

Lysosomální onemocnění – současné možnosti diagnostiky a terapie (dokončení)

MUDr. Věra Malinová, doc. MUDr. Tomáš Honzík, Ph.D.

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Druhá část článku o lysosomálních onemocněních se zabývá mukopolysacharidózami (MPS), skupinou stádavých onemocnění, která jsou podmíněna deficitem některého z lysosomálních enzymů, odpovědných za degradaci glykosaminoglykanů (kyselých mukopolysacharidů), které se následně hromadí v různých orgánech. Klinické projevy jsou velmi variabilní, společný je progresivní charakter postižení a velmi závažná prognóza. Charakteristická je kraniofaciální dysmorfie a rtg obraz dysostosis multiplex. Dědičnost těchto onemocnění je autosomálně recesivní (kromě MPS II – dědičnost X-vázaná). Výskyt všech typů MPS se v ČR odhaduje na 1 : 35 000 živě narozených dětí. V současné době je k dispozici enzymatická substituční terapie pro typy MPS I, II, VI a substrát redukční terapie pro MPS III. Pro rozvoj těchto nových léčebných možností je nutné včasné stanovení diagnózy, kde je role lékaře prvního kontaktu zásadní.

Klíčová slova: mukopolysacharidóza, glykosaminoglykany, diagnostika, enzymová substituční léčba, substrát redukční terapie.

Lysosomal storage diseases: current diagnostic and therapeutic options (continued)

The second part of the paper on lysosomal storage diseases deals with mucopolysaccharidoses (MPS), a group of storage diseases that are caused by a deficiency of some of the lysosomal enzymes responsible for the degradation of glycosaminoglycans (acid mucopolysaccharides) that subsequently build up in various organs. The clinical manifestations vary to a great degree; what MPS have in common is progressive nature of the involvement and a very poor prognosis. The mode of inheritance of these diseases is autosomal recessive (except for MPS II – X-linked inheritance). Currently available treatments include enzyme replacement therapy for the types MPS I, II, and VI, and substrate reduction therapy for MPS III. In conclusion, the paper emphasizes the need for both a comprehensive, multidisciplinary approach to the treatment of patients and their follow-up at central facilities that have sufficient experience with the treatment of patients with these rare conditions.

Key words: mucopolysaccharidosis, glycosaminoglycans, diagnosis, enzyme replacement therapy, substrate reduction therapy.

Pediatr. praxi 2013; 14(3): 157–160

Mukopolysacharidózy (MPS)

Jedná se o skupinu dědičně podmíněných nemocí způsobených poruchou degradace glykosaminoglykanů (GAG) s jejich následným hromaděním v různých orgánech (1). GAG představují důležitou složku mezibuněčné hmoty (extracelulární matrix). GAG se ve větším množství vyskytují především v pojivové tkáni, kde díky svým chemickým vlastnostem výrazně určují mechanické vlastnosti tkání, jejich pevnost i elasticitu. GAG se pravděpodobně účastní i adheze buněk, jejich růstu a diferenciace i mezibuněčných vztahů a interakcí. Etiologicky jsou MPS podmíněny deficitem některého z lysosomálních enzymů, podílejících se na degradaci GAG. Vyskytují se panetnický, klinické projevy jsou vysoce variabilní, společný je progresivní charakter postižení a velmi závažná prognóza.

Typickým nálezem u MPS je charakteristická kraniofaciální dysmorfie. Mezi hlavní dysmorfny rysy patří makrocefalie s prominujícím čelem, hrubé rysy v obličeji s hustým obočím, silný horní ret, zanořený kořen nosu, antevertované nostrily, makroglosie a hyperplazie dásní. Rohovka může být zakalená, kůže hrubá, vlasy řídké a drsné. Porucha růstu je přítomna u vět-

šiny dětí. Růst bývá přitom v prvním roce života normální, nebo dokonce urychlený, ke stagnaci a propadu v grafech dochází v průběhu druhého roku života, což může připomínat poruchu sekrece růstového hormonu. U dětí s MPS se však jedná o dysproporční malý vzrůst. Páteř bývá kratší, objevuje se bederní kyfóza, aktivní i pasivní hybnost kloubů je omezena, první bývá postižen loketní kloub. Omezená extenze v kyčelních kloubech vede k charakteristickému stoji s pokrčenými koleny a v oblasti Th/L přechodu se objevuje gibbus. Bříško je vyklenuté pro organomegalii. Rtg vyšetření ukáže obraz dysostosis multiplex, rozšíření diafýzy dlouhých kostí, rozšíření medulární dutiny se ztenčením kortikalis, rybí obratle (obrázek 1a), hypoplazii odontoidního výběžku 2. krčního obratle, veslovitá žebra, krátké a silné klíční kosti, srdčitou pánev, dysplastická acetabula, deformaci hlavičky femurů a krátké robustní falangy (bullet-like shape, obrázek 1b). Tíže postižení CNS je variabilní.

