

Rozwój funkcji poznawczych u dzieci z mukopolisacharydozą typu I (choroba Hurler) leczonych enzymatycznie laronidazą

The development of cognitive functions in children with Hurler phenotype mucopolysaccharidosis type I on enzyme replacement therapy with laronidase

Marta Biernacka¹, Anna Jakubowska-Winecka¹, Anna Tyłki-Szymańska²

¹Zakład Psychologii Zdrowia Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

²Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Adres do korespondencji: mgr Marta Biernacka
Zakład Psychologii Zdrowia, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”
al. Dzieci Polskich 20; 04-730 Warszawa; e-mail: psychologia@czd.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Mukopolisacharydoza typu I, (MPS I) choroba Hurler, Hurler/Scheie i Scheie, należy do grupy zaburzeń przemiany materii. Polega na gromadzeniu się w organizmie mukopolisacharydów (glikozaminoglikanów – GAG), które uszkadzają komórki i narządy ciała, to z kolei prowadzi do stopniowego wyniszczenia organizmu dziecka. Stosowanie leczenia enzymatycznego pozwala zmniejszyć nasilenie wielu objawów choroby. Nie udowodniono jednak jego skuteczności w zapobieganiu degradacji układu nerwowego.

Cel pracy: W niniejszej pracy oceniano rozwój funkcji poznawczych dzieci chorych na chorobę Hurler leczonych enzymatycznie.

Materiał i metody: Analizą objęto 8 dzieci chorych na MPS typ I (7 chłopców i 1 dziewczynkę) w wieku od 9,8 do 12,7 miesięcy w chwili rozpoczęcia badania. Wszystkie dzieci zostały objęte leczeniem enzymatycznym w pierwszym roku życia. Poziom rozwoju umysłowego był oceniany za pomocą Skali Inteligencji dla Dzieci Psyche Cattell (1).

Wyniki: Dzieci chore na MPS uzyskują wyraźnie niższe wyniki IQ w porównaniu ze średnią w populacji dzieci zdrowych (z grupą normalizacyjną) (1). Analiza wyników surowych w teście inteligencji wskazuje na powolny przyrost umiejętności i nabywanie nowych funkcji poznawczych u dzieci z MPS typu I.

Wnioski: 1. U dzieci chorych na MPS typu I leczonych enzymatycznie wraz z wiekiem następowało obniżenie IQ. 2. Mimo obniżania się IQ u pacjentów obserwuje się nabywanie nowych umiejętności, jednak tempo rozwoju jest niższe od oczekiwanego dla wieku tempa rozwoju poznawczego. 3. Badanie wskazuje potrzebę stosowania funkcjonalnej diagnozy rozwoju dziecka z MPS w ocenie jego postępów

SŁOWA KLUCZOWE: mukopolisacharydoza typ I, Hurler, leczenie enzymatyczne, rozwój poznawczy

Abstract

Introduction: Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) Hurler syndrome, Hurler/Scheie i Scheie is a metabolic disorder manifesting in early childhood, and characterized by the accumulation of mucopolysaccharides (glycosaminoglycans – GAG) in the cells, blood, and connective tissues. Eventually, this causes damage to cells and organs, leading to progressive impairment of the child's physical abilities, organ function, and mental development. Treatment with enzyme replacement therapy (ERT) alleviates many symptoms of the disease, however, there is no evidence indicating that ERT is effective in the prevention of nervous system degradation.

The aim of the study: The current study seeks to assess the development of cognitive functions in ERT-treated children with Hurler syndrome.

Material and methods: The analysis covers 8 children suffering from MPS type I (7 boys and 1 girl), aged from 9.8 months to 12.7 months at the beginning of the study. All were on enzymatic treatment for the first year of life. The level of intellectual development was measured using the Psyche Cattell Infant's Intelligence Scale.

Results: Children with MPS type I achieved significantly lower IQ scores compared to the reference group of healthy children. Qualitative analyses revealed that the acquisition of skills and new cognitive functions is very slow in children with MPS type I.

