesi sonucunda görme keskinliğinde azalmaya yol açabilir. Bu hastaların yaşam sürelerinin kısa olması ve parsiyel penetran keratoplasti sonrası grefonun tekrar opaklaşma riski sebeplerinden dolayı cerrahi girişimler görme seviyeleri çok düşük olgularda düşünülmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Mukopolisakkaridoz IV; kornea opasitesi

**ABSTRACT** Mucopolysaccharidoses are hereditary, progressive lysosomal storage disorders with distinctive phenotypes. Morquio's syndrome (MPS IV) is a type of mucopolysaccharidose. A 24 year-old male patient with MPS IV admitted to our hospital with the complaint of painless decreased vision in his left eye. On physical examination, he had short stature, pectus carinatus, vertebral abnormalities and hearing loss. Ophthalmic examination revealed bilateral corneal stromal opacification which was denser in his left eye. Best corrected visual acuities were 7/10, 2/10 in right and left eyes, respectively. Visual evoked potentials were abnormal bilaterally. Since he had no difficulty in performing routine daily activities, surgical intervention was not recommended. Morquio's syndrome is a systemic disorder, can lead to decreased vision due to accumulation of keratan sulfate in cornea. Since life expectancy is short and there is graft reopacification risk after keratoplasty, surgical intervention should be the choice just in the case of severe visual debilitation.

**Key Words:** Mucopolysaccharidosis IV; corneal opacity

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2011;20(1):31-4**

**M**ukopolisakkaridozlar (MPS), karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar sonucu ortaya çıkan homojen olmayan bir hastalık grubudur. Morquio sendromu (MPS IV), otozomal resesif geçişli bir sistemik mukopolisakkaridozdur.<sup>1</sup> Hastalığın şiddetli formu olan MPS IV tip A'da N-asetil-galaktozamin-6-sülfat-sülfataz ve nöriminidaz, hafif formu olan MPS IV tip B' de β-galaktosidaz enzimlerinin eksikliği sonucunda dokularda keratan sülfat birikir.<sup>2,3</sup> Kısa boyun ve gövde ile birlikte

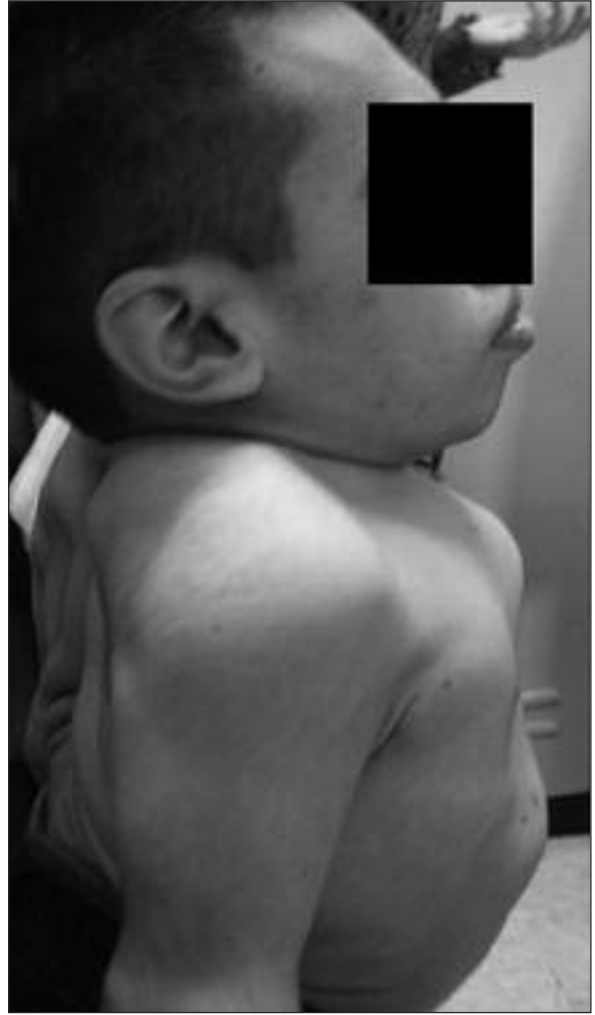
cücelik, fıçı göğüs ve pektum karinatum deformitesi, kifosikolyoz ve genu valgum karakteristik iskelet sistemi bulgularıdır. Atlantoaksiyal instabilite ile birlikte odontoid hipoplazisi görülebilir.<sup>4</sup> İskelet dışı tutulumlar arasında geniş aralıklı dişlerle beraber geniş ağız, işitme kaybı, kalp kapak hastalıkları sayılabilir.<sup>5-7</sup> Zekâ düzeyi genellikle normal sınırdadır. Yaygın buzlu cam manzarası görünümündeki değişik şiddette korneal bulanıklık sıklıkla görülen bir bulgudur.<sup>5</sup> Bu olgu sunumunda, Morquio sendromlu bir hastanın sistemik ve oftalmik bulguları tartışılmıştır. Hastadan bu olgu sunumu için bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

