

Н.Д. Вашакмадзе^{1, 2}, Н.В. Журкова^{1, 3}, Л.К. Михайлова¹, О.Я. Смирнова¹, Г.В. Ревуненков¹¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация³ МГНЦ им. Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

Клиническая характеристика пациента с мукополисахаридозом, тип IVA (синдромом Моркио)

Контактная информация:

Вашакмадзе Нато Джумберовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом орфанных болезней и профилактики инвалидирующих заболеваний НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, к. 1, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: nato-nato@yandex.ru

Статья поступила: 07.12.2022, принята к печати: 16.12.2022

Мукополисахаридоз (МПС), тип IVA (синдром Моркио) — наследственная лизосомная болезнь накопления, вызванная дефицитом N-ацетилглюкозамин-6-сульфатной сульфатазы. Дефицит этого фермента приводит к накоплению специфических гликозаминогликанов — кератансульфата и хондроитин-6-сульфата — преимущественно в костной и хрящевой ткани, а также в сердечно-сосудистой и дыхательной системах, зрительном анализаторе. При рождении пациенты с МПС IVA выглядят здоровыми, однако уже с первых лет жизни появляются характерные деформации позвоночника (кифосколиоз), килевидная грудная клетка, разболтанность запястий со снижением мышечной силы и утратой мелкой моторики, вальгусная деформация нижних конечностей. Обнаруживаются патологические изменения кардиоваскулярной и дыхательной систем, зрительного и слухового анализаторов. Ранняя диагностика заболевания необходима для своевременного начала ферментной заместительной терапии. Однако редкость заболевания и гетерогенная клиническая картина затрудняют своевременную верификацию диагноза. В результате пациенты с МПС IVA часто становятся тяжелыми инвалидами уже в подростковом возрасте. Больные с тяжелой формой при отсутствии лечения умирают в возрасте до 30 лет от осложнений болезненной дыхательной системы и/или поражения клапанного аппарата сердца и шейной миелопатии.

Ключевые слова: мукополисахаридоз IVA типа, синдром Моркио, ферментозаместительная терапия, лизосомная болезнь накопления, гликозаминогликаны, кератансульфат, N-ацетилглюкозамин-6-сульфатная сульфатаза, помутнение роговицы, короткая шея

Для цитирования: Вашакмадзе Н.Д., Журкова Н.В., Михайлова Л.К., Смирнова О.Я., Ревуненков Г.В. Клиническая характеристика пациента с мукополисахаридозом, тип IVA (синдромом Моркио). Вопросы современной педиатрии. 2022;21(6S):529–534. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2499>

Nato D. Vashakmadze^{1, 2}, Natalia V. Zhurkova^{1, 3}, Ludmila K. Mikhaylova¹, Volha Ya. Smirnova¹, Grigorii V. Revunenkov¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

Clinical Characteristics of a Patient with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio Syndrome)

Mucopolysaccharidosis (MPS) type IVA (Morquio syndrome) is a hereditary lysosomal storage disease caused by deficiency of N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase. This enzyme deficiency leads to specific glycosaminoglycans (keratan sulfate and chondroitin-6-sulfate) accumulation mainly in the bone and cartilage tissues, as well as in the cardiovascular, respiratory systems, and visual systems. Patients with MPS IVA look healthy at birth, however, they develop typical spine deformities (kyphoscoliosis), pectus carinatum, wrists hypermobility with decreased muscle strength and loss of fine motor skills, valgus deformation of lower limbs during the first years of life. Pathological changes in cardiovascular and respiratory systems, visual and acoustic analyzers can be revealed. Early diagnosis of the disease is crucial for timely initiation of enzyme replacement therapy. Thus, low incidence of the disease and its heterogeneous clinical picture complicates diagnosis. Consequently, patients with MAS IVA often become severely disabled as early as adolescence. Patients with severe form and without treatment die before the age of 30 due to complications of respiratory system diseases, valvular heart apparatus involvement, and cervical myelopathy.

