

Mukopolisakkaridoz tip IVa'da (Morquio sendromu) spinal tutulum: Tanı ve izlemde MRG'nin önemi

Spinal involvement in mucopolysaccharidosis type IVa (Morquio syndrome): The importance of MRG in diagnosis and follow-up

Elçin Aydın¹ ID, Cenk Eraslan² ID, Ebru Canda³ ID, Havva Yazıcı³ ID,
Sema Kalkan Uçar³ ID, Mahmut Çoker³ ID, Cem Çallı² ID, Ömer Kitiş² ID

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Metabolizma ve Beslenme Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Mukopolisakkaridoz (MPS) tip IVa (Morquio Sendromu) otozomal resesif geçişli N-asetilgalaktozamin-6-sulfataz eksikliği sonucu görülen multisistemik tutulum gösteren bir hastalıktır. İskelet sisteminin etkilenmesi temel bulgudur ve odontoid hipoplaziye bağlı servikal miyelopati ve atlantoaksiyal sublüksasyona bağlı ağır nörolojik komplikasyon riski yüksektir. Şiddetli kifoskolyoz, platispondili, vertebra korpuslarında yuvarlaklaşma da sıklıkla izlenebilen diğer iskelet deformiteleridir. MPS IVa tanısıyla izlenen 12 hastanın klinik bulguları ve spinal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: MPS tip IVa tanısıyla izlenen 12 hastanın demografik özellikleri, sistem tutulumları ve spinal MRG bulguları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 13.5 (4-33) iken, ortalama tanı yaşı 8 (3-32) idi. 12 hastadan 5'i erkek, 7'si kadındı. Sistemik muayenede korneal bulutlanma (11 olgu) işitme kaybı (5 olgu), hepatomegali (4 olgu), adenoid hipertrofi (opere edilmiş 4 olgu), kardiyak tutulum (9 olgu), tüm hastalarda kemik incelemede disostozis multipleks bulguları saptandı. Spinal MRG'de tüm hastalarda vertebra korpus yükseklik kaybı ve vertebra plana bulgusu, intervertebral disk mesafelerinde genişleme, farklı seviyelerde disk protrüzyonları, *foramen magnum*da daralma tespit edildi. Dört hastada *foramen magnum* düzeyinde kranioservikal bileşkede myelopatik değişiklikler görüldü.

Sonuç: Hastalar özellikle klinik ve radyolojik bulguları ile tedavi seçenekleri ve dekompresif cerrahi gerekliliği açısından değerlendirilmelidir. Hastaların multidisipliner izlemi, komplikasyonların önlenmesinde ve erken tedavide önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: Mukopolisakkaridoz, Morquio sendromu, spinal, manyetik rezonans görüntüleme.

Abstract

Aim: Mucopolysaccharidosis (MPS) type IVa (Morquio syndrome) is a disease that makes multisystemic involvement observed as a result of N-acetylgalactosamine-6-sulfatase deficiency with autosomal recessive transition. The effect on the skeletal system is the main finding and there is a high risk of cervical myelopathy due to odontoid hypoplasia and severe neurological complication due to atlantoaxial subluxation. Severe kyphoscoliosis, platyspondylia, rounding in vertebra corpus can be considered among other frequently encountered skeletal deformities. The clinical findings and spinal magnetic resonance imaging (MRI) findings of 12 patients monitored with a diagnosis of MPS IVa were evaluated.

Materials and Methods: The demographic features, system involvement and spinal MRI findings of 12 patients monitored with MPS type IVa were recorded.

Results: The average age of the patients included in the study is 13.5 (4-33) whereas the average age of diagnosis is 8 (3-32). Five patients among 12 patients were boys and 7 were girls. In systemic examination, corneal clouding (11 patients), hearing loss (5 patients), hepatomegaly (4 patients), adenoid hypertrophy (operated 4 patients), cardiac involvement (9 patients) and dysostoses multiplex were detected in all patients' bone surveys. In spinal MRI, vertebra corpus height loss and vertebra plana finding, expansion in intervertebral disc distances, disc protrusions at various levels, contraction in foreman magnum were observed in all patients. In four patients, myelopathic variations were observed in craniocervical compound at the level of foramen magnum.

