



Mukopolisakkaridoz Tip VI (Maroteaux-Lamy Sendromu) Tanılı Hastalarda Klinik Deneyim

Clinical Experiments in Patients with Mucopolysaccharidosis Type VI (Maroteaux-Lamy Syndrome)

Esra Er¹, Ebru Canda¹, Sema Kalkan Uçar¹, Eser Sözmen², Mahmut Çoker¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI veya Maroteaux Lamy sendromu, arilsülfataz B eksikliği nedeni ile oluşan otozomal resesif kalıtılan bir lizozomal depo hastalığıdır. Klinik özellikler ve hastalığın şiddeti değişkendir. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından izlenen MPS tip VI tanılı 11 hastanın tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanılarak hekimler arasında farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1996-2016 tarihleri arasında başvuran MPS tip VI tanılı 11 hastanın takibi yapıldı. Hastaların tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanıldı.

Bulgular: On bir hasta (%55 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların tanı yaşı ortalaması 5,38 yıl (minimum-maksimum: 1-11,58 yıl) idi. Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde dokuz (%82) hastada dismorfik yüz görünümü, üç (%27) hastada sık tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu, üç (%27) hastada kemik deformiteleri mevcuttu. Tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, yedi (%64) hastada aort kapak yetmezliği, üç (%27) hastada trikuspid yetmezliği ve bir (%9) hastada pulmoner hipertansiyon saptandı. Tedavi alamayan iki hastada ağır kardiyak ve obstruktif tipte solunum problemleri mevcuttu. 2006 yılından itibaren değişik sürelerde enzim replasman tedavisi (galsülfaz, 1 mg/kg/hafta) yapıldı.

Sonuç: Tedaviye erken başlanması, klinik sonuçlarda iyileşme sağlayarak, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen galsülfaz varlığı nedeni ile MPS tip VI'nin erken tanısı önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Enzim replasman tedavisi, mukopolisakkaridoz, maroteaux lamy sendromu

ABSTRACT

Aim: Mucopolysaccharidosis (MPS) type VI or Maroteaux Lamy syndrome is an autosomal recessive lysosomal storage disorder resulting from a deficiency of arylsulfatase B. Clinical features and severity vary. We evaluated clinical, laboratory and follow-up findings of 11 patients diagnosed with MPS type VI between the years 1996-2016 by the Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Child Health and Disease, Division of Metabolism and Nutrition to raise awareness in clinicians.

Materials and Methods: Eleven patients with MPS type VI between the years 1996-2016 were evaluated by the Ege University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Child Health and Disease Division of Metabolism and Nutrition. We analyzed the diagnostic, clinical, laboratory and follow-up findings of the patients.

Results: Eleven patients (55% male) were evaluated. The mean age was 5.38 years at diagnosis. The most common presenting symptoms were progressive coarsening of the face (82%), recurrent upper respiratory tract disorders (27%) and bone deformities (27%). All patients had mitral regurgitation, 27% had aortic regurgitation, 9% had tricuspid regurgitation and only one patient had pulmonary hypertension. Two patients, who could not be treated, had severe cardiac and obstructive type pulmonary disorders. Enzyme replacement therapy (galsulfase) has been performed in various durations since 2006.

Conclusion: Early diagnosis of MPS VI is imperative due to the availability of galsulfase shown to slow the progression of the disease with a more significant impact on clinical outcomes when the treatment is initiated early.

Keywords: Enzyme replacement therapy, mucopolysaccharidosis, maroteaux lamy syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Esra Er, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 535 452 56 19 E-posta: esrabn@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 22.04.2016 Kabul tarihi/Accepted: 26.04.2016

Giriş

Mukopolisakkaridoz (MPS) tip VI veya Maroteaux Lamy sendromu, nadir görülen genetik bir hastalık olup ilk olarak 1963 yılında Fransız doktorlar Maroteaux ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır. Hastalık otozomal resesif kalıtılmaktadır ve N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz (arilsülfataz B veya ARB) lizozomal enzimini kodlayan 5. kromozomda (5q13-5q13) yer alan ve 8 ekzondan oluşan arilsülfataz B (ARSB) genindeki mutasyon sonucu oluşur (2).