Keywords: mucopolysaccharidosis type IVA, Morquio syndrome, enzyme replacement therapy, lysosomal storage disease, glycosaminoglycans, keratan sulfate, N-acetylglucosamine-6-sulfate sulfatase, corneal opacity, short neck

For citation: Vashakmadze Nato D., Zhurkova Natalia V., Mikhaylova Ludmila K., Smirnova Volha Ya., Revunenkov Grigorii V. Clinical Characteristics of a Patient with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio Syndrome). *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(6S):529–534. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i6S.2499>

ВВЕДЕНИЕ

Мукополисахаридоз (МПС), тип IVA (син.: спондилоэпифизарная дисплазия, хондроостеодистрофия, деформирующая остеохондродистрофия, Моркио – Брейлсфорда синдром, Моркио – Ульриха синдром, К-мукополисахаридоз, эксцентрохондроплазия, синдром Дугве – Мелхиора – Клаузена) относится к группе лизосомных болезней накопления и характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. МПС IVA развивается вследствие изменений в гене *GALNS*. Ген картирован на хромосоме 16q24.3, содержит 14 экзонов и 13 интронов, кодирует 522 аминокислоты [1]. В настоящее время зарегистрировано более 360 патогенных вариантов гена *GALNS* [2, 3], которые в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к снижению активности N-ацетилглюкозамин-6-сульфатной сульфатазы. В результате в различных тканях накапливаются гликозаминогликаны хондроитин-6-сульфат и кератансульфат [4–6].

Впервые заболевание было описано в 1929 г. независимо друг от друга двумя врачами — английским доктором Дж.Ф. Брейлсфордом и уругвайским педиатром Л. Моркио [7, 8]. МПС IVA — крайне редкое заболевание, частота встречаемости от 1 на 640 000 живорожденных детей в Австралии до 1 на 76 000 живорожденных детей в Северной Ирландии [9, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

При рождении внешние признаки заболевания отсутствуют, однако при тяжелой форме МПС IVA в неонатальном периоде с помощью рентгенологического исследования могут быть выявлены патологические изменения позвоночника [6]. При МПС IVA дети и взрослые имеют широкий спектр клинических проявлений различной степени тяжести и скорости прогрессирования. В отличие от других форм МПС, интеллектуальное развитие пациентов с МПС IVA не нарушено [11].

ФЕНОТИП

МПС IVA характеризуется низким ростом, треугольной формой и грубыми чертами лица, наличием прогнатии,

Рис. 1. Фотография грудной клетки мальчика А., возраст 7 лет, с МПС IVA

Fig. 1. Photo of the chest, boy A., 7 years old, MPS IVA



Примечание. Деформация грудной клетки, короткая шея.

Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2018.

Note. Chest deformity, short neck.

Source: Vashakmadze N.D., 2018.

помутнения роговицы, макростомии, широких межзубных промежутков, сероватым цветом эмали зубов, короткой шеей, костными изменениями в виде ульнарной девиации кистей, укорочения предплечий, деформацией грудной клетки (рис. 1) и скелета (рис. 2), гипермобильностью в мелких суставах. В некоторых случаях внешний вид пациента не столь характерный [3, 4]. Определение корреляции между фенотипом и генотипом при МПС IVA остается сложной задачей из-за высокой генетической гетерогенности, варибельности уровня кератансульфата и хондроитин-6-сульфата [2, 12].

Рис. 2. Рентгенография позвоночника девочки М., возраст 3 года, с МПС IVA

Fig. 2. Spine X-ray, girl M., 3 years old, MPS IVA



Примечание. S-образный груднопоясничный сколиоз 1–2-й степени. Лордоз поясничного отдела позвоночника.

