

# Mukopolisacharydozy to wciąż choroby mało znane

Ewa Biernacka

2017-02-15 00:00

**Z choroby genetycznej zasadniczo nie można wyleczyć pacjenta ad integrum. Jeśli dostępna jest odpowiednia terapia, można spowolnić przebieg choroby, ograniczyć niesprawność pacjenta, przedłużyć mu życie, poprawić jego jakość. W mukopolisacharydozie (MPS) defekt genetyczny pojawia się już na poziomie elastogenezy, w okresie płodowym.**

Noworodek obciążony MPS rodzi się zdrowy, a w przypadku MPS II nawet statystycznie większy niż rówieśnicy bez tej choroby. Jednak z upływem czasu ujawniają się jej objawy. Cechą charakterystyczną mukopolisacharydoz jest postępujący przebieg, chociaż tempo progresji bywa różne. Każda choroba ma swoje spektrum objawów. Czasem sygnały są dyskretne, mało specyficzne, trudne do zauważenia, niekiedy zaś postęp choroby jest gwałtowny, a objawy bardzo nasilone.

## Nieczęste przypadki — małe doświadczenie diagnostyczne

Jeśli objawy mukopolisacharydozy pojawiają się stopniowo, mogą być przez długi czas niezauważone ani przez rodziców, ani lekarza lub traktowane jako niewielka odmienność od szeroko pojętej normy. Tymczasem w przypadku MPS jedynie wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia, kiedy destrukcje wynikające z jej patomechanizmu są najmniejsze, daje szansę na dłuższe życie i ograniczenie niesprawności. Dlatego tak ważne jest upowszechnienie wiedzy na temat mukopolisacharydoz wśród lekarzy i całego społeczeństwa.

„Brak doświadczenia lekarzy z rozpoznawaniem chorób rzadkich wynika stąd, że pacjentów dotkniętych poszczególnym zespołem chorobowym jest od kilkunastu do kilkudziesięciu w całej Polsce, rozproszonych w 16 województwach” — mówi specjalista pediatrii i reumatologii dr hab. n. med. Zbigniew Żuber, kierownik Oddziału Dzieci Starszych z Pododdziałem Neurologicznym, Reumatologicznym, Rehabilitacyjnym Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. św. Ludwika w Krakowie. Na tym oddziale pacjenci z chorobami rzadkimi są leczeni zgodnie z zasadami programów terapeutycznych.

## Spektrum objawów w MPS

Mukopolisacharydoza dotyczy wielu układów i narządów. Dzieci przestają rosnąć (niskorosłość), występują u nich objawy ze strony serca, układu oddechowego, przewodu pokarmowego, zaburzenia widzenia, sztywność i bóle stawów, głuchota, deformacje układu kostnego. U niektórych chorych zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (nagromadzenie gangliozydów) odpowiada za postępującą degradację psychoruchową, prowadzi do upośledzenia intelektualnego (które nie dotyczy pacjentów z MPS IV i VI).

U chorych z mukopolisacharydozą o cięższym przebiegu objawy są związane z dysmorfia (zaburzeniami budowy ciała czy funkcji narządu ruchu). Mogą wystąpić np. przepuklina pachwinowa lub pępkowa, niesprawność rąk, stopniowo narastające przykurcze stawów rąk. Ale podejrzenie mukopolisacharydozy mogą też nasuwać np. nawracające infekcje górnych dróg oddechowych, nawrotowe stany zapalne uszu czy niezauważalne na pierwszy rzut oka polipy błon śluzowych — by je stwierdzić, potrzebne jest badanie wziernikowe. U niektórych pacjentów prawidłowo rozwijających się intelektualnie rozpoznanie przybliży dopiero nasilenie objawów ze strony układu kostno-stawowego i pojawiające się deformacje.



## Kwestia zauważenia problemu

„Z powodu różnorodności manifestacji klinicznych i małej świadomości zarówno rodziców, jak i lekarzy dotyczącej tych chorób (z racji rzadkiego ich występowania), droga od objawu do rozpoznania może być bardzo długa” — mówi dr hab. Zbigniew Żuber.

Rozpoznać można tylko to, o czym się wie, że istnieje. Jeżeli rodzic nie zauważa problemu zdrowotnego u swojego dziecka, trudno się spodziewać, by lekarz, który je ogląda np. z powodu infekcji, „wpadł na to”, że ma do czynienia z manifestacją rzadkiej choroby genetycznej. Łatwiej dostrzegą to pediatra i genetyk, którzy są kształceni w zagadnieniach anomalii rozwojowych.