Dědičnost MPS je autosomálně recesivní (kromě MPS II – dědičnost X-vázaná). Diagnostika mukopolysacharidóz je založena na screeningovém vyšetření vylučování glykosaminoglykanů v moči. Nepřítomnost zvýšeného vylučování GAG diagnózu MPS však ještě nevy-

lučuje. Pro výraznou denní variabilitu exkrece je vhodné vyšetřit GAG v moči v několika vzorcích či ve sběru. Podezření je však nutné následně potvrdit na enzymatické úrovni v izolovaných leukocytech či v kultivovaných fibroblastech a na molekulární úrovni. Dostupná je i prenatální diagnostika.

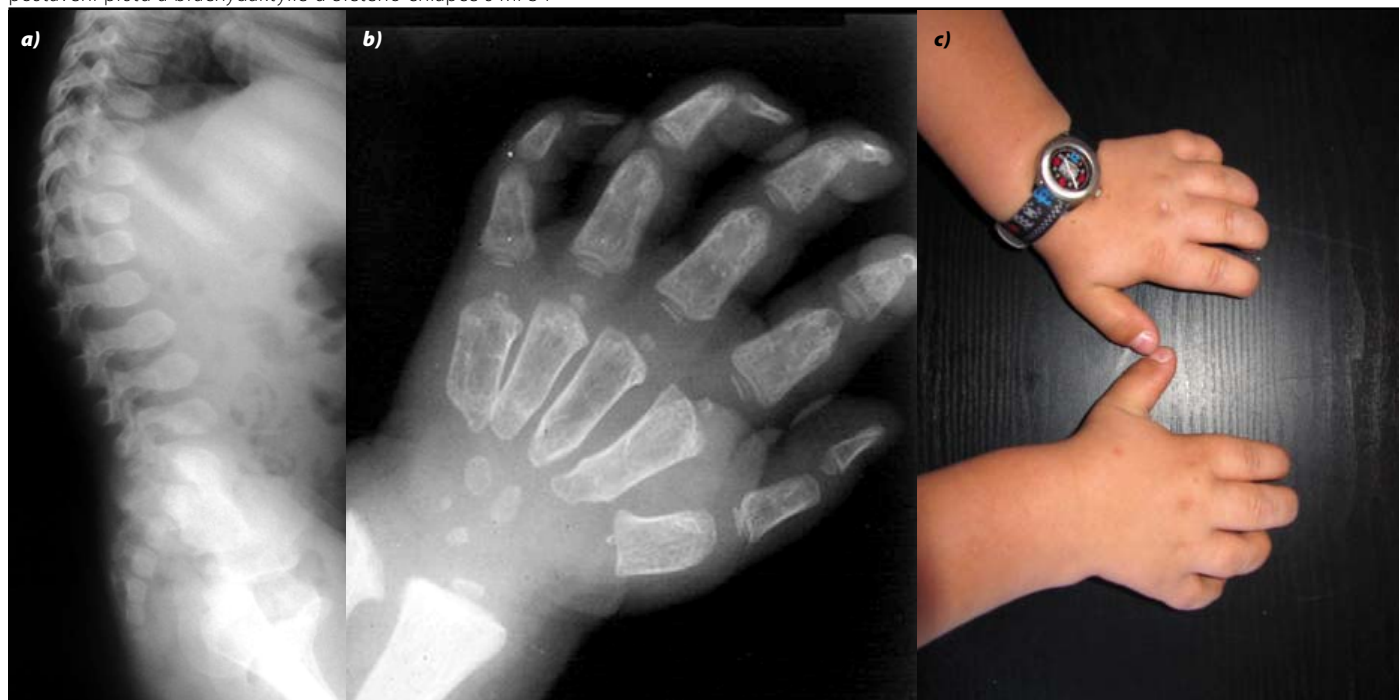
V současné době je k dispozici enzymatická substituční terapie pro typy MPS I, II, VI a substrát redukční terapie pro MPS III.