Conclusion: The patients should be evaluated in terms of treatment options and decompressive surgical necessity with the clinical and radiological findings. The multidisciplinary follow-up of the patients has a significant role as to the prevention of complications and early treatment.

Keywords: Mucopolysaccharidosis, Morquio syndrome, spinal, magnetic resonance imaging.

Giriş

Mukopolisakkaridoz (MPS) tip IV lizozomal depo hastalığıdır. Dünyadaki toplam görülme sıklığı 200.000 doğumda birdir. A ve B olmak üzere iki tipi bulunmakta olup en sık rastlanılanı tip A'dır. MPS tip IVa (Morquio sendromu) otozomal resesif geçişli, N-setilgalaktozamin-6-sulfataz eksikliği nedeni ile keratan sülfatın parçalanamaması sonucu multisistemik etkilenme ile kendini gösteren bir hastalıktır. Morquio sendromunda en önemli morbidite ve mortalite sebebi spinal etkilenmedir. Erken tanı ve zamanında müdahale ile nörolojik kötüleşme ve fonksiyon kaybının önlenmesi mümkündür. Radyolojik inceleme yöntemleri, özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hastaların takibinde önem taşır. Bu çalışmanın amacı, MPS tip IVa hastalarının multi-sistem tutulumuna bağlı semptomları gözden geçirmek, özellikle morbidite ve mortalite kaynağı olan spinal tutulumun tanı ve takibinde MRG'nin önemini vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde MPS tip IVa tanısı ile izlenen 5'i erkek 7'si kız çocuğu toplam 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve tanı anındaki yaşları ile multisistemik muayene bulguları kaydedildi. Her hastaya 1.5 T MRG cihazı (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Germany) ile servikal, torakal ve lomber bölgelere, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda, aksiyel, koronal ve sagittal planlarda çekim yapıldı. Tüm MRG bulguları tek radyolog tarafından değerlendirildi. Vertebra korpus yükseklikleri, intervertebral disk mesafesi, diskteki değişiklikler ve disk protrüzyonları, *foramen magnum* genişliği ve spinal kordtaki myelopatik değişiklikler saptandı. Bu veriler ışığında tedavi ve tedavi sonrası izlem planlandı. İzlem periyodunda hastaların nörolojik bulguları kaydedildi.

Hastaların ebeveynleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve imzalı onamları alındı.

Bulgular

Bu çalışma, MPS tip IVa (Morquio sendromu) tanısı ile izlenen 7'si kız (%58.3), 5'i erkek (%41.6) toplam 12 çocuk ile gerçekleştirildi. Hastaların yaşları 4 ile 33 arasında değişmekte olup ortalaması 13.5 idi. Tanı aldıkları andaki yaşları ise 3-32 arasında değişmekte (ortalama 8) idi.

Sistemik muayenede 11'inde korneal bulutlanma, 5'inde işitme kaybı, 4'ünde hepatomegali, 4'ünde adenoid hipertrofi, 9'unda kardiyak tutulum (8'inde kapak tutulumu -en sık mitral kapak-, 1'inde kapak tutulumu ve kardiyomyopati), tüm hastalarda kemik incelemede disostosis multiplex bulguları saptandı.

Spinal MRG değerlendirmesinde; hastaların tümünde vertebra korpus yükseklik kaybı ve vertebra plana bulgusu, intervertebral disk mesafelerinde genişleme, farklı seviyelerde disk protrüzyonları ve *foramen magnum*da daralma tespit edildi. Dört hastada *foramen magnum* düzeyinde kranioservikal bileşkekte myelopatik değişiklikler görüldü (Şekil-1).