„Rodzice zgłaszają się np. z problemem niedosłuchu u dziecka czy częstych zapaleń uszu, z przepukliną nawrotową, a gdy po zbadaniu lekarz twierdzi, że odkrył większy problem, oni nadal nie widzą niczego poza niedosłuchem itp. Ich zdaniem, lekarz „wynajduje” chorobę u całkiem zdrowego dziecka. Dopiero wytłumaczenie im związku między objawem a wynikami analiz moczu i krwi w efekcie pogłębionej diagnostyki uświadamia im, że istotnie mają do czynienia z mukopolisacharydozą. Następnym krokiem jest zdefiniowanie fenotypu choroby poprzez określenie brakującego enzymu. Od tego bowiem zależy terapia” — wyjaśnia dr hab. Zbigniew Żuber.

## Określenie fenotypu

Szczegółowa diagnostyka pozwala ustalić podtyp MPS, co warunkuje możliwości leczenia enzymatycznego (nie ma takiej terapii w MPS III). Najprostsze jest oznaczenie mukopolisacharydów (glukozaminoglikanów) w moczu. Stwierdzenie ich zwiększonego wydalania wskazuje na nieprawidłowy metabolizm GAG i nasuwa podejrzenie mukopolisacharydozy. Elektroforeza mukopolisacharydów powinna być wykonana u każdego pacjenta z dysmorfia.

W zależności od tego, jaki typ glukozaminoglikanu przeważa, należy spodziewać się innych objawów. „Jeżeli np. stwierdzimy przewagę siarczanu dermatanu, to będziemy mieć do czynienia z objawami skórnymi układu kostno-szkieletowego, a jeżeli zwiększone będzie wydalanie siarczanu heparanu, to wystąpią uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Nadmiar siarczanu chondroityny wskazuje na fenotyp MPS IV.

Przykładowe rozpoznanie: mukopolisacharydozę typu VI rozpoznano na podstawie stwierdzenia w moczu siarczanu dermatanu w elektroforezie mukopolisacharydów oraz oznaczenia aktywności arylosulfatazy B w leukocytach (enzym hydrolityczny, który tak jak fosfataza, rozkłada sfagocytowany uprzednio materiał), które wykazało jej znaczny niedobór. Opierając się na tych wynikach oraz objawach klinicznych stwierdzono fenotyp MPS VI ze zmianami kostno-stawowymi i kardiologicznymi.

Badaniem dokładniejszym jest oznaczenie aktywności enzymu we krwi. Stężenie niektórych enzymów da się zmierzyć w surowicy lub w preparatach leukocytarnych. Do stwierdzenia rodzaju mutacji służą badania molekularne i genetyczne (analiza fibroblastów, leukocytów). Ustalenie fenotypu choroby stanowi zarazem kwalifikację do leczenia.

## Im głębszy deficyt enzymu, tym większe zmiany kliniczne

U pacjentów z niewielkim deficytem enzymu, np. w chorobie Gauchera, anomalia spichrzeniowa długi czas pozostaje nierozpoznana. U niektórych chorych z niedoborem określonego enzymu (MPS II — choroba Huntera i MPS III) występują objawy neurologiczne. Praktycznie we wszystkich mukopolisacharydozach stwierdza się bardzo charakterystyczne mnogie dysostozы kostne i zmiany w kręgosłupie.

Według badaczy: „stopień nasilenia fenotypu choroby jest ściśle związany z resztkową aktywnością enzymatyczną. Zaproponowano pojęcie aktywności progowej, powyżej której ilość enzymu wystarcza do rozłożenia napływającego substratu; poniżej tego progu następuje jego gromadzenie. Wykazano, że niewielkie zmiany resztkowej aktywności enzymatycznej mogą znacznie wpływać na tempo akumulacji substratu. Im mniejsza aktywność resztkowa, tym wcześniejszy wiek ujawnienia się choroby i tym cięższy jej przebieg” (Ashok Vellodi, Desnick R.J.: Lysosomal storage disorders Enzyme replacement and enhancement therapies for

lysosomal diseases, British Journal of Haematology, 2005; 128: 413-431; Journal of Inherited Metabolic Disease, 2004; 27: 385-410).

## **Zastępcza terapia enzymatyczna**

Znajomość patofizjologii MPS pozwoliła na stworzenie substytutu enzymatycznego dla chorych. Na przykładzie mukopolisacharydozy typu IV wyjaśnia to farmakolog dr Leszek Borkowski, prezes Fundacji Razem w Chorobie: „W mukopolisacharydozie typu IV, inaczej zwanej zespołem Morquio typu A (brak N-acetylogalaktozaminy-6-sulfatazy) i Morquio typu B (brak  $\beta$ -galaktozydazy), zidentyfikowano miejsca w określonych genach, które ulegają mutacji. Locus genetyczny Morquio typu A — 16q24.3, Morquio typu B — 3p21.33. Te mutacje skutkują tym, że geny nie są w stanie stworzyć enzymu: sulfatazy 6-galaktozowej oraz  $\beta$ -galaktozydazy. Mutacje genetyczne blokują też inne enzymy. W diagnostyce stwierdza się nadmierne wydalanie w moczu siarczanu ketaranu chondroityno-6-siarczanu w typie A oraz siarczanu ketaranu w typie B”.

