

Mukopolisacharydoza: Progresywna, wieloukładowa choroba, która wciąż stanowi istotne wyzwanie terapeutyczne

Choroby rzadkie to choroby uwarunkowane genetycznie, o przewlekłym i ciężkim przebiegu, w większości ujawniające się w wieku dziecięcym, dotyczą nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Tylko dla 5% z nich istnieją terapie farmakologiczne.

MUKOPOLISACHARYDOZY (MPS)

Mukopolisacharydozy (MPS) to grupa dziedzicznych lizosomalnych zaburzeń spichrzeniowych (LChS), w których organizm nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej ilości enzymów odpowiedzialnych za rozkładanie mukopolisacharydów (glikozaminoglikanów (GAG)). Dotychczas zidentyfikowano 11 różnych niedoborów enzymatycznych, które powodują siedem odrębnych MPS. W wyniku niedoboru enzymu w lizosomach wielu komórek organizmu gromadzą się GAG. W efekcie dochodzi do zaburzeń funkcjonowania tych komórek, co może powodować postępujące uszkodzenie narządów organizmu takich jak: serce, kości, stawy, układ oddechowy i układ nerwowy. Zaburzenia te mogą być widoczne od razu po urodzeniu, jednak ich objawy rozwijają się z czasem, w wyniku postępującej kumulacji w komórkach i związanego z tym uszkodzenia. Skutki kumulacji GAG mogą być różne w różnych MPS, przy czym w wielu z nich występują cechy kliniczne o różnym stopniu nasilenia. Każde zaburzenie może obejmować szeroki wachlarz nasilenia klinicznego – od postaci wolno postępującej (co nie oznacza łagodniejszej formy), po ulegające szybszej progresji. U tego samego pacjenta mogą współwystępować objawy kliniczne w różnym stopniu ciężkości: choroby serca (choroba zastawek serca, kardiomiopatia, przerost mięśnia sercowego, choroba wieńcowa), niedobór wzrostu, zmętnienie rogówki, zaburzenia widzenia, sztywność i bóle stawów, głuchota, częste zakażenia ucha, znaczące zajęcie układu kostnego (ręka szponiasta, dysostosis multiplex – zespół zaburzeń kostnych obejmujących w różnym stopniu cały układ kostny, widoczny w badaniach rentgenowskich, stanowiący wspólny mianownik wszystkich postaci MPS, szablówata kość łokciowa, skolioza), przepuklina pępkowa i pachwinowa, ucisk promieniowo szczytowo-potyliczny, niższa od średniej przewidywalna długość życia. Charakterystyczne dla MPS są zaburzenia wieloukładowe: sztywność stawów (dla wszystkich typów MPS za wyjątkiem MPS IV, gdzie występuje wiotkość stawów), choroba zastawkowa serca, niskorosłość, niestabilność kręgosłupa szyjnego, ucisk rdzenia kręgowego, choroby układu oddechowego, utrata słuchu, zmętnienie rogówki, nieprawidłowości stomatologiczne, upośledzona wytrzymałość fizyczna. Warto zwrócić uwagę, że właściwe dla większości przypadków MPS upośledzenie intelektualne nie dotyczy MPS IV i VI. Osoby te często cechuje wręcz błyskotliwa inteligencja pozwalająca osiągać sukcesy w procesie edukacji i życia zawodowego.

FENOTYP KLINICZNY

Jednym z najważniejszych aspektów MPS jest fakt, iż choroba jest związana z różnorodnymi fenotypami. Ta sama choroba może przybierać wiele różnych postaci – na przykład u niektórych pacjentów występują nasilone objawy już od najwcześniejszych lat życia, u innych natomiast objawy postępują powoli, jednakże, kiedy zaczną się pojawiać, może być już za późno, szczególnie w przypadku objawów kardiologicznych. U pacjentów z wolno postępującymi postaciami choroby występują różnego stopnia zmiany w różnych tkankach, w związku z czym MPS może być trudna do rozpoznania. Z tego powodu zawsze konieczna jest całościowa ocena pacjenta z uwzględnieniem wszystkich aspektów MPS w szczególności, jakości życia, funkcjonowania kończyn górnych i dolnych oraz związanej z tym mobilności, wytrzymałości, zdolności do samodzielnego funkcjonowania społecznego.

