



Kocaeli Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Metabolizma Hastalıkları Bölümü Olgu Sunumu

17 Kasım 2021

İnt. Dr. Vedat Mallı



VAKA

- T.I
- DT: 14.03.2019
- Şikayet: 2,5 yaşında erkek, kaba yüz görünümü, iki kardeş kaybı

Öykü

- Kardiyoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran hastanın AY, MVP ve MY saptanmış
- Metabolik hastalıklar açısından tarafımıza yönlendirildi

Özgeçmiş

- Prenatal takipli, özellik yok
- Term, NSD, 3800gr
- Postnatal özellik yok
 - 1 yaşında sözcük söylemeye başlamış.
 - 1,5 yaşında yürümeye başlamış

Soygeçmiş

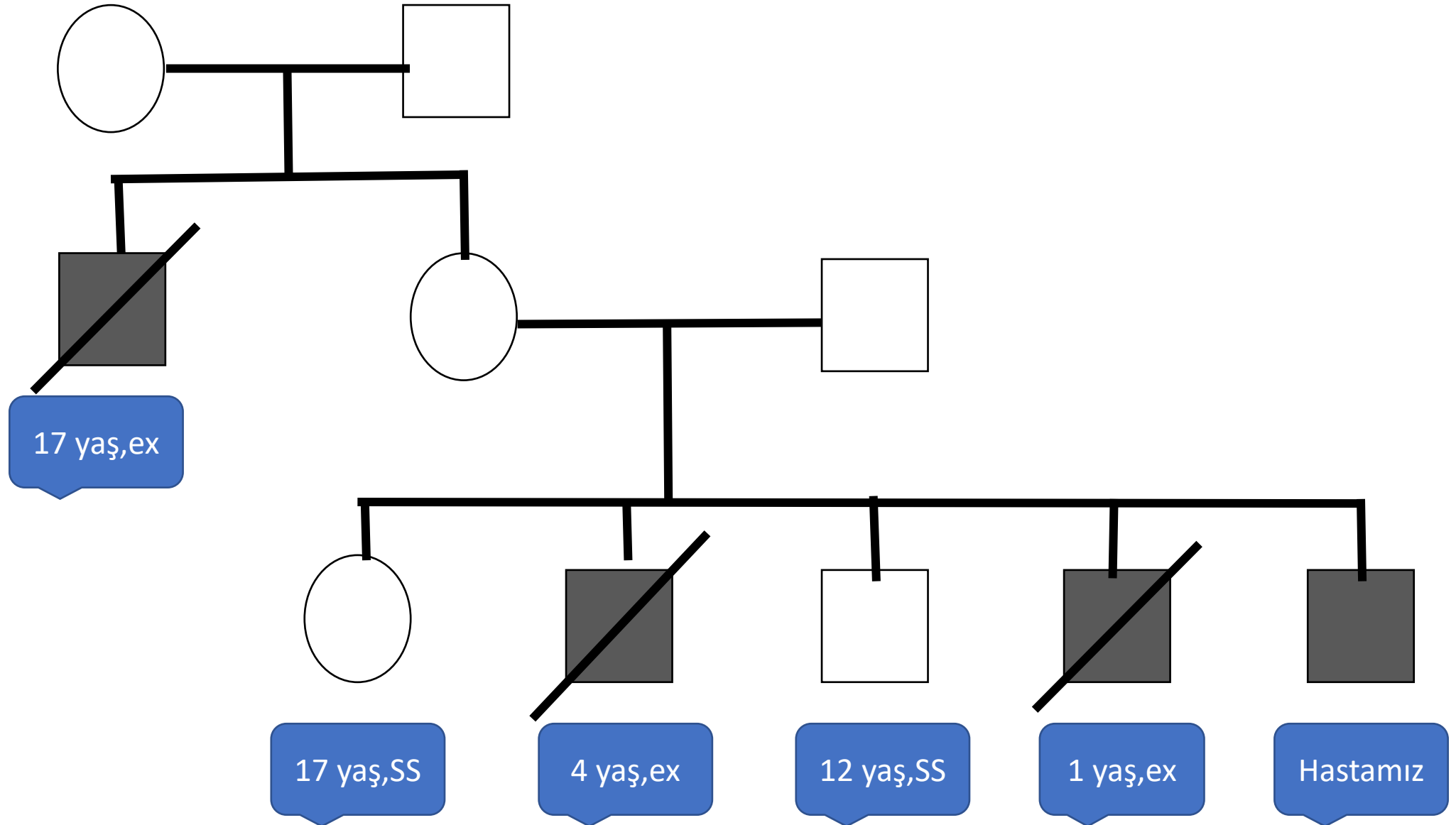
- Anne: 38 yaşında, SS
- Anne baba arasında akrabalık yok
- G1: 17 yaş kız, SS
- G2: 4 yaş erkek, benzer hastalık öyküsü ile kaybedilmiş
- G3: 12 yaş erkek, sağ sağlıklı
- G4: 1 yaş erkek, benzer hastalık öyküsü ile kaybedilmiş
- G5: Hastamız
- Annenin erkek kardeşi 17 yaşında, benzer hastalık öyküsü ile kaybedilmiş

Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, **kaba yüz görünümü**
 - **Hırıltılı solunum**
 - Tüm odaklarda **pansistolik üfürüm**
 - **Karaciğer 4 cm, dalak 2 cm kot altında** ele geliyor
 - Bağımsız yürüyor, cümle kuruyor
-
- BÇ: 51,5 cm (<3p)
 - VA: 15 kg (<3p)
 - Boy: 85 cm (<3p)

Patolojik bulgular

- Kaba yüz görünümü
- Hırıltılı solunumu
- Büyüme geriliği
- Hepatosplenomegali
- AY, MVP, MY
- Benzer hastalık nedeniyle iki kardeş kaybı ve dayının kaybı