Enzim eksikliği, glikozaminoglikan (GAG) dermatan sülfatın (DS) lizozomlarda birikmesine neden olmaktadır ve bunun sonucunda çoklu organ ve sistemlerde çeşitli belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (3). Hastalık klinik olarak heterojendir. Hastaların çoğunda hızlı ilerleyen form mevcut iken, az bir kısmında ise yavaş ilerleyen form mevcuttur (4). Yapılan uluslararası çalışmalarda, MPS tip VI insidansının Almanya'da yaşayan Türk toplumunda 1: 43,261, İsveç'te 1: 1,505,160 arasında değişen oranlarda olduğu belirtilmiştir (5). Almanya'da yaşayan Türk'lerdeki hastalık sıklığı, Almanya'da yaşayan Türk olmayan toplumdan daha yüksektir (6). Brezilya'da ve Brezilya'ya pek çok kişinin göç ettiği Portekiz'de, genel MPS dağılımı düşünüldüğünde, MPS tip VI'nın oransal olarak arttığı rapor edilmiştir (7,8). Örnek olarak; Brezilya'nın Monte Carlo şehrine bağlı Bahia eyaletinde, MPS VI prevalansı 1: 5,000 olarak yayınlanmış ve bunun sebebi muhtemelen tüm olgularda tek mutasyonun varlığı (p.H178L) ve kabile içi evlenmenin kombinasyonu olarak gösterilmiş (4).

MPS tip VI'nın klinik özellikleri, semptomların başlangıç yaşına ve hastalığın ilerlemesine göre değişiklik gösterir. MPS VI'nın şiddetli veya hızlı ilerleyen formu, şikayetlerin başlangıç yaşı iki ile üç yaş arasında olması, eklem hareket kısıtlılığı, gecikmiş puberte, servikal omurga basısı ve solunum yetmezliği ile karakterizedir. Çoğu hasta kalp yetmezliği nedeni ile 20 ile 30 yaşlarda kaybedilmektedir (2). Zeka geriliği bildirilmemesine rağmen bu hastalarda işitme azlığı, görsel ve fiziksel kısıtlamalar nedeni ile sorunlar olabilmektedir. Eklem kısıtlılığı, pektus karinatum, kifoskolyoz, makrosefali, hepatosplenomegali, umbilikal ve inguinal herni gibi fiziksel özelliklerin yanında; basık burun kökü, hirsutizm, gingival hipertrofi, dental maloklüzyon, makroglossi, korneal bulutlanma (glokom ve papil ödeme ilerleyebilir) (9,10). Hastalarda, solunum yetmezliği, kalp hastalığı, ciddi eklem tutulumları ve cerrahi müdahale gerektirecek spinal kord basısı gelişebilir (3,11). Kolestazis ender olmakla birlikte bildirilmiştir (12). Hafif veya yavaş ilerleyen form, daha düşük DS düzeyi nedeni ile hafif semptomlarla karakterizedir (13). Hastalar, boy kısalığı, karpal tünel sendromu, dupuytren kontraktürü ve kalça displazisi gibi iskelet komplikasyonları geliştirebilir. Bunun yanında, yetişkin hastalar kalp kapak hastalıkları, obstruktif uyku apnesi ve pulmoner komplikasyonlara sahip olabilir (14).

MPS tip VI için mevcut olan özel tedavi seçenekleri allojenik hematopoetik kök hücre nakli ve enzim replasman

tedavisi (ERT)'dir (15,16). Destekleyici tedavi beslenme ve fizyoterapi üzerine yoğunlaşmaktadır. Uyku sırasında pozitif basınçlı oksijen kullanımı, tonsillektomi, adenoidektomi, trakeostomi, kalp yetmezliğinin medikal ve cerrahi tedavisi, servikal dekompresyon, kornea nakli, ventriküler şant gibi komplikasyonların semptomatik tedavisi göz önüne alınmalıdır (3).

Çalışmamızda, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı tarafından izlenen MPS tip VI tanılı 11 hasta yer almaktadır. Bu hastalar tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'nda 1996-2016 tarihleri arasında başvuran MPS tip VI tanılı 11 hastanın takibi yapıldı. Hastaların tanı, klinik, laboratuvar ve izlem verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların başlangıç ve tedavi süresi içerisindeki değerlendirmeleri yapıldı: Oftalmolojik değerlendirme (görme keskinliği, kornea bakışı), kulak-burun-boğaz bakışı ve odiyometri, kardiyolojik değerlendirme (ekokardiyografi ve elektrokardiyografi), nörolojik incelemeler (elektromyografi) ve solunum fonksiyon testleri.