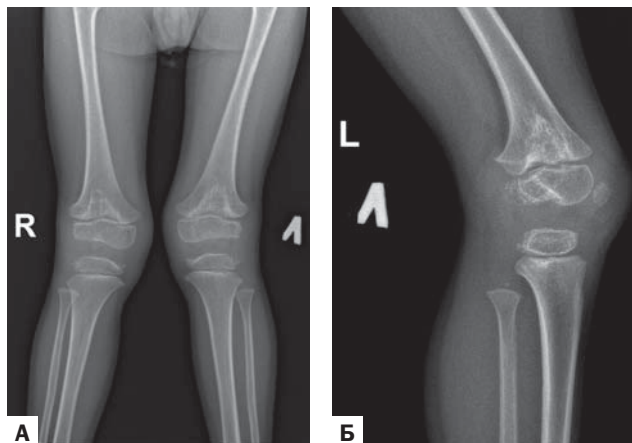
Деформация и уменьшение размеров тел позвонков. Высота межпозвоночных пространств неравномерная. Боковая проекция. *Источник:* Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. S-curve thoracolumbar scoliosis, grade 1-2. Lumbar spine hypolordosis. Deformation and decrease of vertebral bodies size. The disks spaces are uneven. Lateral view.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 3. Рентгенография коленных суставов мальчика П., возраст 5 лет, с МПС IVA

Fig. 3. Knee X-ray, boy P., 5 years old, MPS IVA



Примечание. А — прямая проекция; Б — боковая проекция. Метафизы бедренных, большеберцовых и малоберцовых костей деформированы, расширены, края заострены. Зоны роста разрыхлены в виде «языков пламени», уплотнены, контуры неровные, нечеткие, склерозированы. Эпифизы бедренных и большеберцовых костей деформированы, гипоплазированы, уплощены, контуры неровные, нечеткие, с умеренным субхондральным остеосклерозом. Суставные поверхности неровные, нечеткие.

Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. A — frontal view; Б — lateral view. Femur, tibia and fibula metaphyses are deformed, enlarged, edges are sharpened. Growth zones are changed in the form of “flame-like” lesions, compacted, boundaries are uneven, indistinct, sclerosed. Femoral and tibial epiphyses are deformed, hypoplastic, flattened, boundaries are uneven, indistinct, with moderate subchondral osteosclerosis. Articular surfaces uneven, indistinct.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 4. Верхние конечности мальчика Н., возраст 12 лет, с МПС IVA

Fig. 4. Upper limbs, boy N., 12 years old, MPS IVA



Примечание. Гипермобильность в кистях рук. Множественные деформации костно-суставного аппарата верхних конечностей.

Источник: Вашакмадзе Н.Д., 2018.

Note. Wrists hypermobility. Multiple deformities of osteoarticular apparatus of the upper limbs.

Source: Vashakmadze N.D., 2018.

ПАТОЛОГИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

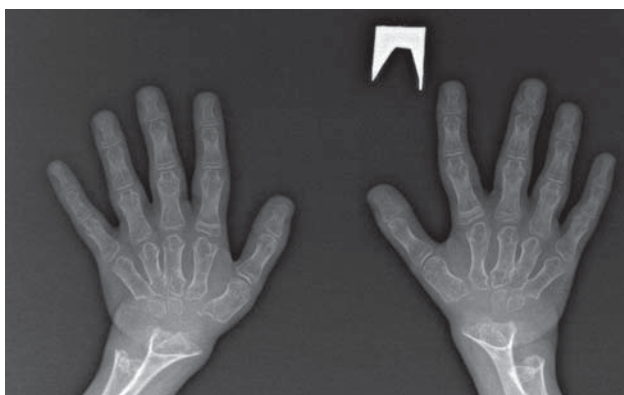
Изменения костно-суставного аппарата являются самыми распространенными симптомами МПС IVA независимо от тяжести течения заболевания. Кифосколиоз и килевидная деформация грудной клетки с вислообразным расширением ребер являются наиболее частыми (у около 45% больных) клиническими проявлениями МПС IVA (см. рис. 2) [3, 13]. Эти изменения усугубляются с возрастом. У каждого второго пациента имеется задержка роста. Дети с МПС IVA растут примерно до 10 лет, часто отсутствует скачок роста во время пубертатного периода [14, 15].

Характерным клиническим проявлением МПС IVA является также прогрессирующая деформация нижних конечностей (рис. 3), которая нередко требует хирургической коррекции [16]. Вальгусная деформация ног развивается у 45% больных, нарушение походки — у почти 40% [3, 13]. Возможен подвывих/вывих бедра, а возникший в связи с этим болевой синдром уже в подростковом возрасте может приковать пациента к инвалидному креслу [17].