Mukopolysacharidóza I (MPS I)

Je způsobena nedostatečnou aktivitou enzymu α -L-iduronidázy, která je klíčová při degradaci dermatansulfátu a heparansulfátu. Dědičnost onemocnění je autosomálně recesivní, výskyt v ČR je 1 : 130 000 (2). V ČR bylo diagnostikováno 24 pacientů [MPS I-H 17x (syndrom Hurlerové), MPS I-H/S 5x (syndrom Hurler-Scheie), MPS I-S 2x (syndrom Scheie)] (3).

Pacienti s MPS I mají velmi široké spektrum příznaků postihujících mnoho orgánových systémů. Dosud je užíván systém členění na 3 formy podle tíže onemocnění, ačkoliv klinické projevy u pacientů s MPS I představují spíše kontinuální spektrum příznaků. První projevy onemocnění i věk při diagnóze jsou časnější u dětí s nejtěžší

Obrázek 1. a) Rtg obraz tvarových změn obratlových těl v rámci dysostosis multiplex u 5leté dívky s MPS I. Obratle jsou oploštělé, zobákovitě vystupující (obraz rybích obratlů). b) Rtg zápěstí u 4leté dívky s MPS I. Metafýza ulny je rozšířená a sešíkmená, falangy mají tvar patrony (bullet-like shape). c) Drápovitě postavení prstů a brachydaktylie u 5letého chlapce s MPS I



formou MPS I-H. V kojeneckém věku se objevuje hepatomegalie, kraniofaciální dysmorfie, makroglosie, pupečníková i inguinální hernie, protruze sternu, kyfóza až gibbus a zákal rohovky. Přes výrazné klinické projevy onemocnění je diagnostika MPS I-H často opožděná o 6–12 měsíců, obvykle až do batolecího věku. Přitom na včasné diagnóze závisí i úspěch léčby. Závažný dopad má postižení kognice a intelektu. U dětí s nejléčší formou MPS I-S se první příznaky manifestují přibližně ve 4–5 letech a jsou méně vyjádřeny, proto bývá stanovení správné diagnózy často opožděno až do období staršího školního věku. U dětí s MPS I-S se v předškolním věku objevuje drápovitá ruka s kontrakturami interfalangeálních kloubů (obrázek 1c), později i syndrom karpálního tunelu a systolický šelest z postižení srdečních chlopní. Prognóza je bez léčby infaustní s úmrtím do 10 let věku, většinou na kardiální nebo respirační selhání.

Vyšetření GAG v moči prokáže zvýšené vylučování heparan- a dermatansulfátu.

Léčbu je nutno zahájit co nejdříve po stanovení diagnózy. Viscerální příznaky lze příznivě ovlivnit enzymatickou substituční terapií. Před prvními neurologickými symptomy je nutné indikovat transplantaci kostní dřeně, kdy leukocyty dárce pronikají diapedézou do CNS a jsou schopny produkovat dostatečné množství enzymu (týká se pacientů s MPS I-H, MPS I-H/S). V tabulce 1 jsou uvedeny údaje o pacientech s prokázanou diagnózou MPS I léčených v ČR. Sedm pacien-

tů podstoupilo transplantaci hematopoetickými kmenovými buňkami (HSCT) – 5 pacientů s MPS I-H a 2 s MPS I-H/S. Enzymová terapie (ERT) rekombinantně připravenou α -L-iduronidázou, která je komerčně dostupná pod názvem Aldurazyme®, byla indikována u 6 dětí: u 2 s MPS I-H, u 2 s MPS I-H/S a u dvou s MPS I-S. Dvě děti s MPS I-H, u kterých byla indikována léčba HSCT, dostávaly enzym pouze několik měsíců do doby, kdy se ukázalo, že transplantace je úspěšná.

Mukopolysacharidóza typ II – (MPS II; morbus Hunter)

Je způsobena nedostatečnou aktivitou enzymu iduronosulfát sulfatázy, která je klíčová při degradaci dermatansulfátu a heparansulfátu. Dědičnost onemocnění je gonozomálně recesivní (X-vázaná, postižení jsou chlapci), výskyt v ČR je 1 : 230 000 (2). V ČR bylo diagnostikováno 22 pacientů.