Terapia w MPS typu IV (i w innych typach tej choroby) polega na substytucji brakujących enzymów. „Do produkcji odpowiedniego białka enzymatycznego wykorzystuje się bakterie lub wyodrębnione komórki z organizmów żywych, np. z jajnika chomika morskiego. Wprowadzony do tej komórki prawidłowy gen stymuluje wytworzenie białka, które następnie się oczyszcza, izoluje i podaje chorym dzieciom. Cena stworzonego według takiej technologii leku jest bardzo wysoka. Jest on przeznaczony dla niewielu pacjentów na świecie i musi być drogi, żeby jego produkcja była opłacalna” — mówi dr Borkowski. Farmakolog ubolewa, że uzyskana na drodze inżynierii genetycznej substytucja enzymatyczna stosowana w mukopolisacharydozie typu IV nie jest w Polsce dostępna.

## **Optymalne leczenie wsparte przez fundusz**

Problem wysokich cen leków stosowanych w chorobach rzadkich jest znany nie od dziś. Wyjściem byłoby utworzenie specjalnego funduszu — uważa dr Borkowski. „Kosztowna zastępcza terapia enzymatyczna wymaga cotygodniowego wlewu dożylnego oczyszczonego enzymu. Od kilkunastu lat z powodzeniem leczy się tak pacjentów z inną chorobą lizosomalną — chorobą Gauchera, zaś od kilku lat chorych z MPS I, MPS II oraz MPS VI. Podawany pacjentowi w tej terapii uzyskany technologicznie enzym — produkt biotechnologiczny — nie ma takiej biodostępności, jak enzym endogeny, produkowany w każdej komórce organizmu (w mózgu, w stawach, sercu, skórze, wątrobie itd.). Nie wszędzie dociera, w wielu jednostkach chorobowych z powodu nieprzekraczanej bariery krew-mózg, nie przenika do krążenia mózgowego. Jednak jest to terapia optymalna” — stwierdza dr Borkowski.

Oprócz substytucji enzymatycznej w mukopolisacharydozach wykonuje się przeszczepienie szpiku, a w ramach postępowania objawowego stosuje różne terapie wspomagające. Mają one znaczenie paliatywne: nie leczą, a jedynie łagodzą objawy ze strony wielu narządów, zmniejszają powikłania wieloukładowe, np. układu nerwowego czy układu krążenia.

## **Nikły zakres pomocy socjalnej**

W najważniejszym w kraju ośrodku diagnostyki i leczenia chorych na mukopolisacharydozy — w Centrum Zdrowia Dziecka zajmuje się nimi prof. dr hab. n. med. Anna Tyłki-Szymańska, która jest specjalistą chorób metabolicznych genetycznie uwarunkowanych i międzynarodowym ekspertem w tej dziedzinie. Diagnostykę prowadzi też Instytut Psychiatrii i Neurologii. „Są w Polsce laboratoria i fachowcy, problemem jest dostęp do leku dla chorych na MPS IV, brak ośrodków i dobrej organizacji interdyscyplinarnego, kompleksowego leczenia dzieci, a zwłaszcza osób dorosłych z tą chorobą” — oceniają dr Leszek Borkowski oraz Teresa Matulka, prezes Stowarzyszenia Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie. Oboje postulują zwiększenie środków finansowych na wysoko specjalistyczną opiekę medyczną dla tych pacjentów oraz poprawę pomocy socjalnej dla rodziców dziecka cierpiącego z powodu ciężkiej postaci choroby.

„Renta 700 zł, dodatek pielęgnacyjny 152 zł. Żadnej rehabilitacji w rejonie — nikogo nie obchodzą chorzy na mukopolisacharydozę, jesteśmy niczym chwasty przy drodze — mówi Teresa Matulka. — Pacjent zakwalifikowany do enzymatycznej terapii zastępczej ma co tydzień (z racji dożylnego podawania leku) kontakt

z lekarzem w szpitalu, jest rehabilitowany, ma badania, jest pod opieką. Jeżeli jednak nie korzysta z programu lekowego, jest pozbawiony wszelkiej opieki: lekarza, psychologa czy rehabilitanta”.