Характерным признаком МПС IVA является гипермобильность в голеностопных и лучезапястных суставах. При рентгенографии могут быть выявлены расширенные метафизы, сужение дистального отдела лучевой и локтевой кости. С возрастом становится заметным укорочение плечевых и пястных костей, фаланг пальцев [3] (см. рис. 3; рис. 4, 5). Кроме того, при рентгенографии могут быть обнаружены деформация тазобедренных суставов и нижних конечностей (рис. 6), расширение крыльев подвздошных костей, спондилоэпифизарная дисплазия [16, 18].

Рис. 5. Рентгенография кистей рук у мальчика Н., возраст 15 лет, с МПС IVA

Fig. 5. Hands X-ray, boy N., 15 years old, MPS IVA



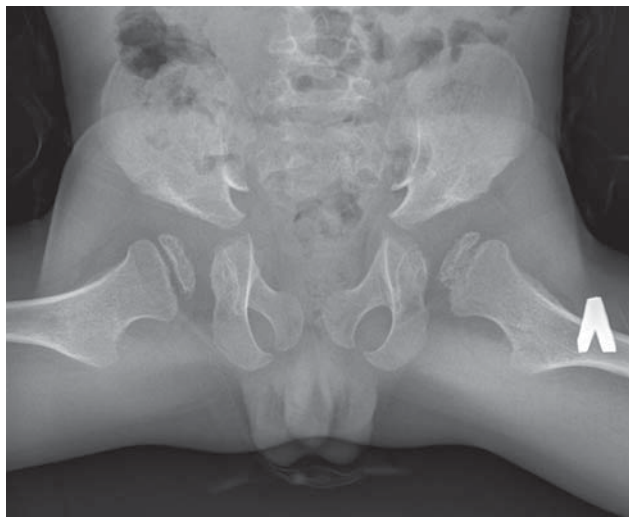
Примечание. Участки разрежения губчатого вещества (остеопороз). Эпифизы деформированы, уменьшены в размерах, края заострены. Деформация метаэпифизов. Диафизы деформированы и заострены. Отмечается деформация пястных костей и всех фаланг: укорочены, расширены, эпифизы пястных костей уплощены, контуры неровные. Костный возраст соответствует 13,2–13,5 годам, отстает от календарного на 2 года.

Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.

Note. Areas of osteoporosis. Epiphyses are deformed, reduced in size, edges are sharpened. Metaepiphysis deformation. Diaphyses are deformed and sharpened. Deformation of metacarpal bones and all phalanges is noted: shortened, enlarged, metacarpal bones epiphyses are flattened, boundaries are uneven. Bone age corresponds to 13.2–13.5 years, 2 years lag to calendar age.

Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

Рис. 6. Цифровая рентгенография тазобедренных суставов мальчика П., возраст 5 лет, с МПС IVA
Fig. 6. Hip joints digital radiography, boy P., 5 years old, MPS IVA



Примечание. Рентгенологические признаки *coxa valga*. Вывихи тазобедренных суставов с двух сторон. Дисплазия тазобедренных суставов. Деформация головок бедренных костей. Прямая проекция.
Источник: Вашакмадзе Н.Д. и соавт., 2021.
Note. Radiographic findings of *coxa valga*. Hip dislocation on both sides. Hip dysplasia. Femoral head deformities. Frontal view.
Source: Vashakmadze N.D. et al., 2021.

ПАТОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Патология дыхательной системы является ведущей причиной заболеваемости и смертности среди пациентов с МПС IVA. С раннего возраста дети часто болеют респираторными инфекциями. Постепенно отложение гликозаминогликанов, особенности строения костей черепа, позвоночника, грудной клетки, небольшой рост приводят к сужению и извитости дыхательных путей, деформации трахеи, трахеобронхомаляции, рестриктивным изменениям. Пациент часто принимает вынужденное положение «принюхивания» при сгибании шеи и вероятном развитии окклюзии дыхательных путей [19, 20].