### OLGU SUNUMU

Daha önce 4 yaşında iken bir pediatri kliniğinde Morquio sendromu tip IV A teşhisi almış olan 24 yaşındaki erkek hasta, kliniğimize sol gözünde ağrısız görme azalması şikâyeti ile başvurdu. Hastamız, akraba olan anne-babanın ikinci çocuğu olup kız kardeşi normaldi. Olgu cüceydi (87 cm) ve boynu kısa olup geniş ağız, büyük alt ve üst çeneler ve aralıklı yerleşimli dişlerin eşlik ettiği kaba yüz görünümü mevcuttu. Kafa makrosefalikti. Pektus karinatum deformitesiyle birlikte göğüs ön-arka çapı artmıştı, dorsal kifoz mevcuttu (Resim 1, 2). Bu genel bulgular ve olgunun görünümü MPS IV için tipikti. Odontoid hipoplazi, servikal vertebral dengesizlik (C1-C2 subluksasyon) ve foramen Magnum ve proksimal servikal stenoz nedeniyle olguya 15 yaşındayken foramen Magnum dekompresyonu ve titanyum implant ile posterior oksiput-C 4 füzyonu yapılmıştı.

Mitral ve aortik kapakçık yetmezliği mevcuttu. Normal okulda 8 yıllık ilköğretim eğitimini tamamlamasına imkân sağlayacak normale yakın zekâsı mevcuttu. Bilateral sensörinöral işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanıyordu.

Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra yapılan oftalmik muayenede düzeltilmemiş görme keskinlikleri sağ gözde 4/10, sol gözde 1/10 idi. En iyi gözlükle düzeltilmiş görme keskinlikleri sağ gözde +0.50 (+0.75  $\alpha$  125) ile 7/10 ve sol gözde +0.50 (+0.50  $\alpha$  35) ile 2/10 idi. Biyomikroskopik muayenede bilateral yaygın korneal stromal



RESİM 1: Hastanın genel görünümü.

opasifikasyon mevcuttu. Korneada vaskülarizasyon izlenmedi. Stromal opasifikasyon asimetric olup sol gözde daha yoğundu (Resim 3). Kornea kalınlıkları sağda 506  $\mu$ , solda 508  $\mu$  olarak ölçüldü. Göz içi basınçları normal sınırlarda ölçüldü. Kristalin lensler şeffaftı. Dilate fundus muayenesinde arka segmentte herhangi bir patoloji saptanmadı. Elektoretinogramlar normaldi. Optik sinirler oftalmoskopi ile normal izlense bile görsel uyarılmış potansiyel (VEP) amplitüdüleri azalmıştı (3.34  $\mu$ v sağ göz, 4.11  $\mu$ v sol göz, normal değerler: > 10  $\mu$ v) ve dalga morfolojisi her iki gözde anormal idi. Sol gözde görme keskinliği düşük olmasına rağmen sağ gözde görme seviyesi yaşamını sürdürmeye yetecek düzeyde idi. Bu nedenle görmeyi arttırmaya yönelik keratoplasti düşünülmedi.