Şekil-1. MPS tip IVa tanılı hastanın servikotorakal (A) ve lumbosakral (B) bölgelerine yönelik T2 ağırlıklı imajlarda; vertebra korpuslarında yükseklik kaybı (*vertebra plana*), inter-vertebral disk aralıklarında genişleme, *foramen magnum*da daralma ve kranioservikal bileşkekte düzeyinde spinal kordta kompresyona sekonder myelopatik sinyal değişiklikleri izlenmektedir.

Tüm bulgular ışığında hastaların tedavileri planlandı. İki hastaya spinal kanal kompresyonu nedeniyle dekompresif cerrahi endikasyonu kondu. On yedi yaşında spinal kanal kompresyon cerrahisi planlanan hasta solunum sistemi komplikasyonu nedeniyle kaybedildi. Hastaların sekizi tanı sonrası *elosulfase alfa* tedavisi ile takip edilmektedir. Hastaların takipleri sistemik muayene ve spinal MRG şeklinde yıllık kontrollerle yapılmaktadır. Takip hastalarında yeni gelişen nörolojik bulgu ya da spinal MRG bulgusu ayırt edilmemiştir. Üç hasta dışında tüm hastalar desteksiz yürüyebilmektedir.

Tartışma

MPS tip IVa (Morquio Sendromu) hücrelerde N-galaktozamin-6-sülfataz eksikliği sonucu keratan sülfat birikmesi sonucu iskelet deformiteleri ve multisistem tutulum ile giden lizozomal depo hastalığıdır. Otozomal resesif geçiş göstermektedir. MPS tip IVa hastalarında kemik ve kırıldaktaki proteoglikanın ana maddesi olan keratan sülfatın birikimi sonucu özellikle iskelet displazisi ve kısa boyluluk, disostozis multipleks adı verilen kemik deformiteleri hastalığın en sık semptomlarıdır (1,2). MPS tip IVa görme, işitme, kardiyovasküler ve solunum sistemlerinde de bozukluk yaratan multisistemik bir hastalıktır (1-4). Semptomlar hızlı progresyon gösteren hastalarda 1 yaşına yakın zamanda, daha yavaş progresyonu olan hastalarda ise genellikle ikinci dekada kendini gösterir (1,2). Şiddetli fenotipi olan bireylerde; servikal myelopatiye bağlı paralizi, solunum yetmezliği, kalp anomalileri yaşam süresini azaltıp 2. veya 3. dekada ölüme yol açabilir (1-3). Buna karşın hafif dereceli MPS tip IVa hastalarında yaşam beklentisi normale yakın veya normal sınırlarda olabilir (1-3). Tanı idrar testi, kan testi ya da deri biyopsisinden N-asetilgalaktozamin-6 sülfataz enziminin etkililiğini araştırma şeklinde ya da genetik testlerle konabilir.

MPS tip IVa hastalarında spinal kord tutulumu iki şekilde olmaktadır, bunlardan en sık olanı instabiliteye ve C1-C2 seviyesinde kordun basısı nedeniyle myelopati, paralizi ve hatta ani ölüm ile sonuçlanan servikal spinal tutulumdur. Diğer neden ise torakolomber bölgedeki kifotik deformiteye bağlı spinal kord basısı sonucu gelişen paralizdir (1,3). Nörolojik defisit ve komplikasyonların önlenmesinde, servikal instabilite, spinal stenoz, spinal kord kompresyonunun erken tanısı önemlidir. Bu nedenle MPS tip IVa hastalarının gerek tanı gerekse takibinde MRG'den yararlanılmaktadır (1,5,6).