Грозным осложнением МПС IVA является синдром обструктивного апноэ сна. Структурные изменения трахеи в виде избыточной извилистости и непроходимости обусловлены низким ростом, короткой шеей и деформацией грудной клетки. Трахея непропорционально длинная в ограниченном пространстве, что влечет за собой ее извитость и сдавливание брахиоцефальной артерией [21]. Вместе с этим в трахее происходит накопление гликозаминогликанов, вызывающее сужение просвета трахеи и бронхов [21]. Все эти изменения провоцируют развитие обструкций нижних дыхательных путей, ночного апноэ, появление храпа. При тяжелом течении синдрома обструктивного апноэ сна развивается легочная гипертензия [19, 20, 22]. В этой связи необходимо осуществлять мониторинг проходимости трахеи, используя для визуализации сужения дыхательных путей компьютерную томографию сосудов, рентгенографию и магнитно-резонансную томографию [21]. В тяжелых случаях показано проведение трахеостомии для купирования обструкции дыхательных путей. Однако трахеостомичес-

кая трубка может препятствовать прохождению воздуха через гортань и трахею в легкие, в связи с чем пациент теряет способность общаться с помощью речи [21]. Описан успешный опыт реконструктивной операции на трахее у 10 пациентов с МПС IVA: брахиоцефальную артерию переместили вправо по восходящей аорте так, чтобы она располагалась параллельно трахее, а не пересекала ее, затем избыточная часть трахеи была удалена, а концы соединены. Во всех случаях отмечена положительная динамика показателей респираторного статуса и, как следствие, повседневной жизнедеятельности [21, 22].

ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ

У больных с МПС IVA развиваются диффузное помутнение роговицы и нарушение рефракции, в частности астигматизм, близорукость, дальнозоркость. У пациентов происходит снижение остроты зрения и нарушение световой чувствительности. Описаны случаи катаракты, глаукомы, ретинопатии, отека диска зрительного нерва [4, 6, 11].

ПАТОЛОГИЯ СЛУХА

У пациентов с МПС IVA снижение слуха чаще обусловлено рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, повторными отитами, деформацией слуховых косточек. Развивается нейросенсорная или смешанная (кондуктивная и нейросенсорная) тугоухость [3, 4, 6].

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Одним из первых клинических проявлений патологии ЖКТ у пациентов с МПС IV являются пупочные, паховые, диафрагмальные грыжи, часто рецидивирующего течения. Может быть обнаружена гепатомегалия, реже — спленомегалия. Больные жалуются на желудочно-кишечные расстройства — запоры, диарею.

При осмотре обращают на себя внимание небольшие, широко расставленные зубы. Зубная эмаль истончена, форма зубов остроконечная. Встречаются разные аномалии развития молочных и постоянных зубов [4, 6, 11].

ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

У пациентов с МПС IVA часто диагностируют компрессионную миелопатию шейного отдела позвоночника, которая приводит к слабости в конечностях, нарушению походки, неуклюжести в сочетании с нарушением мелкой моторики, появлению боли и потере чувствительности, дисфункции кишечника и мочевого пузыря, параличу и развитию спастического парапареза, в некоторых случаях — к летальному исходу [13, 23]. Наличие миелопатии требует наблюдения и в ряде случаев — оперативно-го вмешательства. Средняя продолжительность жизни пациентов с МПС IVA в отсутствие лечения компрессии шейного отдела спинного мозга и нестабильности шеи составляет 20–30 лет [19].

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

У детей с МПС IVA может быть обнаружена патология клапанного аппарата сердца в легкой форме [3]. Помимо недостаточности или стеноза клапанов, для пациен-

тов характерны тахикардия, небольшой диаметр левого желудочка, артериальная гипертензия при перемене положения тела. Снижение эластичности стенки аорты приводит к ее дилатации, которая наблюдается примерно у 16% обследованных пациентов [24–26]. Наиболее часто поражение крупных сосудов диагностируют у пациентов с МПС IV и I типа [24–26].