**RESİM 2:** Kifoskolyoz, fiçı göğüs, atlantoaksiyel cerrahi fiksasyona ait radyolojik görüntü



**RESİM 3:** Hastanın sol kornea görüntüsü.

## TARTIŞMA

Morquio sendromları (Mukopolisakkaridoz tip IV A ve B), otozomal resesif geçişli asit mukopolisakkarid metabolizma bozukluklarıdır. Klasik MPS IV sendromundaki (MPS IV tip A) defektif enzim olan N-asetilgalaktozamin-6-sulfat sulfataz 1974 yılında bulunmuştur.<sup>6</sup> İki yıl sonra ise, normal sulfataz

aktivitesine rağmen MPS IV klinik özelliklerine yolaçan diğer bir defektif enzim,  $\beta$ -galaktozidaz keşfedilmiştir ve hastalığın bu formu tip B olarak tariflenmiştir.<sup>3</sup> Tip A hastalığın şiddetli, tip B ise hafif formudur. Kısa boy, kısa gövde, geniş ağız, büyük çene ile birlikte kaba yüz görünümü, servikal sublüksasyon, odontoid hipoplazi gibi vertebral patolojiler ve aortik kapakçık defekti gibi bulgular MPS IV A'da MPS IV B'ye göre daha sık ve şiddetli olarak görülür. İşitme defekti de tip IV A' da tip IV B'ye göre daha şiddetlidir.<sup>8</sup> Olgumuzun boyu belirgin olarak kısaydı (87/cm) ve kifoskolyoz, pektus karinatum deformitesi, odontoid hipoplazi, servikal vertebral dengesizlik (C1-C2) ve foramen Magnum stenozu mevcuttu. Hasta şiddetli işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı kullanmaktaydı. Tüm bu bulgular tip A Morquio sendromu ile uyumluydu.

Göz bulguları da MPS IV tip A'da, tip B'ye göre daha şiddetli olup daha erken ortaya çıkmaktadır. Tüm oküler dokular tutulabilmektedir. Korneada stromal infiltrasyon, zaman içinde epitel, Bowman membranı ve endotel tutulumu, trabeküller ağ (glokom), retina (tapetoretinal degenerasyon) ve optik sinir tutulumu (papilödem, optik atrofi) görülebilmektedir. Korneanın farklı tabakalarında mukopolisakkarid birikimi elektron mikroskobu ile de gösterilmiştir.<sup>9-11</sup> Hastamızda bilateral yaygın korneal stromal opasifikasyon mevcuttu. Sol gözde korneal bulanıklık gözlükle en iyi düzeltilmiş görme keskinliğini 2/10 düzeyine düşürmüştü. Daha az etkilenmiş olan sağ gözde görme keskinliği hastanın yaşamını zorluk çekmeden sürdürebilmesini sağlayabilecek düzeydeydi.

Yoğun korneal stromal opasifikasyonu olan olgularda görme keskinliğini arttırmak için keratoplasti düşünülebilir. Kasmann-Kellner ve ark., 12 yaşında kornea tutulumu olan bir olguda bir göze penetran keratoplasti uygulamışlar ve görme keskinliğinin 0.16 seviyesinden 0.25 seviyesine çıktığını ve bu iyileşmenin sadece 10 ay sürüp daha sonra transplant dokusunun ilerleyici bir şekilde opaklaştığını bildirmişlerdir.<sup>8</sup> Yazarlar 1 yıl içinde korneanın yeniden opaklaşması ve görsel prognzun kötü olmasına rağmen yine de penetran keratoplastiyi önermektedirler.<sup>8</sup> Başka bir olgu

sunumunda ise korneal greftin 2 yıllık takip sonrasında şeffaflığını devam ettirdiği bildirilmiştir.<sup>11</sup> Bizim hastamızda sol göz korneada yoğun infiltrasyon mevcuttu. Sağ göz ise çok hafif etkilendi. Azalmış VEP amplitüdü ve bozulmuş dalga morfolojisi optik sinirlerin sık orbitalar nedeniyle etkilendiğini gösterse de hastanın görme keskinlikleri yaşamını problemsiz sürdürmesine yetecek düzeydeydi. Bu nedenle keratoplasti düşünülmüdü ve hastaya düzenli takip önerildi.