Elde edilen veriler SPSS programı (SPSS version 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların tanı yaşı ortalaması 5,38 yıl (minimum-maksimum: 1-11,58 yıl). Olgular beş (%45) kız, altı (%55) erkekte oluşmaktaydı. Hastaların ikisi kardeş olup bir hasta hariç hepsinde akrabalık öyküsü mevcuttu.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde dokuz (%82) hastada dismorfik yüz görünümü, üç (%27) hastada sık tekrarlayan üst solunum yolları enfeksiyonu (ÜSYE), üç (%27) hastada kemik deformiteleri mevcuttu. Tüm hastalarda dismorfik özellikler, boy kısalığı, tekrarlayan ÜSYE, hepatomegali, dizastozis multipleks saptandı. Bir hasta hariç tümünde korneal bulutlanma mevcuttu.

Hastaların yedisinde (%64) umbilikal herni mevcut olup bu hastalardan dördünde herni nedeniyle operasyon öyküsü mevcuttu. Sık tekrarlayan ÜSYE (sinüzit, otitis media, hipertrofik tonsilit) yakınmaları olan dört (%36) hastaya adenoidektomi yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, yedi (%64) hastada aort kapak yetmezliği, üç (%27) hastada trikuspid yetmezliği ve bir (%9) hastada pulmoner hipertansiyon bulguları saptandı. Tedavi alamayan iki hastada ağır kardiyak ve obstruktif tipte solunum problemleri mevcuttu.

İzlemede hayatını kaybeden üç hastanın ortalama yaşları 11,08 yıl olup tanı yaş ortalamaları 3,36 yıl idi. Hastaların iki tanesi tedavi almamış olup bir hasta 5,5 yıl ERT almasının ardından kaybedildi. 2006 yılından itibaren değişik sürelerde ERT (galsülfaz, 1 mg/kg/hafta) yapıldı. Hastaların ortalama

tedavi süresi beş yıl (minimum-maksimum: 2-10 yıl) idi. Tedavi sonrası hastaların ekokardiyografi ve solunum fonksiyon testlerinde anlamlı değişiklikler saptanmadı.

Tartışma

Maroteaux Lamy sendromu (MPS tip VI), dermatan sülfat birikimi ile sonuçlanan, arilsülfataz B eksikliği nedeni ile olan bir lizozomal depo hastalığıdır (2,3). Karakteristik klinik özellikleri arasında kaba yüz görünümü, boy kısalığı, kemik anormallikleri, kalp hastalıkları, işitme bozuklukları, kornea bulutlanması, karpal tünel sendromu, spinal kord basısı ve azalmış yaşam beklentisi yer almaktadır (9,10).

Çalışmaya alınan hastaların beşi (%45) kız, altısı (%55) erkek idi. Asya-Pasifik bölgesinde yapılan çalışmadaki sonuçlar mevcut çalışmamız ile benzer idi (%44 kız, %56 erkek) (17). Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise %40 kız, %60 erkek olarak belirtilmişti (18). Bu çalışmalar ışığında MPS tip VI'nın çok belirgin olmasa da erkek hastalarda daha sık görüldüğü sonucuna varılabilir.

Hastaların tanı yaşı ortalama 5,38 yıl idi. Choy ve ark. (17) yaptığı çalışmada ortalama yaş dört yıl iken Lin ve ark. (18) yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak 5,6 yıl idi.

Hastaların %91'inde akrabalık mevcuttu. 2015 yılında 18 MPS tip VI tanılı hastanın yer aldığı çalışmada akrabalık oranı %25 olarak bulunmuş (17). Bizim çalışmamızda akrabalık oranının yüksek olması, ülkemizdeki akraba evliliği oranının fazla olması nedeni ile olabilir.

Çalışmadaki hastaların %82'si dismorfik yüz görünümü, %27'si sık tekrarlayan ÜSYE ve %27'si kemik deformitesi şikayeti ile başvurmuş. Choy ve ark. (17) yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak en yaygın başvuru şikayetleri %65 kemik deformitesi, %43 dismorfik yüz görünümü ve %41 sık tekrarlayan ÜSYE idi. Bu farklılığın sebebi Asya-Pasifik bölgesindeki etnik kökeni farklı ülkelerin bu çalışmaya dahil edilmesi olabilir.