ЛЕЧЕНИЕ

Для больных с МПС IVA в 2014 г. Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) одобрена ферментная заместительная терапия элосульфазой альфа. Элосульфаза альфа — это рекомбинантная форма человеческой N ацетилгалактозамин-6 сульфатазы произведенной при помощи рекомбинантной ДНК технологии (Вимизим, BioMarin Pharmaceutical Inc., США). В Российской Федерации препарат элосульфаза альфа (Вимизайм) зарегистрирован 22.11.2018 (Вимизайм, BioMarin International, Ирландия). С 2021 года российские дети, страдающие МПС IVA, получают «Вимизайм» за счет средств Фонда «Круг добра». Клинические испытания показали, что элосульфаза альфа хорошо переносится и обеспечивает повышение выносливости, стабилизацию форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха за 1 с и индекса массы левого желудочка сердца [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС IVA характеризуется тяжелой специфической системной дисплазией скелета, поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, стенозом в шейном отделе позвоночника, угрожающими жизни. Все это требует ранней (уже в неонатальном периоде) диагностики заболевания для своевременного начала ферментной заместительной терапии. Ранняя диагностика МПС IVA позволяет добиться максимального эффекта лечения и предотвращения прогрессирования заболевания.

Для улучшения диагностики МПС IVA междисциплинарной группой экспертов в составе педиатров, генетиков и ортопедов 21 февраля 2020 г. на дискуссионной трибуне «Маршрутизация редкого пациента глазами генетика и педиатра» XXII Конгресса педиатров России был предложен ряд критериев. **Наличие 2 и более признаков из ниже перечисленных — показание для консультации генетика:** низкий рост/замедление темпов роста; диспропорциональное телосложение (укорочение туловища, короткая шея); вальгусная деформация нижних конечностей; деформация позвоночника/килевидная деформация грудной клетки; деформация кисти с гипермобильностью в мелких суставах; атипичная рентгенологическая картина дисплазии тазобедренных суставов; атипичное течение болезни Пертеса; формирование патологии клапанного аппарата сердца; грыжи; фенотипические изменения:

огрубление черт лица, большая голова с высоким лбом, короткая шея.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законных представителей всех пациентов (матерей) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию изображений детей в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 20 февраля 2018 г. для рис. 1, 4, 20 июля 2021 г. для рис. 2, 3, 5, 6).

INFORMED CONSENT

Patients' legal representatives (mothers) had signed written informed voluntary consent on publication of images in medical journal, including electronic version (signed on 20.02.2018 for Fig. 1, 4, and 20.07.2021 for Fig. 2, 3, 5, 6).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Н.Д. Вашакмадзе — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «АстраЗенека», «Нанолек», «Къези».

Н.В. Журкова — чтение лекций для компаний «Такеда», «Санофи», «Нанолек».

Л.К. Михайлова — чтение лекций для компании «Биомарин».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Nato D. Vashakmadze — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, AstraZeneca, Nanolek, Chiesi.

Natalia V. Zhurkova — lecturing for pharmaceutical companies Takeda, Sanofi, Nanolek.

Ludmila K. Mikhaylova — lecturing for pharmaceutical company Biomarin.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н.Д. Вашакмадзе