DIAGNOSTYKA MUKOPOLISACHARYDOZY (MPS)

Diagnozowanie MPS odbywa się w oparciu o wyniki kliniczne w połączeniu z wynikami badań laboratoryjnych. Diagnozę można potwierdzić wyłącznie za pośrednictwem odpowiednich badań laboratoryjnych takich jak analiza aktywności enzymu. Złotym standardem są testy aktywności enzymatycznej, wymagane w ramach programów lekowych. W niektórych programach oprócz testu enzymatycznego wymagany jest również test molekularny. Najprostszą, wstępną, metodą diagnostyczną jest ilościowe oznaczenie mukopolisacharydów w moczu oraz określenie ich rodzaju. Stosuje się różne metody ilościowe (np. test bibułowy, test zmętnieniowy) i jakościowe (np. elektroforezę). Ilość mukopolisacharydów w moczu (zarówno osób chorych jak i zdrowych) zależy od wieku pacjenta, stężenia moczu i innych czynników; niekiedy badanie należy powtórzyć. Dodatkową metodą stosowaną w niektórych przypadkach, np. do określenia nosicielstwa, jest identyfikacja mutacji, czyli analiza DNA izolowanego np. z krwi pacjenta.

TYPY MUKOPOLISACHARYDOZ (MPS)

W zależności od tego, który enzym nie działa lub działa źle, gromadzą się różne mukopolisacharydy, co prowadzi do rozróżnienia kilku typów mukopolisacharydoz określanych jako:

- Choroby Hurlera (MPS IH), Hurlera-Scheiego (MPS IH/S) i Scheiego (MPS IS)
- Choroba Hunter (MPS II)
- Choroba Sanfilippo (MPS III)
- Choroba Morquio (MPS IV)
- Choroba Maroteaux-Lamy'ego (MPS VI)
- Choroba Sly'a (MPS VII)
- Choroba Natowicza (MPS IX) – obecnie uznawana za najrzadszy ze wszystkich typów MPS