Podle věku prvních příznaků a tíže průběhu rozlišujeme časnou, těžce probíhající formu **MPS IIA** s prvními příznaky v batolecím věku a lehčí **MPS IIB** typ onemocnění s pozdějším začátkem obtíží a mírnějším průběhem. Klinické projevy jsou málokdy patrné již v novorozeneckém věku. První příznaky jsou vesměs nespecifické. Patří mezi ně pupeční nebo tříselná kýla, sedlovitý nos, větší obvod hlavy, opakované záněty horních cest dýchacích, časté záněty středouší či ztuhlost kloubů. U chlapců s těžším typem MPS II se v období na přelomu kojeneckého

a batolecího věku objevuje hepatomegalie, progredují změny v obličeji. Onemocnění obvykle postupuje pomalu, takže rodiče si probíhajících změn nemusí hned všimnout. Postižení skeletu charakteru dysostosis multiplex se projevuje poruchou růstu i změnami ve tvaru a struktuře kostí. Asi dvě třetiny chlapců s MPS II mají kognitivní a mentální deficit. Nicméně i v tomto ohledu se projevuje výrazná variabilita. Chlapci s těžším typem MPS II se naučí používat jen několik slov, chlapci s mírným typem MPS II mohou mít prakticky normální mentální vývoj. U chlapců s těžším fenotypem se v předškolním nebo mladším školním věku objeví změna chování a výrazné známky hyperkinetického syndromu. Po několika letech se dítě zklidňuje, postupně se zhorší pohybové schopnosti. Terminální stadium je charakterizováno kvadruparasticií s poruchou polykání. Střádání GAG v okolí míchy v oblasti krční páteře může způsobit rozvoj hydrocefalu, ukládání GAG na srdečních chlopních vede k jejich postižení s postupným rozvojem srdečního selhání. Postižení zraku nebývá dominantní, změny na rohovce jsou oproti MPS I pouze mikroskopické. Může být přítomný glaukom. Častá je převodní porucha sluchu, ale může se rozvinout i progresivní senzorická ztráta sluchu. Bez léčby umírají chlapci s MPS IIA většinou kolem 15. roku života. Dožití u MPS IIB je možné do 3.–5. decenia.

U dětí s MPS II je zvýšené vylučování GAG ve frakci dermatan- a heparansulfátu.

Tabulka 1. Klinická data vybraných léčených pacientů s mukopolysacharidózou typ I

Pacient	Fenotyp	První příznaky (věk)	Zahájení léčby (věk)	Léčba	Výsledek léčby
1	H	12 měsíců	16 měsíců	HSCT	stabilizace klinického stavu, ústup hepatosplenomegalie
2	H	2 měsíce	4 měsíce	HSCT	zemřel 2 měsíce po HSCT na GVHD
3	H	20 měsíců	3 roky	HSCT	těžká GVHD, progresse klinických příznaků
4	H	6 měsíců	14 měsíců/16 měsíců	ERT/HSCT	zlepšení stavu, ústup hepatosplenomegalie
5	H	6 měsíců	15 měsíců/16 měsíců	ERT/HSCT	zlepšení stavu, ústup hepatosplenomegalie
6	H/S	8 měsíců	13 měsíců	HSCT	ústup hepatosplenomegalie, vzestup DQ
7	H/S	2,5 roku	5 let	HSCT	ústup hepatosplenomegalie, zlepšení IQ, dysmorfie a zákal rohovky zůstávají
8	H/S	3,5 roku	18 let	ERT	zemřela ve 20 letech
9	H/S	12 měsíců	5 let	ERT	stabilizace klinického stavu
10	S	4 roky	16 let	ERT	stabilizace klinického stavu
11	S	4 roky	12 let	ERT	stabilizace klinického stavu

H – MPS I-H (syndrom Hurlerové); H/S – MPS I-H/S (syndrom Hurler-Scheie); S – MPS I-S (syndrom Scheie); DQ – vývojový kvocient (developmental quotient); ERT – enzymová substituční terapie (enzyme replacement therapy); GCHD – reakce štěpu proti hostiteli (graft versus host disease); HSCT – transplantace hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation); IQ – inteligenční kvocient