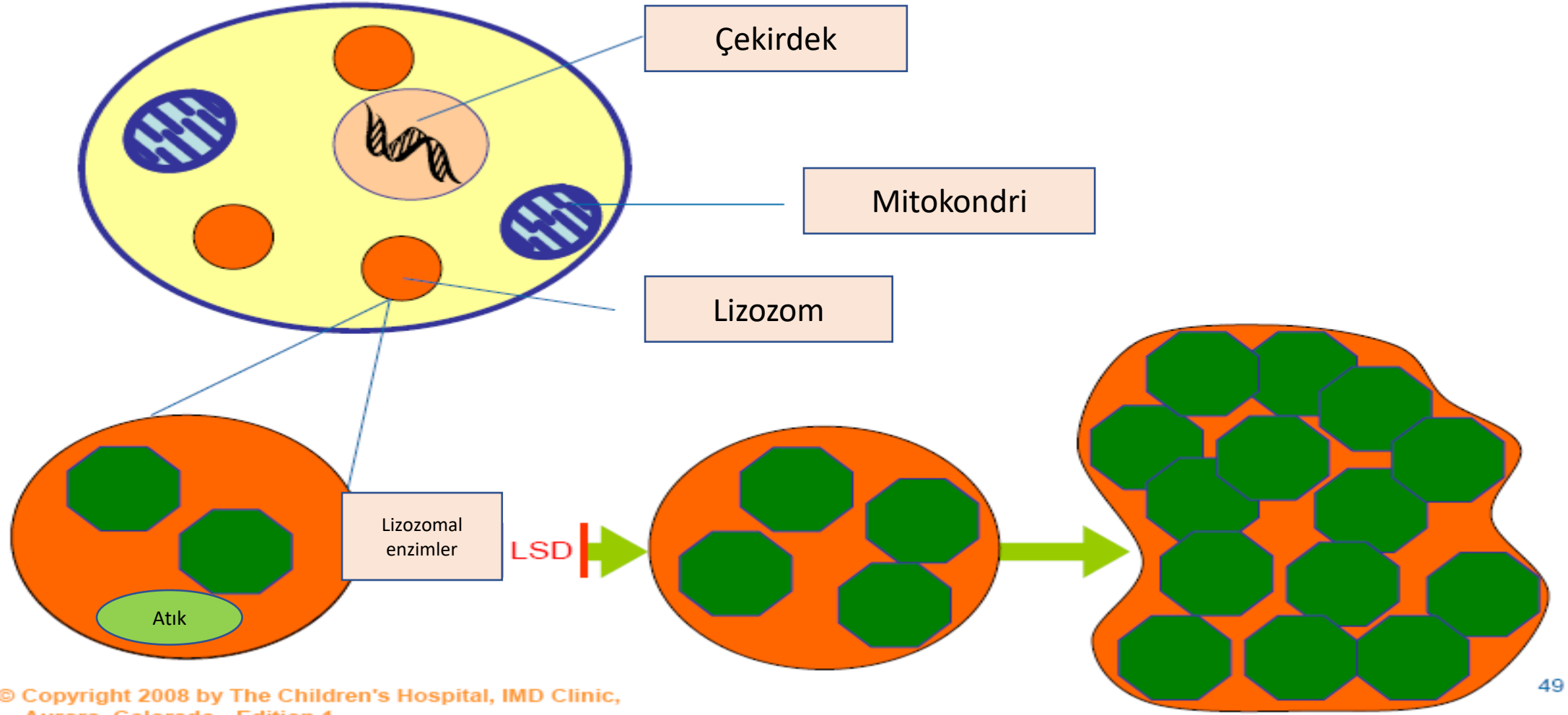


- Ön Tanılar

- Ek Tetkikler

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

- Lizozomal hastalıklar, lizozom içinde yıkılması gereken materyalin, enzim eksikliği nedeniyle yıkılamayıp depolandığı genetik hastalıklardır.
- Tümü, ilerleyici, çoklu sistem tutulumu ile giden, yaşam kalitesini bozan ve yaşamı tehdit eden hastalıklardır.
- 50'nin üzerinde lizozomal depo hastalığı bilinmektedir.



© Copyright 2008 by The Children's Hospital, IMD Clinic, Aurora, Colorado - Edition 1