LECZENIE

Obecnie znanych jest na świecie ponad 6000 różnych chorób rzadkich, które dotyczą sumarycznie od 6% do 8% populacji. Populacja Polska wynosi 38,2 mln osób, z czego 2,3 – 3 mln jest dotknięta chorobami rzadkimi. Dla porównania ok. 2 mln osób choruje w Polsce na cukrzycę. Z medycznego punktu widzenia dostrzegalne są jedynie te choroby rzadkie, które są leczone przy użyciu leków, a to stanowi tylko 5% populacji; dla pozostałych, czyli dla 95% nie ma terapii farmakologicznej. Z legislacyjnego punktu widzenia choroby rzadkie są niezauważone (brak jakichkolwiek ustawowych regulacji uwzględniających ich specyfikę). Polska jest krajem, w którym odnotowuje się najniższy poziom refundacji leków sierocych w UE. W Unii Europejskiej zarejestrowanych jest 116 produktów leczniczych dedykowanych chorobom rzadkim. W Polsce refundacji podlega tylko 14 z nich (najniższy poziom refundacji leków sierocych w UE). Pacjenci z chorobami rzadkimi, w tym z mukopolisacharydozą (MPS), nie mają równego dostępu do leczenia. Tylko trzy typy MPS I, MPS II i MPS VI są objęte refundacją w ramach programów lekowych. [Leki sieroce (orphan medicinal products) – leki desygnowane przez COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) stosowane w terapiach rzadkich. Dzięki tej desygnacji leki mają inne wymagania rejestracyjne wynikające z rzadkości występowania choroby, liczebności populacji, przebiegu itp.] Specyfika chorób rzadkich powinna być uwzględniana w wymaganiach wobec analizy HTA i procesie ich oceniania przez AOTMiT. Powinno być brane pod uwagę dopuszczenie innych niż dotychczasowe dowodów naukowych (badania nierandomizowane, case studies, ocena efektu klinicznego na podstawie surogatów itp.) Wieloukładowość choroby jest wyzwaniem dla pacjenta i lekarza przy diagnozie i przy kontrolowaniu choroby. Należy podkreślić fakt, iż w Polsce brak jest specjalistów zajmujących się dorosłymi pacjentami z chorobami metabolicznymi. Leczenie MPS głównie polega na leczeniu objawowym, mającym za zadanie złagodzenie symptomów. Nie ma skutecznych terapii hamujących lub cofających chorobę. Dotychczas nie jest możliwe całkowite wyleczenie mukopolisacharydozy (nie ma tzw. terapii przyczynowej). Złagodzenie objawów niektórych z tych chorób, ale nie pełne wyleczenie, można osiągnąć poprzez przeszczep szpiku kostnego. Mimo, iż jest to zabieg bardzo dużego ryzyka, bywa stosowany w MPS I, czasem przy MPS II (choroba Huntera, w przypadku, której istnieje duże ryzyko i bardzo ostrożnie dobiera się pacjentów). W Mukopolisacharydozach typu III (Sanfilippo) i typ IV (Morquio) zabieg ten jest nieskuteczny. Inną metodą jest tzw. zastępcza terapia enzymatyczna – bezpośrednio podawanie dożylnie oczyszczonego enzymu. Metodami inżynierii genetycznej możliwe jest produkowanie na skalę techniczną i odpowiednia modyfikacja enzymów brakujących w niektórych chorobach lizosomalnych. Od kilku lat zastępczą terapię enzymatyczną stosuje się w przypadkach MPS I, MPS II, MPS

VI, obecnie MPS IV – tylko MPS I, MPS II i MPS VI są objęte w Polsce refundacją. Pacjenci z MPS IV czekają na refundację.

GLÓWNE PRZYCZYNY ŚMIERTELNOŚCI:

Powikłania płucne, niestabilność kręgosłupa szyjnego i mielopatia szyjna, powikłania kardiologiczne, powikłania mające związek z operacją chirurgiczną i znieczuleniem ogólnym gdzie utrudnieniem jest wąska i kręta tchawica oraz zbyt obfita wydzielina.

NARODOWY PLAN CHORÓB RZADKICH

Obecnie trwają prace nad przygotowaniem Narodowego Planu Chorób Rzadkich przez powołany w Ministerstwie Zdrowia Zespół pod przewodnictwem wiceministra zdrowia Krzysztofa Łandy. Narodowy Plan Chorób Rzadkich ma pozwolić na zapewnienie trwałej realizacji polityki zdrowotnej ukierunkowanej na potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi, wprowadzić systemowe rozwiązania problemów zdrowotnych i społecznych tej grupy chorych. Struktura Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich:

1. Klasyfikacja i rejestr chorób rzadkich.
2. Diagnostyka chorób rzadkich.
3. Opieka zdrowotna dla pacjentów z chorobami rzadkimi.
4. Zintegrowana pomoc społeczna dla pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin.
5. Informacja, nauka i edukacja w zakresie chorób rzadkich.
6. Monitorowanie realizacji planu.

Materiał powstał we współpracy ze Stowarzyszeniem Chorych na Mukopolisacharydozę (MPS) i Choroby Rzadkie.

Źródło: <http://ddlodz.pl/2016/05/31/mukopolisacharydoza-progresywna-wieloukladowa-choroba-ktora-wciaz-stanowi-istotne-wyzwanie-terapeutyczne/>