Conclusions: 1. Among children with MPS type I, there was a measurable decrease in IQ associated with advancing age. 2. In spite of lower IQ, the acquisition of new abilities does occur, but the pace of that development is slower than that expected for the child's age. 3. The study reveals the need for functional diagnosis of development, in order to assess the progress made by the child.

KEY WORDS: mucopolysaccharidosis type I, Hurler syndrome, enzyme replacement therapy, cognitive development

Wprowadzenie

Mukopolisacharydoza typu I, (MPS I, OMIM 252800) choroba Hurler, Hurler/Scheie i Scheie, należy do grupy chorób lizosomalnych, u podstaw których leży deficyt aktywności enzymów katabolizujących kaskadową degradację mukopolisacharydów

(glikozaminoglikanów – GAG). W wyniku czego metabolizm siarczanów dermatanu i heparanu ulega zablokowaniu, a nagromadzone związki doprowadzają do uszkodzenia komórek, tkanek i całych organów. Wyróżnia się klinicznie i enzymatycznie 11 typów mukopolisacharydoz (1).

W tych postaciach, w których zajęty jest ośrodkowy układ nerwowy (oun), wykazano, że przyczyną jego uszkodzenia są nie tylko spichrzane mukopolisacharydy, lecz również gangliozydy, które gromadzą się prawdopodobnie na skutek wtórnego obniżenia aktywności rozkładających je enzymów.

Mukopolisacharydoza typu I jest spowodowana brakiem aktywności lizosomalnego enzymu α -iduronidazy. Jest chorobą postępującą, wielonarządową, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Charakteryzuje się gargoidalnymi rysami twarzy, deformacjami kośćca, radiologicznie określanymi jako *dysostosis multiplex*, przykurczami w stawach, niskorosłością, uszkodzeniem układu sercowo-naczyniowego, powiększeniem wątroby i śledziony, niedosłuchem, zmętnieniem rogówki. Klinicznie wyróżnia się 3 fenotypy mukopolisacharydozy typu I. Kryterium wyróżniającym jest stopień zajęcia oun. W postaci Hurler dominuje upośledzenie umysłowe. W postaci Scheie rozwój umysłowy jest prawidłowy, również nasilenie objawów somatycznych jest słabiej wyrażone niż w postaci Hurler. Fenotyp Hurler/Scheie jest pośredni, upośledzenie umysłowe jest niewielkiego stopnia. U chorych z fenotypem Hurler występują 2 najczęstsze mutacje Q70X i W402X w układzie homo- lub heterozygotycznym. Takie genotypy prowadzą do głębokiego deficytu aktywności α -iduronidazy, a w konsekwencji – do ciężkiego i szybko postępującego przebiegu choroby (2).

Od 2003 r. istnieje możliwość stosowania enzymatycznego leczenia substytucyjnego rekombinowaną ludzką α -iduronidazą – laronidazą (Aldurazyme, Genzyme®). Wczesne wprowadzenie leczenia pozwala na polepszenie stanu chorych w zakresie układu oddechowego i krążenia, poprawę wydolności wysiłkowej, zmniejszenie objętości wątroby, poprawę parametrów wagi i wzrostu oraz zmniejszenie przykurczów w stawach. Obserwowane efekty leczenia są związane przede wszystkim z poprawą elastyczności tkanki łącznej. Stosowanie leczenia enzymatycznego nie ma jednak wpływu na zmiany powstałe w życiu płodowym, np. na zmiany kostne. Stosowany w terapii enzym laronidaza (α -iduronidaza) nie pokonuje bariery krew-mózg, stąd nie ma udowodnionej skuteczności w zapobieganiu degradacji układu nerwowego (4, 5).

Cel pracy

Ocena poziomu funkcji poznawczych dzieci chorych na mukopolisacharydozę typu I, będących w trakcie leczenia enzymatycznego.