Hücre, doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu

LİZOZOMAL DEPO HASTALIKLARI

1. SFİNGOLİPİDOZLAR

GM2 gangliosidozis

Niemann Pick hastalığı Tip A,B,C

Gaucher hastalığı Tip 1,2,3

Fabry hastalığı

Metakromatik lökodistrofi

Krabbe hastalığı

GM1 gangliosidozis

Multipl sülfataz eksikliği

2. OLİGOSAKKARİDOZLAR

3. MUKOPOLİSAKKARİDOZLAR

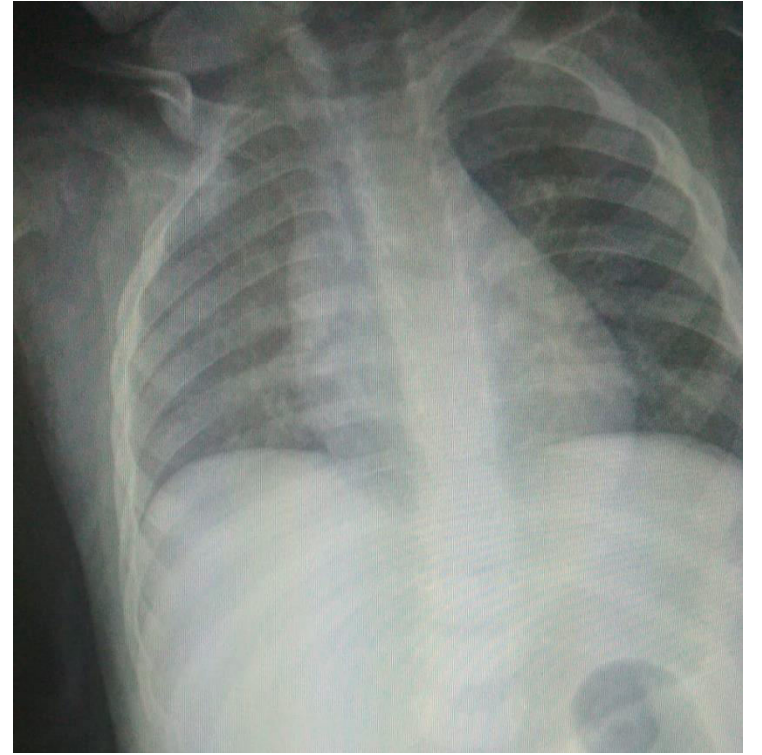
4. NÖRONAL SEROİD LİPOFUSİNOZLAR

5. SİALİK ASİT DEPO HASTALIKLARI

6. MUKOLİPİDOZLAR

7. DİĞER

- Kardiyak değerlendirme
- Karın USG
- Kemik grafileri
- KBB muayenesi
- Göz muayenesi



- Aile öyküsü
- Büyüme geriliği
- Kaba yüz görünümü
- Hırıltılı solunum (üst solunum yolu daralmasına ait bulgular)
- Kalp kapakçıklarında tutulum
- Hepatosplenomegali
- Dizostozis multipleks



- Mukopolisakkaridozlar, daha az sıklıkla oligosakkaridozları düşündürür

Mukopolisakkaridozlar açısından enzim ve genetik analiz istendi



***IDS* geninde p.L522P (c.1565T>C) mutasyonu hemizigot mutasyon saptandı**



İdursulfaz 0,5 mg/kg/hafta bir tedavisine başlandı

X'e BAĞLI GEÇENLİZOZOMAL HASTALIKLAR

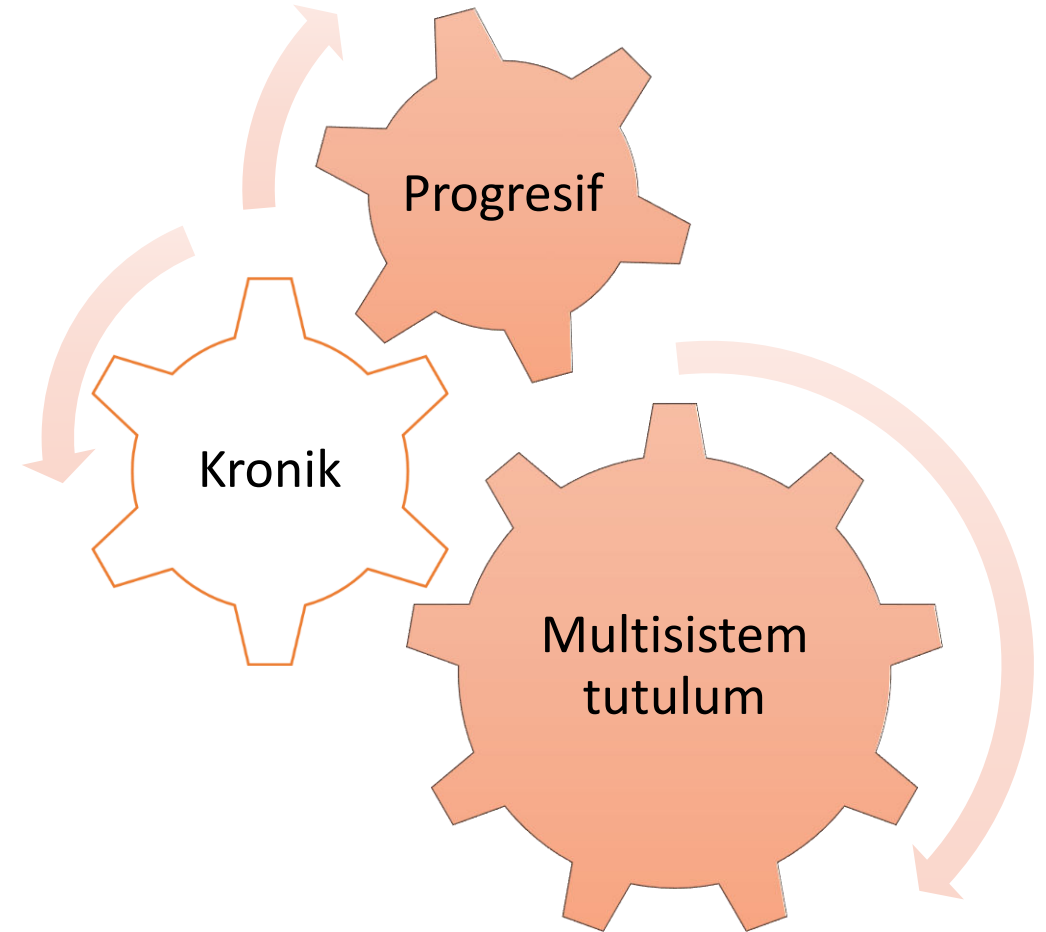
- Hunter disease
- Fabry disease
- Danon disease

Mukopolisakkaridoz nedir?

- Glikozaminoglikanları (GAG) lizozom içerisinde parçalayan asit hidrolazların eksikliğine bağlı olarak gelişen ve diğer tüm lizozomal depo hastalıkları gibi **kronik, ilerleyici ve çoklu sistem tutulumu** ile karakterize kalıtsal hastalıklardır.