Enzymová terapie rekombinantně připravenou idursulfátázou, která je komerčně dostupná pod názvem Elaprase®, byla zatím indikována v ČR u 3 dětských pacientů. Jedná se infuzní léčbu aplikovanou každý týden. Léčba významně ovlivňuje viscerální příznaky, hepatomegalie ustupuje, stabilizuje se nález na myokardu, zastavuje se progresse onemocnění a zvyšuje se rozsah pohybu ve velkých kloubech. Centrální příznaky nelze touto léčbou ovlivnit – velká proteínová molekula rekombinantního enzymu neproniká přes hematoencefalickou bariéru.

Mukopolysacharidóza typ III – (MPS III; Sanfilippo syndrom)

Pacienti s MPS III tvoří na biochemické i molekulární úrovni skupinu čtyř zcela různých onemocnění, která však mají podobný průběh i klinické projevy. Proto na klinické úrovni hovoříme o MPS III, zatímco na biochemické a molekulární úrovni odlišujeme MPS IIIA – MPS IIID (MPS IIIA – porucha heparinsulfamidázy; MPS IIIB – porucha α-N-acetyl-D-glukosaminidázy; MPS IIIC – porucha acetyl-CoA: α-glukosaminid N-acetyltransferázy; MPS IIID – porucha N-acetylglukosamin 6-sulfátsulfatázy). Všechna 4 onemocnění se podílejí na metabolismu a odbourávání heparansulfátu. Dědičnost všech typů MPS III je autosomálně recesivní, výskyt v ČR je udáván 1 : 109 500 (2). V ČR bylo diagnostikováno téměř 30 pacientů. V našem regionu se nejčastěji vyskytuje MPS IIIA a IIIB, výskyt MPS IIIC je mnohem vzácnější a výskyt MPS IIID je zcela raritní.

U pacientů s různými typy MPS III také existují fenotypické odlišnosti a variace, které jsou však výrazně méně vyjádřeny než u jiných typů MPS. Mezi dominantní klinické

příznaky patří závažné progredující postižení funkcí centrální nervové soustavy, zatímco somatické projevy jsou zpočátku jen mírně patrné. Diagnostika MPS III pouze na podkladě klinických projevů je velmi obtížná. První příznaky onemocnění se obvykle manifestují mezi 2.–6. rokem života změnami chování a rozvojem hyperaktivity s poruchou pozornosti. Postupně se prohlubují poruchy spánku s převráceným rytmem a noční nespavostí. Častá je výrazná a obtížně ovlivnitelná hyperaktivita. Také stavy auto- a heteroagresivity se objevují velmi často a jsou farmakologicky špatně ovlivnitelné. Rozvoj mentálních schopností dítěte je velmi brzy omezen. Některé děti nepřekročí rozumovou úroveň jednoletého až dvouletého dítěte. Někteří pacienti, zpravidla se zachovanou zbytkovou tvorbou deficitního enzymu, mohou dosáhnout úrovně tří- až čtyřletého dítěte. V dalším průběhu onemocnění se dostavuje zpomalení až zástava vývoje a nakonec progreduje i úbytek již naučených dovedností. Opakované záněty středouší mohou vést k převodní poruše sluchu. V poslední fázi onemocnění se dítě stává tiché až letargické, nechodí a postupně ztrácí kontakt s okolím. Pacienti s MPS IIIA umírají většinou mezi 10.–20. rokem života. U pacientů s MPS IIIB je známo přežití až do 3.–4. decenia.

U dětí s MPS III je zvýšené vylučování GAG ve frakci heparansulfátu. Analýza GAG v moči nedokáže odlišit jednotlivé subtypy MPS III.

Jedinou dosud známou možností terapie MPS III je léčba založená na principu redukce substrátu. Po podání genisteinu (Soyfem®) dochází k inhibici syntézy glykosaminoglykanů, následně k redukcí akumulace glykosamino-

glykanů, a tím i k redukcí střídání – „gene expression-targeted isoflavone therapy“ (GETIT). U některých pacientů dochází do 6 měsíců po zahájení léčby ke zřetelnému snížení hladiny vylučovaných GAG v moči, rodiče popisují zklidnění, zlepšení spánku, zmírnění progresse onemocnění. U části pacientů má tato terapie pouze přechodný efekt.