Spinal bölgede MPS tip IVa hastalarında görülen anomaliler disostozis multipleks adı ile anılır. Bunlar; densin inkomplet ossifikasyonu sonucu dens hipoplazisi ya da *os odontoideum*, platispondili, anterior vertebral gagalaşma, torakolomber kifozdur (1,7). Servikal spinal subluksasyon ya da instabilite dens hipoplazisi ve

ligaman laksitesi sonucu gelişir. Düşme ya da kamçı hareketi ile spinal stenoz ve bunun sonucu nörolojik defisit ya da ani ölüm gerçekleşebilir (1). Spinal kanal stenozu fokal ya da diffüz olabilir, bağ dokularındaki kalınlaşma ve disklerdeki *bulging* buna sebeptir. Servikal düzeyde spinal kanal anteroposterior çapının 14 mm'nin altında olmasına spinal stenoz denir (1,8). Spinal kord kompresyonu; üst servikal, servikotorasik ve torakolomber düzeylerde olabilir (1,5,7,9-12).

Etiyolojik faktörler olarak ligaman kalınlaşması, servikal instabilite, atlantoaksiyel bölgede kırıldak ve ligaman hipertrofisi, posterior longitudinal ligamanda kalınlaşma, disk protrüzyonu ve torakolomber kifozdur (1,5,10,11-14). Spinal kanal çapı, kemik yapılarıdaki deformite, disk değişiklikleri, spinal stenoz bulgusu ve spinal kordtaki zedelenmenin saptanmasında MRG büyük önem taşımaktadır (1). Nörolojik muayene ve spinal bölgenin MRG ile incelenmesi hastaların tedavisinde ve olası nörolojik komplikasyonların önlenmesinde primer rol oynamaktadır. T1 ve T2 ağırlıklı aksiyel ve sagittal imajların posterior fossadan sakrum ortasına dek alınması MPS tip IVa hastaları için en az sürede alınabilecek ve genel fikir sahibi olabileceğimiz değerlendirmedir (1). Hastalarımızın hepsine MRG tetkiki uygulandı, tümünde vertebra korpus yükseklik kaybı ve vertebra plana bulgusu, intervertebral disk mesafelerinde genişleme, farklı seviyelerde disk protrüzyonları ve *foramen magnumda* daralma saptandı. Dört hastada *foramen magnum* düzeyinde kranioservikal bileşkede myelopatik değişiklikler görüldü.

MPS tip IVa hastalarının takibinde önerilen 6 ayda bir nörolojik değerlendirme, spinal bölgenin yıllık MRG ile taranması, 2-3 senede bir servikal spinal bölgenin anteroposterior, lateral, fleksiyon ve ekstansiyon grafileri ile değerlendirilmesi, 1-3 yılda bir servikal spinal kanalın fleksiyon ve ekstansiyonda MRG ile değerlendirilmesidir. Söz konusu tetkiklerin tanı anında da yapılması gerekmektedir. Operasyon planlanan hastalara ise bilgisayarlı tomografi ile ilgilenilen bölgeye yönelik değerlendirme yapılması önerilmektedir (1,15). Hastalarımız tanı anında sözü edilen incelemelerden geçirilmiş ve solunum yetersizliği nedeniyle kaybedilen bir hastamız hariç takipleri önerilen aralıklarla söz edilen şekilde yapılmaktadır.

Hastalarda patolojik refleks gelişmesi, instabiliteyle birlikte nörolojik defisit saptanması, MRG'de spinal kordta kompresyon ve sinyal değişikliği (semptom olmasa bile) operasyon endikasyonlarıdır. Erken yaşta profilaktik olarak füzyon ve/veya dekompresyon cerrahisi öneren bazı yayınlar vardır (1,14). Bazı yazarların deneyimlerine ve literatürdeki birkaç seriye göre cerrahi sonrası kısa dönem sonuçlar yüz güldürücüdür (10,11,14,16,17). Hastalarımızdan iki tanesine spinal kanal kompresyonu nedeniyle dekompresif cerrahi

endikasyonu konuldu. 17 yaşında spinal kanal kompresyon cerrahisi planlanan hasta solunum sistemi komplikasyonu nedeniyle kaybedildi.