Mukopolisakkaridozlar

- Lizozomal enzim eksikliği
(asit hidrolazlar)
- Dokularda GAG birikimi
(DS, HS, KS, CS, HA)
- Geniş klinik spektrum
- Kronik
- Progresif
- Multisistemik tutulum
- Nadir (insidans 1:25000)



Glikozaminoglikanların karakteristik özellikleri

GAG	Lokalizasyon	Özellik
Hiyaluronat	Sinoviyal sıvı, vitröz sıvı, konnektif doku	Büyük polimerler halinde
Kondroitin sülfat	Kartilaj, kemik, kalp kapakları	En yoğun bulunan GAG
Heparan sülfat	Bazal membranlar, hücre yüzeyleri	Yüksek glukozamin içerir
Heparin	Akciğerler, karaciğer ve kalp kapaklarındaki mast hücreleri	Yüksek sülfat içerir
Dermatan sülfat	Cilt, kan damarları, kalp kapakları	
Keratan sülfat	Kornea, kemik, kartilaj	

Mukopolisakkaridozlar

MPS		Gen	Enzim	GAG
MPS I H	Hurler	4p16.3	α -L-İduronidaz	DS, HS
MPS I H/S	Hurler/Scheie			
MPS I S	Scheie			
MPS II	Hunter	Xq27-28	İduronat sülfataz	DS, HS
MPS III A	Sanfilippo A	17q25.3	Heparan-S-sülfamidaz	HS
MPS III B	Sanfilippo B	17q21.1	N-asetilglukozaminidaz	HS
MPS III C	Sanfilippo C	8p11-q13	Asetil CoA glukozamin N-asetil transferaz	HS
MPS III D	Sanfilippo D	12q14	N-asetil- α -glukozamin-6-sülfataz	HS
MPS IV A	Morquio A	16q24	N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz	KS
MPS IV B	Morquio B		β -galaktozidaz	KS
MPS VI	Maroteaux-Lamy	5q11-13	N-asetilgalaktozamin-6-sülfataz (Arilsülfataz- B)	DS
MPSVII	Sly	7q21-22	β -glukronidaz	DS, HS
MPS IX	Natowicz	3p21.3	Hiyaluronidaz	Hiyaluronan

Mukopolisakkaridozlarda genel semptomlar

- **Başlangıç:** Her yaş
- **Organ tutulumu:**
 - Sinir sistemi (SSS, periferik sinirler)
 - Göz
 - Kulak-burun-boğaz
 - Kalp (miyokard, kapaklar)
 - Karaciğer-dalak
 - İskelet ve eklemler
 - Kas
 - Cilt

KLİNİK BULGULAR

NÖROLOJİK

Gelişim geriliği/ MR
Baş ağrısı
Kommünikan hidrocefali
Karpal tünel sendromu
Spinal kord kompresyonu

KBB

Mikst tip işitme kaybı

GÖZ

Korneal bulutlanma
Glokom
Retinopati
Papil ödem

KARDİYOVASKÜLER

Valvüler kapak hastalığı
Kardiyomiyopati

SOLUNUM SİSTEMİ

Obstrüktif uyku apnesi
Restriktif akciğer hastalığı
Reaktif hava yolu hastalığı

KAS İSKELET SİSTEMİ

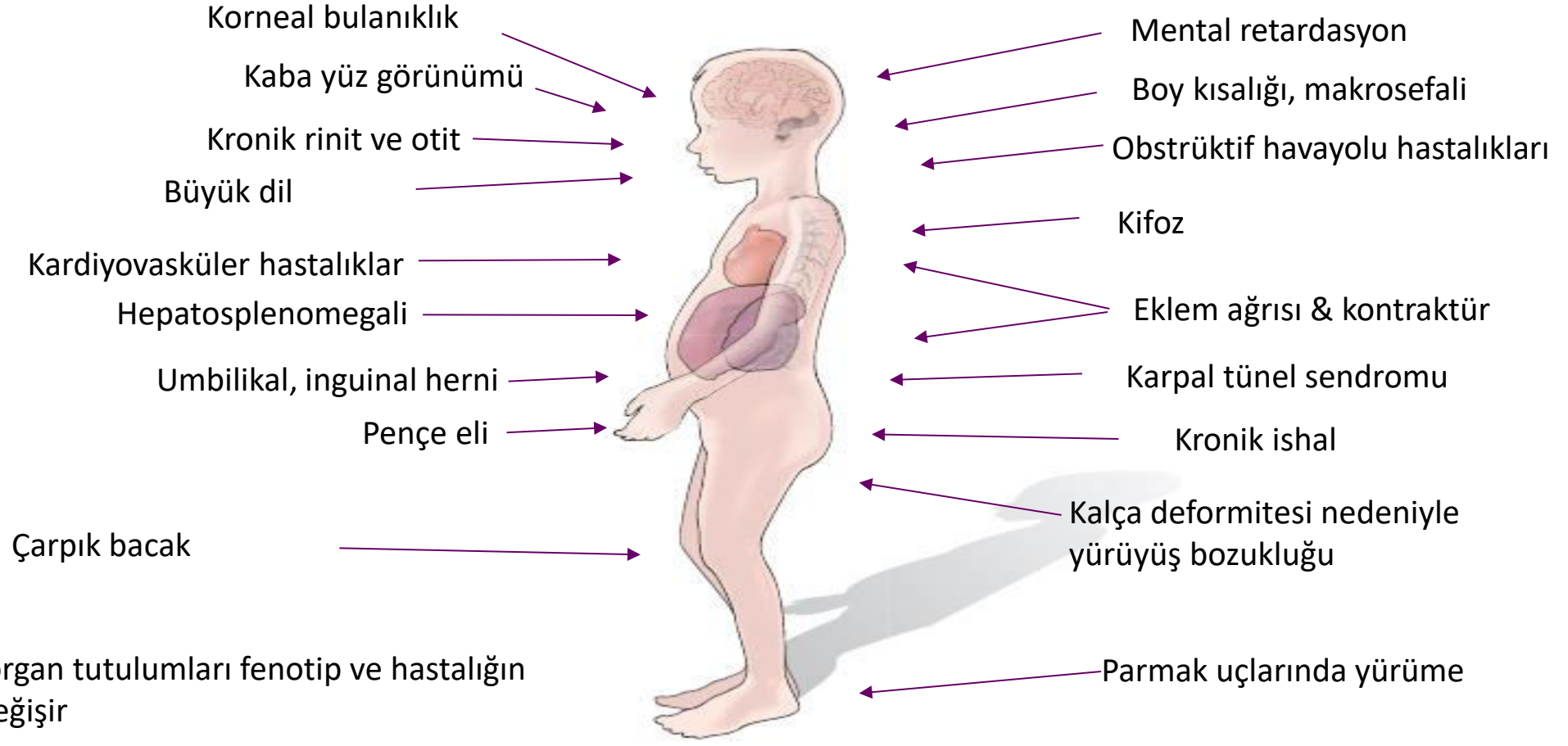
Eklem sertliği-kontraktür
Eklem ağrısı
Boy kısalığı/spinal deformite