## **Codzienna walka organizacji pacjenckich**

Stowarzyszenie stara się kompensować te i inne braki, pomagać swoim podopiecznym i ich rodzinom: współpracuje z ośrodkami diagnostycznymi, kupuje odczynniki do diagnostyki genetycznej, specjalistyczny sprzęt. Organizuje międzynarodowe konferencje z udziałem ekspertów i lekarzy rejonowych w trakcie corocznego turnusu rehabilitacyjnego dla dzieci. „Prowadzone są tam konsultacje, a młodzi lekarze poznają ultrazadkie klinicznie przypadki mukopolisacharydozy. Pacjentów konsultuje prof. Tylki-Szymańska z CZD. Stowarzyszenie wywalczyło finansowanie programów lekowych dla pacjentów z MPS I, II i VI. Od pół roku oczekuje na decyzję Ministerstwa Zdrowia w sprawie refundacji leku w typie IV mukopolisacharydozy — mówi prezes Matulka — i dołączenia go do funkcjonujących programów. Wczesne podanie tego leku może spowolnić progresję deformacji kostnych, charakterystycznych dla tego fenotypu choroby”.

Prezes opowiada o poszukiwaniu w całym kraju ortopedy, który by wykonał operację zdeformowanego chorobą kręgosłupa jej dorosłego syna — zlikwidował groźący paraliżem ucisk jednego z kręgów na rdzeń kręgowy. W drodze wyjątku zabieg ten przeprowadzono w Instytucie Matki i Dziecka. „Prawie we wszystkich typach tej choroby, zwłaszcza MPS IV, dzieci wymagają operacyjnego usztywnienia górnego odcinka kręgosłupa szyjnego, aby uniknąć paraliżu zagrażającego życiu — mówi prezes Matulka. — Pacjenci wyjeżdżali na te zabiegi do Anglii i do Niemiec, dopóki stowarzyszenie nie sfinansowało aparatury potrzebnej do przeprowadzenia takiej operacji. Pierwszy taki zabieg wykonano na Oddziale Neurochirurgii CZD i dziś ta procedura jest w Polsce dostępna”. Od czasu sformułowania w 2011 r. założeń Narodowego Planu dla Chorób Rzadkich zmarło ponad 50 podopiecznych stowarzyszenia. W czasie kadencji pani prezes — 280 chorych. „Jak można wierzyć, że poprawi on poziom leczenia chorych z mukopolisacharydozą, jeśli nikogo ze stowarzyszenia nie zaproszono do rozmów nad programem, do formułowania jego zapisów” — z przykrością stwierdza prezes Matulka.

## **Warto wiedzieć**

### **Grupa genetycznie uwarunkowanych chorób lizosomalnych**

Mukopolisacharydozy (MPS) są grupą uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych, spowodowanych defektem funkcji lizosomu. Ten defekt polega na braku aktywności enzymów rozkładających w tej komórce mukopolisacharydy (związki chemiczne z grupy glikozaminoglikanów — GAG, które po rozkładzie do niej wracają). Nierozłożone GAG spichrzają się, a nagromadzony substrat może w różny sposób prowadzić do objawów chorobowych, np. przez powiększenie zajętych komórek i tym samym całych narządów. W nie do końca poznanym mechanizmie dochodzi do wtórnego zahamowania aktywności innych enzymów lizosomalnych i wtórnego gromadzenia innych substratów.

W poszczególnych tkankach jest różna ekspresja genu odpowiedzialnego za opisaną funkcję lizosomu i różne jest zapotrzebowanie na poszczególne enzymy lizosomalne, w związku z czym może być cięższy lub łagodniejszy przebieg choroby. Na przykład w mukopolisacharydozie typu I wykazano, że resztkowa aktywność enzymu w mózgu wystarcza do zachowania prawidłowej funkcji komórek nerwowych.

Obecnie medycyna wyróżnia liczne typy mukopolisacharydoz, określane w zależności od danego deficytu enzymatycznego: MPS I, II, IIIA, IIIB, IIIC, IIID, IVA, IVB, VI, VII. Dzielą się one na podtypy: w MPS I cięższą postać typu Hurler i lżejszą Scheie; w MPS II (choroba Huntera) przebieg choroby bywa ciężki i umiarkowany. W Polsce zidentyfikowano typy MPS: I, II, III, IV, VI.

Aktualnie w kraju dostępne jest leczenie enzymatyczne w formie programów terapeutycznych w typach MPS: I, II i VI. Lek przeznaczony dla chorych na MPS IV został zarejestrowany w 2015 r., ale nie jest refundowany.

## **Definicja UE**

## **Schorzenia rzadkie**

Zgodnie z definicją przyjętą w Unii Europejskiej, schorzenie uznaje się za rzadkie, jeśli dotyka nie więcej niż 5 na 10 000 osób.

Dotychczas wykryto ponad 6000 rzadkich chorób, a w literaturze medycznej wciąż są opisywane nowe. Dotyczą one 6-8 proc. populacji. W relacji do polskich danych demograficznych na choroby rzadkie w naszym kraju choruje 2,3-3 mln osób.

Artykuł pochodzi z portalu [pulsmedycyny.pl](http://pulsmedycyny.pl)