Morquio sendromu erken okul yaşlarında ciddi görme bozukluklarına neden olabilese de bizim olgumuz gibi bazı hastalar hayatın üçüncü onlu yıllara nispeten iyi görme keskinlikleri ile ulaşabilmektedirler. Bu hastaların yaşam sürelerinin kısa

olması ve verici korneanın yeniden opasifikasyon riski nedeniyle keratoplasti görme seviyeleri çok düşük görsel problemlili olgularda uygulanmalıdır.

Günümüzde Morquio sendromu için mevcut tedavi seçenekleri semptomlara yönelik olup cerrahi genellikle ortopedik komplikasyonlar için uygulanmaktadır. Son yıllarda Morquio sendromunda enzim replasman tedavisi gündeme gelmiştir. Santal sinir sistemi tutulmadığı için bu olgular enzim replasman tedavisi için uygun adaylar olabilir. Yapılan hayvan deneylerinde replasman tedavisi ile kan keratan sülfat seviyelerinin normal seviyelere indiği gösterilmiştir. Replasman tedavisi gelecekte Morquio sendromlu olguların yaşam süresini ve kalitesini arttırmada bir seçenek olabilir.<sup>12-14</sup>

## KAYNAKLAR

- Geeraetes WJ. Tabulated brief description of syndromes involving the eye and its adnexa. *Ocular Syndromes*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea&Febiger; 1976. p.303.
- Matalon R, Arbogast B, Justice P, Brandt IK, Dorfman A. Morquio's syndrome: deficiency of a chondroitin sulfate N-acetylhexosamine sulfate sulfatase. *Biochem Biophys Res Commun* 1974;61(2):759-65.
- Arbiser AI, Donnelly KA, Scott CI Jr, DiFerrante N, Singh J, Stevenson RE, et al. Morquio-like syndrome with beta galactosidase deficiency and normal hexosamine sulfatase activity: mucopolysaccharidosis IVB. *Am J Med Genet* 1977;1(2):195-205.
- Groebe H, Krins M, Schmidberger H, von Figura K, Harzer K, Kresse H, et al. Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis IV B) associated with beta-galactosidase deficiency. Report of two cases. *Am J Hum Genet* 1980;32(2):258-72.
- Bajart AM, Pavilack MA. Corneal manifestations of metabolic disease. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology: Clinical Practice*. Vol I, 1st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.294-319.
- Singh J, Di Ferrante N, Niebes P, Tavella D. N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase in man. Absence of the enzyme in Morquio disease. *J Clin Invest* 1976;57(4):1036-40.
- John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child* 1990; 65(7):746-9.
- Käsmann-Kellner B, Weindler J, Pfau B, Ruprecht KW. Ocular changes in mucopolysaccharidosis IV A (Morquio A syndrome) and long-term results of perforating keratoplasty. *Ophthalmologica* 1999;213(3): 200-5.
- Iwamoto M, Nawa Y, Maumenee IH, Young-Ramsaran J, Matalon R, Green WR. Ocular histopathology and ultrastructure of Morquio syndrome (systemic mucopolysaccharidosis IV A). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990;228(4):342-9.
- Dangel ME, Tsou BH. Retinal involvement in Morquio's syndrome (MPS IV). *Ann Ophthalmol* 1985;17(6):349-54.
- Leslie T, Siddiqui MA, Aitken DA, Kirkness CM, Lee WR, Fern AI. Morquio syndrome: electron microscopic findings. *Br J Ophthalmol* 2005;89(7):925-6.
- Tomatsu S, Montañó AM, Ohashi A, Gutierrez MA, Oikawa H, Oguma T, et al. Enzyme replacement therapy in a murine model of Morquio A syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17(6):815-24.
- Tomatsu S, Montañó AM, Gutierrez M, Grubb JH, Oikawa H, Dung VC, et al. Characterization and pharmacokinetic study of recombinant human N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase. *Mol Genet Metab* 2007;91(1):69-78.
- Tomatsu S, Montañó AM, Dung VC, Ohashi A, Oikawa H, Oguma T, et al. Enhancement of drug delivery: enzyme-replacement therapy for murine Morquio A syndrome. *Mol Ther* 2010;18(6):1094-102.