<https://orcid.org/0000-0001-8320-2027>

Н.В. Журкова

<https://orcid.org/0000-0001-6614-6115>

Л.К. Михайлова

<https://orcid.org/0000-0002-3346-865X>

О.Я. Смирнова

<https://orcid.org/0000-0002-3720-8046>

Г.В. Ревуненков

<https://orcid.org/0000-0001-7834-213X>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nakashima Y, Tomatsu S, Hori T, et al. Mucopolysaccharidosis IV A: Molecular cloning of the human N-acetylgalactosamine-6-sulfatase gene (GALNS) and analysis of the 5-flanking region. *Genomics*. 1994;20(1):99–104. doi: <https://doi.org/10.1006/geno.1994.1132>
2. Jezela-Stanek A, Rózdżyńska-Świątkowska A, Kulpanovich A, et al. Novel data on growth phenotype and causative genotypes in 29 patients with Morquio (Morquio-Brailsford) syndrome from Central-Eastern Europe. *J Appl Genet*. 2019;60(2):163–174. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-019-00491-1>
3. Hendriks CJ, Harmatz P, Beck M, et al. Review of clinical presentation and diagnosis of mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):54–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.04.002>
4. Hendriks CJ, Berger KI, Giugliani R, et al. International guidelines for the management and treatment of Morquio A syndrome. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(1):11–25. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36833>
5. Khan S, Alméciga-Díaz CJ, Sawamoto K, et al. Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1-2):78–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.11.007>
6. Sawamoto K, Alméciga-Díaz CJ, Mason RW, et al. Mucopolysaccharidosis type IVA: Clinical features, biochemistry, diagnosis, genetics, and treatment. In: *Mucopolysaccharidoses Update*. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, eds. New York, NY: Nova Science Publishers; 2018. pp. 235–272.
7. Brailsford JF. Chondro-osteo-dystrophy, roentgenographic & clinical features of a child with dislocation of vertebrae. *Am J Surg*. 1929;7:404–410.
8. Morquio L. Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch Med Enfants Paris*. 1929;32:129–135.
9. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Hum Genet*. 2003;123A(3):310–313. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20314>
10. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997;101(3):355–358. doi: <https://doi.org/10.1007/s004390050641>
11. Sawamoto K, González J, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1517. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041517>
12. Morrone A, Caciotti A, Atwood R, et al. Morquio A syndrome-associated mutations: A review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database. *Hum Mutat*. 2014;35(11):1271–1279. doi: <https://doi.org/10.1002/humu.22635>
13. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1-2):18–37. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.05.004>
14. Doherty C, Stapleton M, Piechnik M, et al. Effect of enzyme replacement therapy on the growth of patients with Morquio A. *J Hum Genet*. 2019;64(7):625–635. doi: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0604-6>
15. Do Cao J, Wiedemann A, Quinaux T, et al. 30 months follow-up of an early enzyme replacement therapy in a severe Morquio A patient: About one case. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;9:42–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2016.10.001>
16. Dhawale AA, Thacker MM, Belthur MV, et al. The Lower Extremity in Morquio Syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2012;32(5):534–540. doi: <https://doi.org/10.1097/BPO.0b013e318259fe57>
17. Tomatsu S, Yasuda E, Patel P, et al. Morquio A syndrome: Diagnosis and current and future therapies. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12 Suppl 1(0-1):141–151.
18. White KK, Jester A, Bache CE, et al. Orthopedic management of the extremities in patients with Morquio A syndrome. *J Child Orthop*. 2014;8(4):295–304. doi: <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0601-4>
19. Tomatsu S, Averill LW, Sawamoto K, et al. Obstructive airway in Morquio A syndrome, the past, the present and the future. *Mol Genet Metab*. 2016;117(2):150–156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.09.007>
20. Lavery C, Hendriks C. Mortality in Patients with Morquio Syndrome A. *JIMD Rep*. 2015;15:59–66. doi: https://doi.org/10.1007/8904_2014_298
21. Pizarro C, Davies RR, Theroux M, et al. Surgical Reconstruction for Severe Tracheal Obstruction in Morquio A Syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(4):e329–e331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.02.113>
22. Sumner J, Tomatsu S, Stapleton M, et al. Management of tracheal obstruction in MPS. In: *Mucopolysaccharidoses Update*. Tomatsu S, Lavery C, Giugliani R, eds. New York, NY: Nova Science Publishers; 2018. pp. 689–710.
23. Harmatz PR, Mengel E, Geberhiwot T, et al. Impact of elosulfase alfa in patients with morquio A syndrome who have limited ambulation: An open-label, phase 2 study. *Am J Med Genet A*. 2017;173(2):375–383. doi: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38014>
24. Leone A, Rigante D, Amato DZ, et al. Spinal involvement in mucopolysaccharidoses: a review. *Childs Nerv Syst*. 2015;31(2):203–212. doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2578-1>
25. Nicolini F, Corradi D, Bosio S, Gherli T. Aortic valve replacement in a patient with Morquio syndrome. *Heart Surg Forum*. 2008;11(2):E96–E98. doi: <https://doi.org/10.1532/HSF98.20071197>
26. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(6):1183–1197. doi: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9359-8>
27. John RM, Hunter D, Swanton RH. Echocardiographic abnormalities in type IV mucopolysaccharidosis. *Arch Dis Child*. 1990;65(70):746–749. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.65.7.746>
28. Lin HY, Chuang CK, Ke YY, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy for Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Neonatol*. 2019;60(3):342–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.08.005>