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Hepatomegali
Splenomegali
İnguinal/umbilikal herni
Diyare

KRONİK ENFEKSİYONLAR

Otitis media
Pnömoni



Anormal yüz görünümü

- Kaba yüz görünümü
- Kılınmada artış
- Kafa şeklinde değişiklik (makrosefali/skafosefali)
- Dil büyüklüęü
- Diş/dişeti değişiklikleri



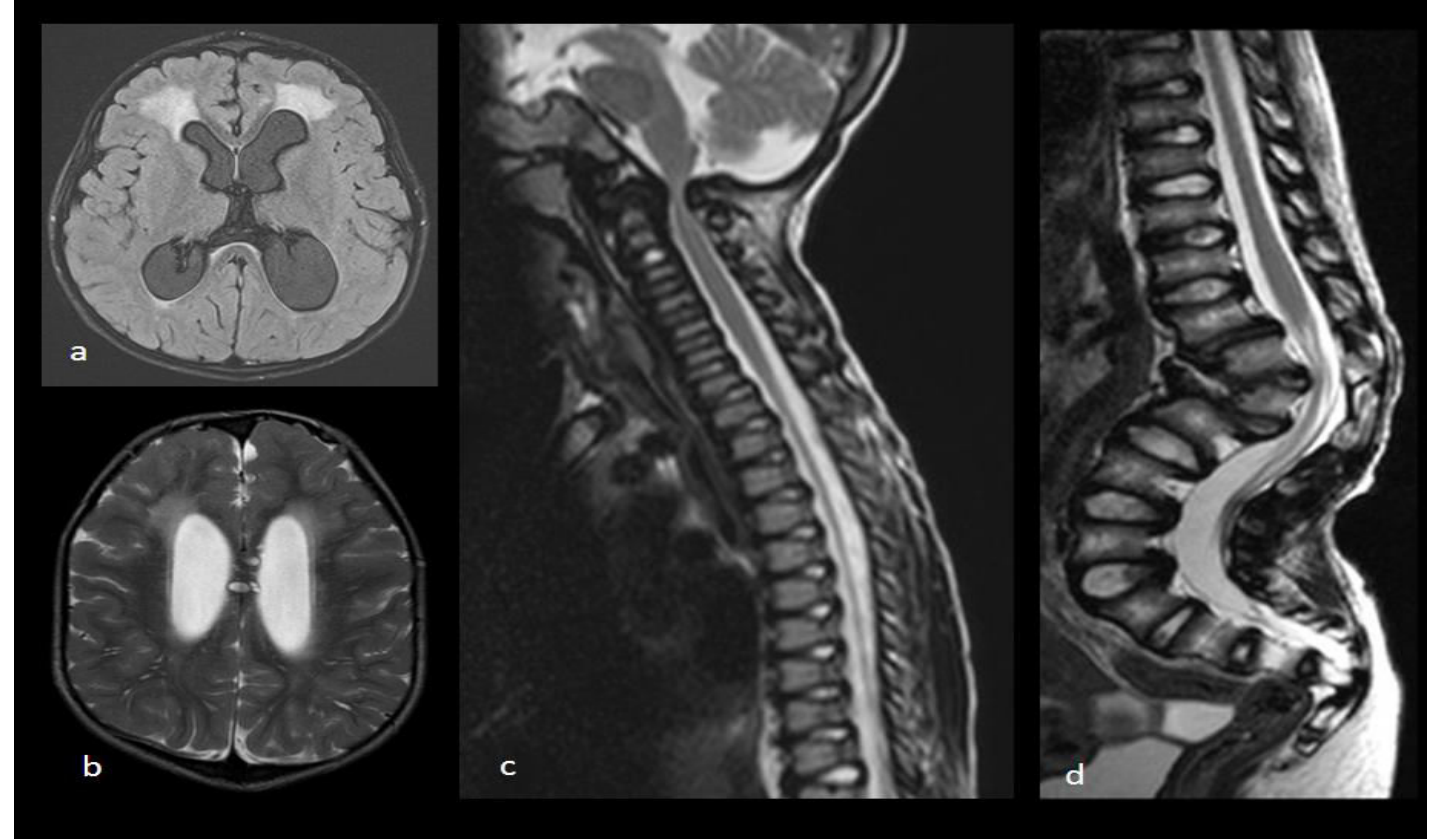
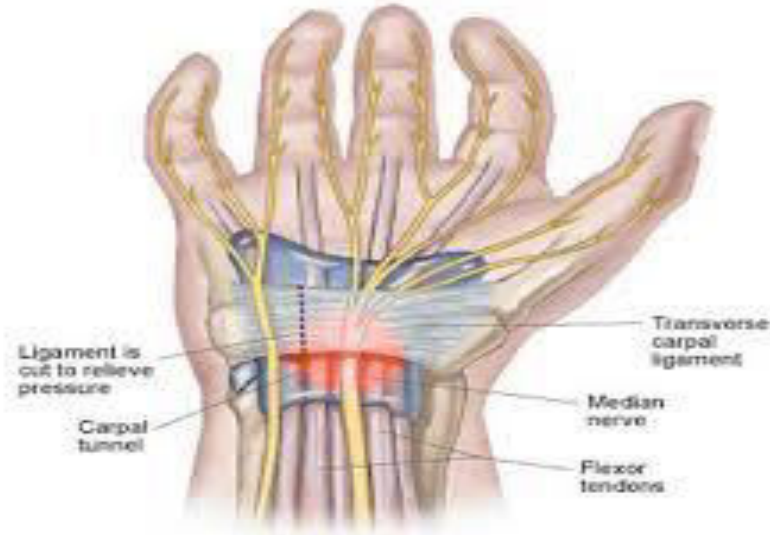
ARALIKLI YERLEŐMİŐ DİŐLER



MPS II'si olan bir hastanın ağızının yakından görünümü.

Santral/periferik sinir sistemi bulguları

- Gelişim geriliği/ MR
- Baş ağrısı
- Kommünikan hidrocefali
- Karpal tünel sendromu
- Spinal kord kompresyonu



Kardiyovasküler sistem bulguları

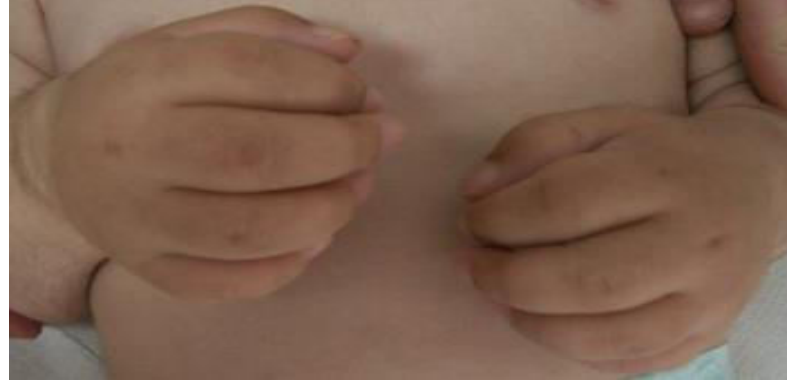
- Valvüler kapak hastalığı
- Kardiyomiyopati

Solunum sistemi bulguları

- Obstrüktif uyku apnesi
- Restriktif akciğer hastalığı
- Reaktif hava yolu hastalığı

Kas iskelet sistemi bulguları

- Eklem sertliği-kontraktür
- Eklem ağrısı
- Boy kısalığı/spinal deformite



Kas iskelet sistemi bulguları

- Ligamentöz laksite
- Eklem sertliği



Gastrointestinal bulgular

- Hepatomegali
- Splenomegali
- İnguinal/umbilikal herni
- Diyare
- Mongol lekesi



KBB

- Büyük kafa çapı
- Rekürren üst solunum yolu enfeksiyonları
- Kronik rinore
- Rekürren otit media
- Trakeomalazi (trakeal duvarların zayıflığı)

KBB

- Üst solunum yolu tıkanıklığı
- Gürültülü nefes alıp verme
- Uyku apnesi/horlama
- Makroglosi/adenotonsiller hipertrofi
- Disfaji (yutkunma güçlüğü)
- İşitme kaybı (sensörinöral ve/veya iletken)
- Havayolu sorunları anestezi/entübasyon esnasında zorluklara yol açar ve riski artırır.

MPS II (Hunter Sendromu)

- İduronat-2-sülfataz enzimi eksiktir.
- X'e bağlı resesif geçiş gösterir.
 - Otozomal X-kromozom translokasyonu ve X- kromozom inaktivasyonuna bağlı az sayıda kız hasta
- Glikozaminoglikanlardan dermatan ve heparan sülfat birikimi gözlenmektedir.
- Klinik ağır Tip I mukopolisakkaridoza benzer ancak korneal bulanıklık gözlenmez.
- Klinik bulguların daha hafif olduğu olgular erişkin yaşlara kadar yaşayabilir.

MPS II (Hunter Sendromu)

- Hunter/MPS II sıklığının 100,000 ile 150,000 doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir.
- Yüz hatlarında kabalaşma, kafanın boyutlarında büyüme
- Eklem sertleşmesi
- İşitme kaybı
- Karaciğer ve dalakta büyüme
- El sinirinin sıkışması ile ağrı ve güç kaybı ile giden karpal tünel sendromu
- Erken başlayan tipinde belirtiler iki yaşından itibaren görülmeye başlar
- Zihinsel işlevlerde bozulma, zeka geriliği, saldırgan davranış hiperaktivite izlenir
- Geç başlayan tipinde yaşam süresi 20–40 yıl arasındadır

MPS II (Hunter Sendromu)

Tanıya Yönelik Testler

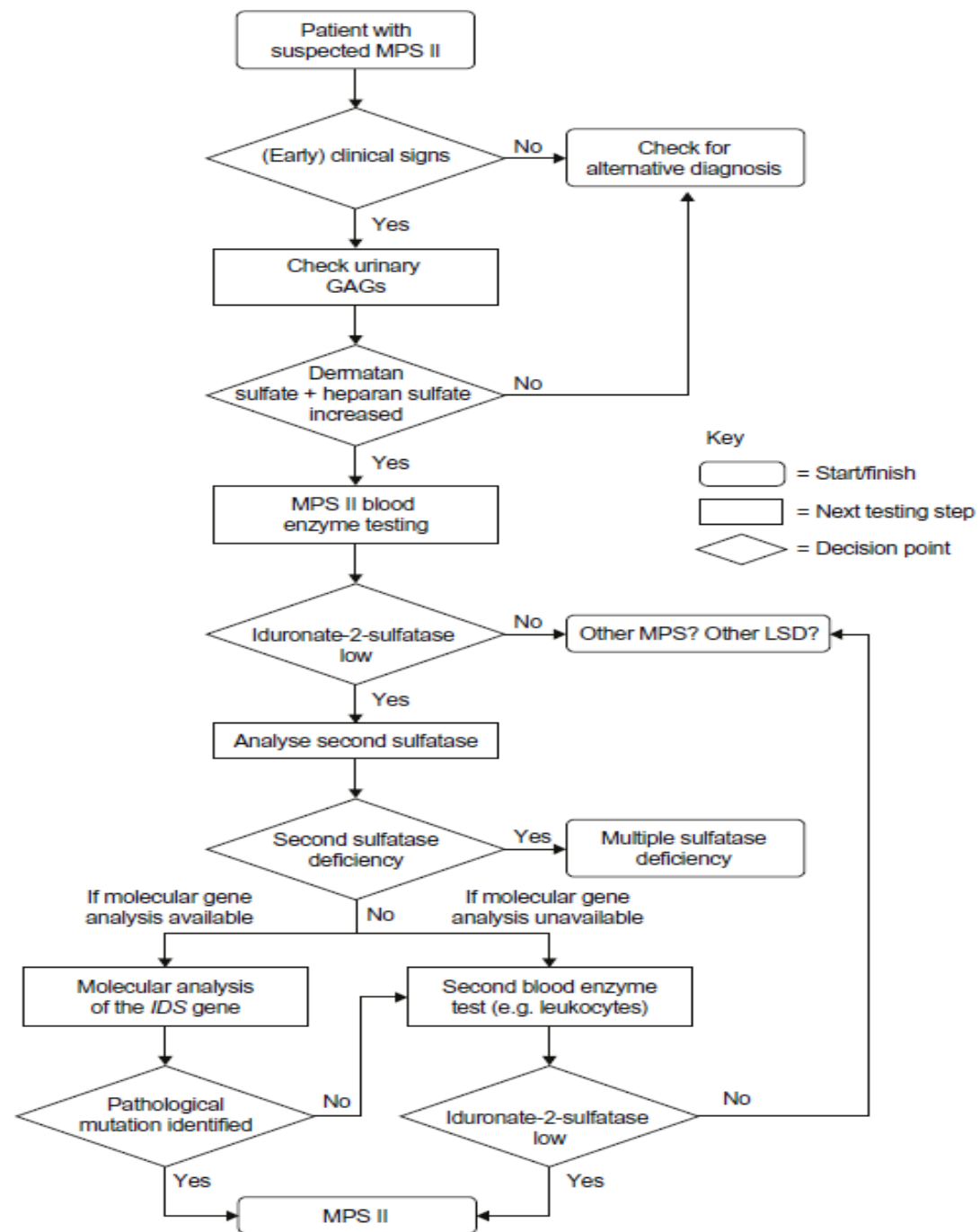
- İdrardaki mukopolisakkarid düzeyleri
- İduronat sülfataz enziminin aktivitesi
- Bunlara ek olarak genetik testlerle de Hunter/MPS II'ye neden olan mutasyonu belirlemek olasıdır.

Tanısal laboratuvar test yöntemleri

- **İdrar GAG analizi** (yanlış negatif ve pozitif sonuç verebilir)
 - *Kantitatif*
 - İdrarla atılan total GAG miktarı ölçülür. Genellikle spektrofotometrik ölçülür
 - İlk tanıda tarama amaçlı kullanılır, spesifik değildir, tek başına kullanılamaz

Tanısal laboratuvar test yöntemleri

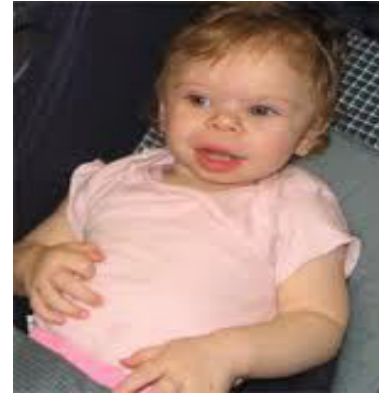
- **Enzim analizi**
 - Spektrofotometri, HPLC, Tandem MS
 - Lökositler
 - **Fibroblastlar**
 - Kuru kan örneği
 - Prenatal dokular
- **Moleküler genetik analiz**



Diagnostic algorithm for mucopolysaccharidosis type II (MPS II). Scarpa et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72

AYIRICI TANI

- Williams Syndrome
- Coffin-Lowry- Syndrome
- Beckwith-Wiedemann Syndrome
- I-cell Disease
- Spondylo-epifizer displazi
- Dyggve-Melchior-Clausen Syndrome
- Cornelia de Lange Syndrome
- CDG Ia



A

© 2008 Elsevier Inc.

Mukopolisakkaridozlarda Tedavi Yaklaşımları

Semptoma yönelik girişimler

(fizik tedavi, herni onarımı,
tonsillektomi/adenoidektomi, ortopedik
cerrahi, ventilatör desteği,
diyet/beslenme, iş/uğraş desteği)

Hastalığa yönelik tedavi

(ERT, KİT, HSCT, Gen tedavisi)

En uygun yaklaşım deneyimli disiplinler arası bir ekip tarafından yürütülmelidir

Tedavi

KİT

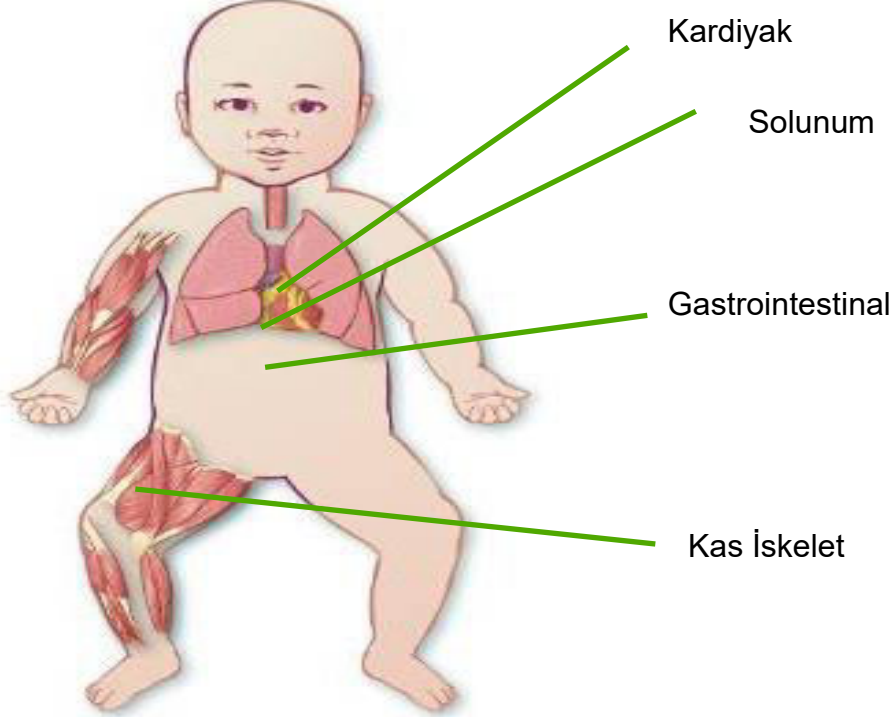
- Allojenik kemik iliği ve kord kanı
- Somatik tutulumda faydalı (iskelet ve göz hariç)
- Yaşam süresinde artma
- MPS I
 - < 2 yaş
 - IQ >70

ERT

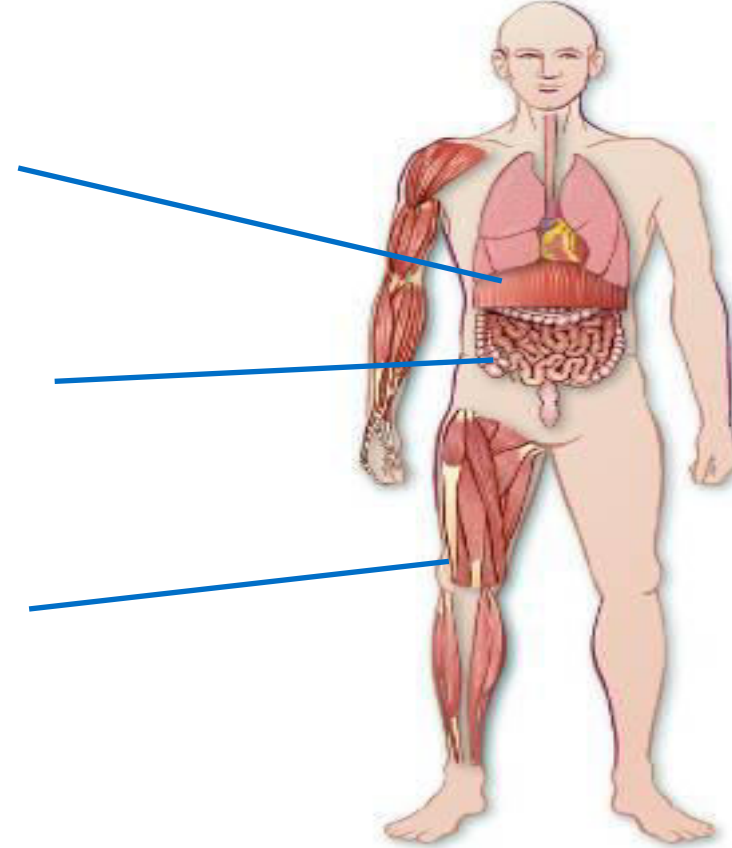
- | | |
|----------|---|
| • MPS I |  ALDURAZYME |
| • MPS II |  ELAPRASE |
| • MPS IV |  VİMİZİM |
| • MPS VI |  NAGLAZYME |

ERT ile bildirilen klinik yararlar

Sağ kalımda artış, yürüme mesafesinde artış, eklem kısıtlılığında azalma, motor fonksiyon ve büyümede iyileşmeler



Kardiyak, solunum, görme ve işitme fonksiyonunun stabilizasyonu



İzlem

- Her 6-12 ayda bir
 - Fizik muayene
 - Büyüme hızı
 - 6 metre yürüme testi
 - Göz muayenesi
 - Ortopedik değerlendirme
 - KBB muayenesi ve işitme değerlendirmesi
 - Kardiyak değerlendirme
 - Solunum fonksiyonları
 - Diş muayenesi
 - Fizyoterapi
 - Gerekli görüldükçe direkt grafiler, MRG, EMG, psikometrik değerlendirme

Mukopolisakkaridozların yönetimi