Mukopolysacharidóza typ VI – (MPS VI; morbus Maroteaux – Lamy)

Podstatou MPS VI je porucha lysosomálního enzymu arylsulfatázy B potřebného ke štěpení dermatansulfátu. Dědičnost MPS VI je autosomálně recesivní, výskyt v ČR je udáván na 1 : 2 000 000 (2). V ČR byli diagnostikováni 3 pacienti.

Somatické rysy připomínají pacienty s MPS I a II, u pacientů s MPS VI však obvykle nedochází k postižení funkce centrální nervové soustavy (4). Klinické projevy MPS VI vykazují kontinuální spektrum projevů od mírných příznaků až po závažné, tíže a progresse se může v průběhu života měnit. U jedinců s mírnější formou MPS VI nemusí být přítomná kraniofaciální dysmorfie, ale jen porucha růstu nebo orgánové postižení, například srdečních chlopní. V kojeneckém věku je častá makrocefalie, prominující čelo, mírná svalová hypotonie, hepatosplenomegalie, umbilikální a inguinální hernie. Postupně se v důsledku progredujícího lysosomálního střídání v tkáních prohlubuje kraniofaciální dysmorfie, deformita hrudníku, kloubní a orgánové postižení (myokard, plíce, játra, slezina, smysly).

U dětí s MPS VI je zvýšené vylučování GAG ve frakci dermatansulfátu.

Enzymová terapie rekombinantně připravenou galsulfázou, která je komerčně dostupná pod názvem Naglazyme®, byla indikována v ČR

u 3 pacientů (z toho je 1 pacientka po úspěšné transplantaci kostní dřeně současně s krátkodobou ERT). Jedná se infuzní léčbu aplikovanou každý týden. Efekt léčby je závislý na stupni rozvoje příznaků při zahájení terapie, již rozvinuté postižení skeletu nelze ovlivnit, stejně tak již vzniklé organické poškození např. srdečních chlopní. U obou pacientů pozorujeme zástavu progresu onemocnění, jsou kardiálně kompenzováni, zvýšil se rozsah pohybů ve velkých kloubech a zmírnily subjektivní obtíže.

Závěr

Prognóza lysosomálních onemocnění (LSD) je většinou velice závažná, postižení trvale progreduje a onemocnění významně zkracuje dobu dožití. Pro rozvoj nových léčebných možností je nutné včasné stanovení diagnózy. Důležitý je komplexní přístup k pacientům s LSD včetně symptomatické terapie – i přes léčbu vysoce specializovanými metodami ne-

smíme zapomínat na dopad chronické nemoci na psychiku pacienta, na sociální situaci v jeho rodině, u dětí na budoucí uplatnění v zaměstnání (5), je nutno zajistit plánované rodičovství, vyšetření partnera, prenatální diagnostiku. Vzhledem k multiorgánovému postižení, které je pro střádavá onemocnění typické, je nutno zajistit spolupráci s mnoha specialisty – kardiology, neurology, psychology, genetiky, revmatology, ortopedy, chirurgy, hematology atd. Nutná je dispenzarizace pacientů a pravidelné sledování v centrech, kde mají lékaři dostatečnou zkušenost s pacienty s metabolickým onemocněním.

Práce byla podpořena výzkumným projektem RVO-VFN 64165/2012 a grantem IGA NT 14156/3.

Literatura

1. Michalík J, Zeman J, a kol. Mukopolysacharidóza. Společnost pro mukopolysacharidózu, 2010.

2. Poupětová H, Ledvinová J, Berná L, et al. The birth prevalence of lysosomal storage disorders in the Czech Republic. Comparison with data in different populations. *J. Inher. Metab. Dis.* 2010; 33: 387–396.

3. Ješina P, Magner M, Poupětová H, et al. Mukopolysacharidóza I – klinické projevy u 24 dětí z České republiky a Slovenska. *Čes-slov Pediat* 2011; 66(4): 215–225.

4. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120: 405–418.

5. Michalík J, Valenta M, Honzík T, et al. Kvalita života osob pečujících o dítě s dědičným metabolickým onemocněním. *Čes-slov Pediat* 2012; 67(6): 376–384.

Článek doručen redakci: 26. 2. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 3. 2013

MUDr. Věra Malinová

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 2, 128 08, Praha 2
malinovav@seznam.cz