Ekokardiyografik değerlendirmede tüm hastalarda mitral kapak yetmezliği, %64 hastada aort kapak yetmezliği, %27 hastada triküspit yetmezliği saptandı. Yirmi sekiz MPS hastasının dahil edildiği bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak MPS Tip VI tanılı beş hastanın tamamından mitral kapak yetmezliği, %60'ında da aort kapak yetmezliği mevcuttu (18). Choy ve ark. (17) yaptığı çok merkezli çalışmada ise hastaların %22'sinde mitral kapak yetmezliği, %11'inde aort kapak yetmezliği saptandı.

Pulmoner hipertansiyon belirlenen bir hasta izlemde kaybedildi. Yapılan bir çalışmada MPS hastalarındaki pulmoner hipertansiyon (PH) varlığı, artmış mortalitenin belirteci olarak kabul edilmiş (19), ancak MPS tip VI hastalarındaki PH'nin etiyolojisi ve mekanizması halen bilinmemektedir.

Sonuç

Mukopolisakkaridoz tip VI (MPS tip VI), klinik olarak heterojen ve N-asetilgalaktozamin-4-sülfataz aktivitesinde eksikliğin neden olduğu multiorgan tutulumu ile giden ilerleyici

bir hastalıktır (2). Hem hasta yakınları hem de hekimler tarafından hastalığın farkındalığının artması gerekmektedir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa, klinik sonuçlara o derece anlamlı etki sağlayarak, hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilen galsülfaz (rekombinant insan ASB, rhASB) varlığı nedeni ile MPS tip VI'nın erken tanısı önem taşımaktadır (20,21). Erken tanı ayrıca aileye hayati genetik bilgi sağlar ve bu durum gelecekteki gebelik kararını etkileyebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma retrospektif olarak incelenmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Esra Er, Ebru Canda, Konsept: Esra Er, Ebru Canda, Dizayn: Esra Er, Veri Toplama veya İşleme: Esra Er, Analiz veya Yorumlama: Esra Er, Eser Sönmez, Mahmut Çoker, Sema Kalkan Uçar, Literatür Arama: Esra Er, Yazan: Esra Er.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. [A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B]. *Presse Med* 1963;71:1849-52.
2. Neufeld E, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C, Beaudet A, Sly S, (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York, McGraw-Hill, 2001. p. 3421-52.
3. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007;120:405-18.
4. Costa-Motta FM, Bender F, Acosta A, et al. A community-based study of mucopolysaccharidosis type VI in Brazil: the influence of founder effect, endogamy and consanguinity. *Hum Hered* 2014;77:189-96.
5. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
6. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inher Metab Dis* 2005;28:1011-7.
7. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *Eur J Pediatr* 1997;156:650-4.
8. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalence of lysosomal storage diseases in Portugal. *Eur J Hum Genet* 2004;12:87-92.
9. Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, Nicely H. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. *Int Ophthalmol* 2009;29:267-9.
10. Gomes BD, Souza Gda S, Viana GM, et al. Visual dysfunction of type I and VI mucopolysaccharidosis patients evaluated with visual evoked cortical potential. *Case Rep Ophthalmol* 2012;3:104-12.
11. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI

- (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:130-5.
12. Arslan N, Mavi A, Kalkan S, et al. Findings of hepatobiliary scintigraphy and liver biopsy in Maroteaux-Lamy syndrome presenting as neonatal cholestasis. *Pediatr Int* 2006;48:498-500.
 13. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, 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 A* 2005;134:144-50.
 14. Thümler A, Miebach E, Lampe C, et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:1071-9.
 15. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab* 2011;102:111-5.
 16. P.Harmatz P,Whitley CB, Waber L, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI(Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144:574-80.
 17. Choy YS, Bhattacharya K, Balasubramaniam S, et al. Identifying the need for a multidisciplinary approach for early recognition of mucopolysaccharidosis VI (MPS VI). *Mol Genet Metab* 2015;115:41-7.
 18. Lin HY, Chuang CK, Chen MR, et al. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Mol Genet Metab* 2016;117:431-7.
 19. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young* 2010;20:254-61.
 20. J McGill JJ, Inwood AC, Coman DJ, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI from 8 weeks of age - a sibling control study. *Clin Genet* 2010;77:492-8.
 21. Furujo M, Kubo T, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme