

## Hunter Sendromlu Bir Ailede Oftalmik İnceleme Bulguları\*

Faruk ÖZTÜRK<sup>1</sup>, S.Sami İLKER<sup>2</sup>, Davut GÜL<sup>3</sup>,  
Tamer TATAR<sup>1</sup>, Erol YILDIRIM<sup>4</sup>

### ÖZET:

Hunter sendromu bulgularını taşıyan bir ailenin 20, 16, 1.5 yaşlarındaki 3 ferdinde oftalmik ve sistemik muayene bulguları ile laboratuvar sonuçları incelenmiştir. Olgularımızın birinde tesbit ettiğimiz bant tarzında retinit pigmenter görünümü, sendrom ile ilgili klasik bilgilerin dışında kalan bir göz bulgusunu oluşturmaktadır. 1/300.000 oranında görülen ve Türk Oftalmoloji literatüründe ilk olan bu vakalar sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Mukopolisakkaridozlar, Hunter sendromu, göz bulguları

### SUMMARY

#### OPHTHALMIC EXAMINATION FINDINGS IN A FAMILY WITH HUNTER SYNDROME

Ophthalmic, systemic findings and laboratory investigation results are presented in 20 and 16 years old siblings and 1.5 years old male nephew of a family with the characteristics of Hunter syndrome. Ring type retinitis pigmentosa found in one patient is an ophthalmic finding that is unrelated to the classical data about the syndrome. We here report three cases of Hunter syndrome incidence of which is 1/300.000 and they are the first presentations in Turkish literature as far to our knowledge.

*Ret-vit 1993; 1: 67-70*

**Key words:** Mucopolysaccharidosis, Hunter syndrome, ophthalmic findings

Mukopolisakkaridozlar (MPS), dermatan sülfat, heparan sülfat, keratan sülfat gibi mukopolisakkaridlerin yıkılmasında görevli lizozomal enzimlerden bir veya birkaçının eksik

ya da yetersiz miktarda olması sonucu oluşan bir grup depo hastalığıdır.<sup>1</sup>

Bağ dokusunun temel komponentlerini metabolize eden bu lizozomal enzimlerdeki defektlerin etkileri sistemik olup, genelde ortak özellikleri arasında; iskelet bozuklukları, mental gerilik, korneal stromal infiltrasyon, pigmenter retinopati ve optik atrofi vardır.<sup>1,2,4-6</sup>

Mukopolisakkaridozlar, eksik olan enzim ve depolanan maddeye göre 6 ana gruba ayrılır. Bunlar; Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Maroteau-Lamy sendromları

Geliş:7.5.1993

Kabul:25.5.1993

Yazışma: Faruk Öztürk, GATA Göz Hastalıkları ABD

Etilik ANKARA

\* 30.4.1993 tarihinde, TOD Ankara Şubesi Aylık Bilimsel Toplantısında sunulmuştur

- 1 Uz Dr, GATA Göz Hastalıkları ABD,
- 2 Doç.Dr., GATA Göz Hastalıkları ABD,
- 3 Uz Dr, GATA Genetik BD,
- 4 Prof.Dr., GATA Göz Hastalıkları ABD,

ve Sly hastalığıdır. X'e bağlı resesif geçiş gösteren Hunter sendromu dışındakilerinin tümü otozomal resesif geçiş gösterir.

Hunter sendromunda asıl defekt Iduronat Sülfotaz (IDS) yetersizliği olup, dokularda heparan ve dermatan sülfat birikir.<sup>1-7</sup> Ağır ve hafif tip olarak bilinen 2 fenotipi vardır. Daha sık görülen hafif tipte, hayat süresi genellikle normaldir, ağır tipte ise genellikle erken pubertede ölüm görülür. Vakaların klinik ağırlığındaki farkların IDS sentezinden sorumlu gendeki farklı mutasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir.

Göz dışı bulguları: Çocukluk çağı normal olabilir. Yavaş olarak kısa boy gelişir. Kaba yüz, hareketsiz eklemler, pençe eli, sağırlık, tipik deri nodülleri, nörolojik bozukluklar, ağır seyredenlerde mental bozulma, kalp kapak hastalıkları, umbilikal herni görülebilir.

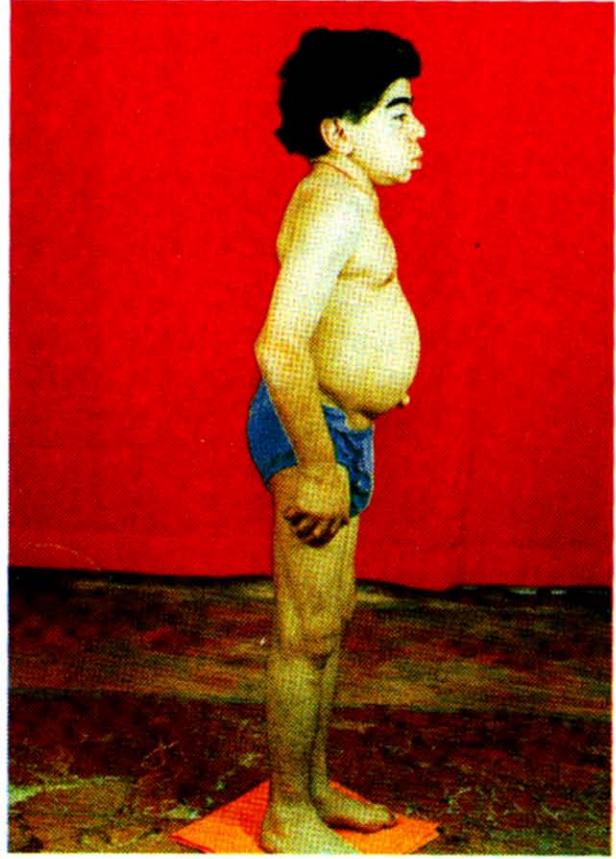
Göz bulguları: Kornea bulanıklığı yoktur. Bu özelliği Tip III dışındakiler ile arasındaki önemli bir farklılıktır. Atipik retinit pigmenter, ağır tiplerde kronik papilla ödemi ve görme azlığı görülebilir. Hafif tipin erken dönemlerinde, subnormal ERG ve gece görememe dışında bulgular normal olabilir.

## OLGULAR

Olgularımız 20 ve 16 yaşlarında iki erkek kardeş ve 1.5 yaşında bir erkek yeğendir. İki erkek kardeş 29.1.1992 tarihinde görme azlığı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu.

Kardeşlerin fenotipleri birbirlerine benzer olup, sistemik muayenelerinde büyük kardeşte (İ.Ç) boy 1.37 cm, ağırlık 42 kg ve küçük kardeşte (E.Ç) boy 1.35 cm, ağırlık 36.2 kg idi. Annesi normal bir gebelik, doğum ve perinatal dönem geçirmiş olan 1.5 yaşındaki yeğenin baş çevresi 48 cm, göğüs çevresi 52.5 cm, boy 80 cm, ağırlık 12.8 kg idi. Kardeşlerde boy kısalığı yanında boyun da kısa olup, baş iri, yüz kaba, kulaklar iri ve düşüktü (Res. 1, 2).

Kaşlar gür, göz kapakları şişkin, burun kökü basık, dil iri, dişlerde şekil ve renk değişiklikleri vardı. Hepatosplenomegali, şişkin karn, umbilikal herni, kapte üfürüm (3/6 oranında) vardı ve dış genitaler az gelişmişti. Özellikle parmak, bilek, dirsek ve diz eklemlerinde belirgin kısıtlılık vardı. Metakarpallar kısa idi. Zeka normal seviyede bu-



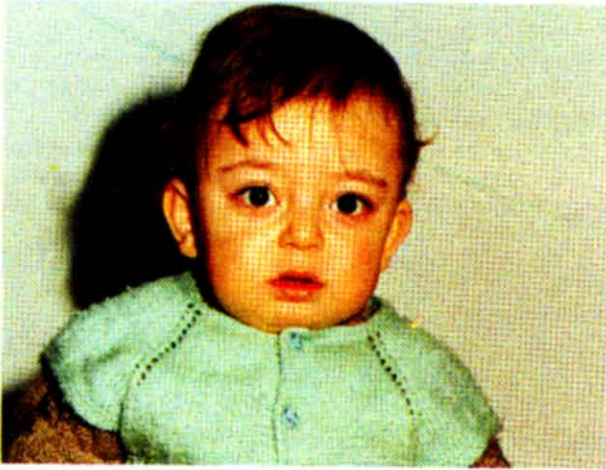
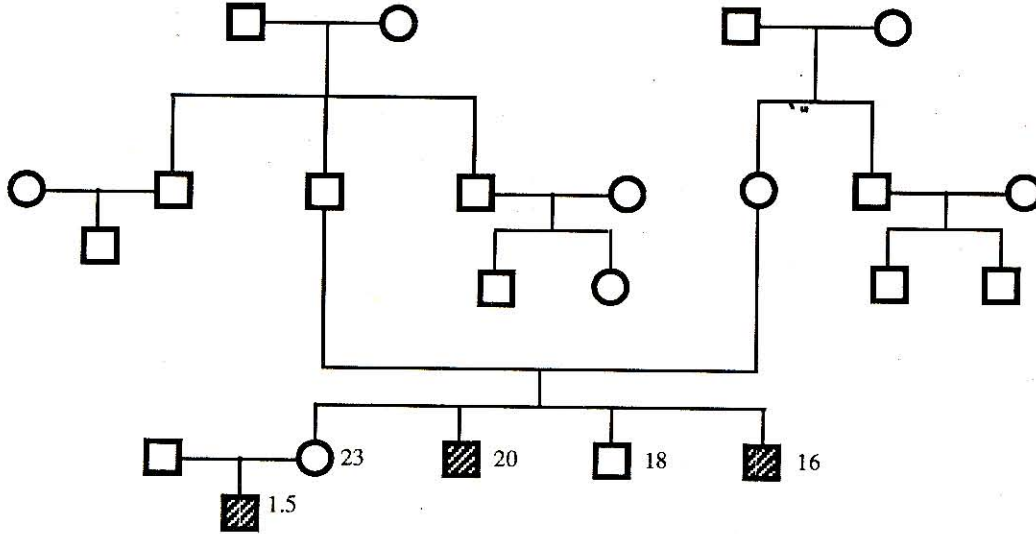
Res.1: Büyük kardeş İÇ'nin yandan görünüşü



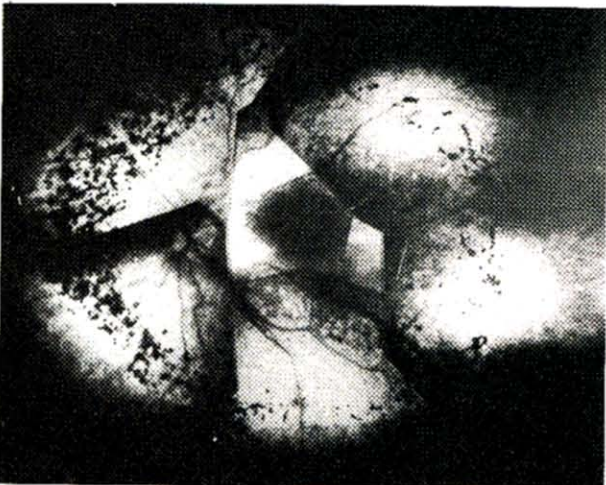
Res.2: Küçük kardeş EÇ'nin baş ve boyun görünümü



Tablo 1  
Üç hastanın aile ağacı



Res.3:Yeğen'in görünümü



Res.4: Büyük kardeşin fundusunda bant şeklinde retinit pigmenter görünümü

lundu. Yeğenin fenotipinde yüz dolgun, burun kökü basık ve buldog görünümü mevcuttu. Kulaklar düşük ve geride, karın şişkin, genital organlar hipoplazik idi (Res. 3).

Laboratuvarda; her üç hastada idrarda total mukopolisakkarid miktarı artmış olarak bulundu (Test kalitatif olup idrarda cetyprydinium chlorid yöntemi ile yapılmaktadır). Rutin biokimyası normal idi. Radyolojik bulgular MPS tip II ile uyumlu bulundu. Kraniogramda sella derin, kalvarium kalındı. Vertebra grafisinde alt bölümde gagalaşma mevcut olup, vertebra korpus ön ve arka bölümleri konkav, üst ve alt yüzleri ise konveksti. Kot distalleri ve klavikula kalındı. Pelvis grafisinde bilateral asetabulumlar sığ ve iliak kanatlar düzleşmiş olup, uzun kemikler kısa ve tabulasyon bozukluğu izlenmekte idi. Radius ve ulna distal uçları birbirlerine doğru açılmış ve distal falanksalar küçüktü. Kemik yaşı 10 yaş civarına uymaktaydı.

Genetik geçiş x'e bağlı resesif nitelikteydi (Tablo 1)

Oftalmik muayenede; Her iki kardeşte görmeler 0.6 olup biomikroskopileri tabii, göz tansiyonları normal bulundu.

Büyük kardeşte; oftalmoskopide ekvator bölgesine yakın bant tarzında retinit pigmenter görünümü mevcut idi (Res. 4).

Elektrofizyolojisinde; flaş ERG'de sktopik ortamda zayıf mavi filtre ile patolojik (b;

77msn, 42 mv) ve fotopik ortamda flicker testi ile subnormal (b;38msn, 58 mv) değerler kaydedildi. EOG'de sağda subnormal (%167), solda patolojikti (%125.8). PVER'de latanslar normal genlikler subnormal idi (Sağ: P100; 102 msn, 2.929  $\mu$ v / Sol: P100; 99msn, 2.344 $\mu$ v).

Küçük kardeşte; oftalmoskopide atipik retinit pigmentere benzer şekilde tuz-biber manzarası izlenmekte idi. Elektrofizyolojisinde; flaş ERG'de skotopik ortamda zayıf mavi filtre ile (b; 57msn, 10 mv) ve fotopik ortamda flicker testi ile (b;30msn, 28 mv) kon ve baton fonksiyonları patolojik olarak bulundu. EOG'de sonuçlar diğer kardeşe benzer şekilde olup, sağda subnormal (%170), solda patolojikti (%139). PVER'de sonuçlar normal sınırlarda idi (Sağ: P100; 112 msn, 3.156  $\mu$ v / Sol: P100; 113msn, 5.274 $\mu$ v).

Görme alanlarında 30° ye varan konsantrik daralma mevcut olup karanlık adaptasyonları patolojikti.

### TARTIŞMA

Fenotipik, radyolojik ve laboratuvar olarak mukopolisakkoridazlar arasında incelenmesi gereken vakalarımız geçiş şekli olarak ve kornea bulanıklığının olmayışı ile Hunter sendromuna uymaktadır. Sanfilippo sendromunda kornea bulanıklığının olmayışı yanında geçiş şekli otozomal resesiftir.

Vakaların birinde tesbit ettiğimiz, bant tarzındaki retinit pigmenter görümüne literatürde rastlamadık.

Bu hastalıklarda kesin tanı lökositlerde, kültüre edilmiş fibroblastlarda (konjonktiva ve cilt biopsilerinden) veya serumda enzim aktivitesinin incelenmesi ile yapılabilir. Prenatal tanı ise amniotik sıvıdaki hücrelerin ve koryonik villus örneklerinin incelenmesi ile mümkündür.

Tedavide, depolanmış materyalin parçalanmasını arttırmak için birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çeşit tedavide enzimin indüksiyonu, mevcut enzim aktivitesinin artırılması veya eksojen enzimle yerine koyma yöntemi vardır. Büyük modellerden biri plazma tedavisidir. Normal bir vericiden taze plazma perfüzyonları, düzeltici faktör temini için belli aralarla yapılmalıdır. Plazma infüzyonu genellikle zararlı olmasa da, ağır iskelet değişik-

lerini geri çevirmez ve depolanmış mukopolisakkaridlerin katabolizmasına fazla etkileri yoktur.

Fibroblast transplantasyonu üzerinde çalışılmaktadır. Kemik iliği transplantasyonu ile normal enzim aktiviteli hücreler sağlanarak, enzimatik eksiklik düzeltilebilir.<sup>9</sup> Erken sonuçlar diğer sendromlardaki korneal bulanıklık ve bu sendromda da görülen retinal bozukluklar üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir.<sup>10</sup> Fakat merkezi sinir sistemi fonksiyonlarında düzelme yoktur.

Özellikle erken dönemde tesbit edilen hastalarda, ileride meydana gelecek deformitelerin ve defektlerin önüne geçmek maksadıyla, bu tür tedavi yaklaşımlarından faydalanma yolları araştırılmasını önermekteyiz.

### KAYNAKLAR

1. Epstein RL: Inborn metabolic disorders and the eye. In Peyman GA, Sanders RJ, Goldberg MF; Principles and Practice of Ophthalmology, Saunders Co. 1980; Vol 3 p:1729-37
2. Schroeder RP, Tarsman W, Benson WE: Disease of the Retina and Vitreous. In Nelson BN, Calhoun JH, Harley RD; Pediatric Ophthalmology, 3 rd Ed. WB Saunders Co. 1991; p:292-309
3. Emery AEH: Principles and practice of medical genetics. 2 nd Ed, Churchill Livingstone, Vol 1, Churchill Livingstone 1990; p:1341
4. Mc Kusick VA: Mendelian inheritance in man. 9 th Ed. Baltimore The John Hopkins University Press. 1980; p:1677-78
5. Buyse ML: Birth defects encyclopedia. Blackwell Scientific Publication Inc. 1990; p:1162-3
6. Bateman JB, Lang GE, Maumenee IH: Genetic metabolic disorders associated with retinal dystrophies. In Ryan FJ, Retina The CV Mosby Co, St Louis, Vol I, 1989; p :421-45
7. Wraith JE, Cooper A, Thornley M, Wilson PJ: The clinical phenotype of two patients with a complete deletion of the Iduronate-2-sulphatase gene. Human Genetics, 1991; 87:205-6
8. İlker SS, Sobacı G, Yıldırım E: Flaş ERG, desen ERG, EOG, flaş VER, desen VER, desen onset offset VER'in toplumuzdaki normal değerleri, T Oft Gaz 1992; 22:193-5
9. Krivit W, Pierpant ME, Ayaz K, Tsai M, Ramsay NKC et al: Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy Syndrome (Mucopolysaccharidosis type VI). N Eng J Med 1984; 311:1606-11
10. Summer CG, Purple RL, Krivit W, Pineda R, Copland GT, Ramsay NKC et al: Ocular changes in the mucopolisaccharidosis after bone marrow transplantation: a preliminary report. Ophthalmology 1989; 96:977-85