Elosulfase alfa [Vimizim®] insan lizozomal enzimi olan N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz rekombinan formudur. MPS tip IVa tedavisinde kullanılmaktadır (18,19). İlaç tedavisi ile ilgili uzun dönem çalışmalar gündeme gelmiş ve hastalar üzerindeki etkinliği araştırılmaktadır. Hastalarımızdan sekiz tanesi *elosulfase alfa* tedavisi ile takip edilmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Hasta sayımızın az olması bunların başında yer almaktadır.

Hastalarımızın uzun dönem takipleri bulunmamaktadır. Gerek sistemik gerekse radyolojik bulguların uzun dönemli kayıtları hastaların tedavilerinin etkinliğini değerlendirmede faydalı olacaktır.

Sonuç

MPS tip IVa (Morquio sendromu) özellikle spinal tutulumu nedeniyle morbidite ve mortalite nedenidir. Düzenli aralıklarla nörolojik değerlendirme ve MRG inceleme olası komplikasyonları önlemede faydalı olacaktır.

Referanslar

1. Solanki GA, Martin KW, Theroux MC, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): Presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis* 2013;36(2):339-55.
2. Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio a registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *J Inherit Metab Dis* 2007;30(2):165-74.
3. Tomatsu S, Montano AM, Oikawa H, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A disease): Clinical review and current treatment. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(6):931-45.
4. Hendriksz CJ, Al-Jawad M, Berger KI, et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *J Inherit Metab* 2013;36(2):309-22.
5. Hughes DG, Chadderton RD, Cowie RA, Wraith JE, Jenkins JP. MRI of the brain and craniocervical junction in Morquio's disease. *Neuroradiology* 1997;39(5):381-5.
6. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): A clinical review. *J Inherit Metab Dis* 1996;19(3):357-65.
7. Lachman R. *Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders and Skeletal Dysplasias* Mosby; Philadelphia: 2007.
8. Kessler JT. Congenital narrowing of the cervical spinal canal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38(12):1218-24.
9. Blaw ME, Langer LO. Spinal cord compression in Morquio-Brailsford's disease. *J Pediatr* 1969;74(4):593-600.
10. Dalvie S, Skinner J, Vellodi A, Noorden MH. Mobile thoracolumbar gibbus in Morquio type A: The cause of paraparesis and its management. *J Pediatr Orthop B* 2001;10(4):328-30.
11. Holte DC, Rogers MA, Ransford AO, Crockard HA. Thoracic spinal cord compression in Morquio-Brailsford's disease. *Neuro Orthopedics* 1994;16(1):31-7.
12. Stevens JM, Kendall BE, Crockard HA, Ransford A. The odontoid process in Morquio-Brailsford's disease. The effects of occipitocervical fusion. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73(5):851-8.
13. Ashraf J, Crockard HA, Ransford AO, Stevens JM. Transoral decompression and posterior stabilisation in Morquio's disease. *Arch Dis Child* 1991;66(11):1318-21.
14. Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modagheh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78(2):307-13.
15. Mackenzie WG, Dhawale AA, Demczko MM, et al. Flexion-extension cervical spine MRI in children with skeletal dysplasia: Is it safe and effective? *J Pediatr Orthop* 2013;33(1):91-8.
16. Ain MC, Chaichana KL, Schkrohowsky JG. Retrospective study of cervical arthrodesis in patients with various types of skeletal dysplasia. *Spine* 2006;31(6):169-74.
17. Houten JK, Kinon MD, Goodrich JT. Morquio's syndrome and craniocervical instability. *Pediatr Neurosurg* 2011;47(3):238-40.
18. Lyseng-Williamson KA. Elosulfase Alfa: A review of its use in patients with mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A syndrome). *BioDrugs* 2014;28(5):465-75.
19. Regier DS, Tanpaiboon P. Role of elosulfase alfa in mucopolysaccharidosis IVA. *Appl Clin Genet*. 2016;14(9):67-74.