Materiał i metody

Przeprowadzone badanie miało charakter longitudinalny. Wyjściowa ocena rozwoju była przeprowadzona przed rozpoczęciem leczenia, w 1 r.ż. dziecka. Kolejne pomiary były dokonywane średnio co 10 mies. i odbywały się w czasie krótkich pobytów dziecka w szpitalu. Czas obserwacji wynosił min. 11 mies., a maks. – 37 mies. W badaniu uczestniczyło 8 dzieci z chorobą Hurler – 7 chłopców i 1 dziewczynka w wieku $M=11,6$, $SD=0,9$ (min. 9,8 mies., maks. – 12,7 mies.) miesięcy w chwili rozpoczęcia badania. Wszystkie badane dzieci zostały objęte leczeniem enzymatycznym w pierwszym roku życia. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w tabeli I. W trakcie analiz danych zaobserwowano, że wartości wyniku wyjściowego oraz kolejnych pomiarów uzyskana przez jedno z badanych dzieci są średnio 3-krotnie niższe od największej z pozostałych obserwacji, co w znacznym stopniu zwiększyłoby wariancję pomiaru, a przez to utrudniło przeprowadzenie rzetelnej analizy uzyskanych wyników. W celu uniknięcia zafałszowania wyników badania autorzy zdecydowali się nie włączać danej obserwacji do analizy statystycznej.

Do oceny poziomu rozwoju umysłowego użyto Skali Inteligencji dla Dzieci Psyche Cattell (Psyche Cattell Infant Intelligence Scale) w autoryzowanym opracowaniu Kostrzewskiego (5). Skala ta przeznaczona jest do badania inteligencji dzieci od 2 do 30 mies.ż. i osób starszych ze znaczną niepełnosprawnością umysłową. Zawarte w teście próby przeznaczone dla najmłodszych dzieci służą do badania poziomu zainteresowania otoczeniem, manipulacji, reakcji na przedmioty, bodźce dźwiękowe. Zadania przeznaczone dla dzieci powyżej 11 mies.ż. pozwalają ocenić rozumienie pojęć, myślenie, pamięć, koordynację wzrokowo-ru-

Tabela I: Charakterystyka pacjentów z mukopolisacharydozą typu I

Table I: Demographics characteristics and clinical phenotypes of patients with MPS I

Nr No.	Płeć Sex	Fenotyp Phenotype	Mutacja Mutation	Diagnoza Diagnosis [miesiąc / month]	Leczenia enzymatyczne Enzyme replacement therapy [tydzień / week]	Liczba badań psychologicznych No test
01	D	H ¹	Q70X/W402X	8/12	156	5
02	Ch	H	W402X/W402X	10/12	208	5
03	Ch	H	Δ 349/ Δ 349	8/12	312	5
04	Ch	H	Q70X/Q70X	8/12	156	5
05	Ch	H	Q70X/Q70X	5/12	52	3
06	Ch	H	Q70X/W402X	12	312	4
07	Ch	H	W402X/W402X	10/12	104	3
08	Ch	H	W402X/W402X	12	52	2

¹ Hurler / Hurler Syndrome
D – dziewczynki / girls
Ch – chłopcy / boys

chową i ogólny poziom rozwoju umysłowego. W przeciwieństwie do innych technik diagnostycznych badających ogólny rozwój psychoruchowy małego dziecka, skala Psyche Cattell ocenia te sprawności, które wysoko korelują z inteligencją dziecka, badaną w starszym wieku za pomocą innych skal (5). Skala ta nie ma aktualnej polskiej normalizacji, ale w okresie kiedy rozpoczynano badanie, była najlepszym narzędziem do oceny rozwoju umysłowego małych dzieci.

Metodologia badania

Wykonano dwa rodzaje analizy wyników – różniły się one układem odniesienia, na tle którego ocenia się rezultaty badanych (6). Dokonano (pierwszy rodzaj analizy) standardowej oceny rozwoju umysłowego ujętego w formie ilorazu inteligencji (IQ), która pozwala określić poziom funkcjonowania poznawczego dziecka na tle innych osób. Uzyskany wynik można porównać z normami, które odzwierciedlają rozkład wyników w grupie i ustalić odległość wyniku indywidualnego względem „normy”. W tej części wnioskowania statystycznego porównano wynik IQ uzyskany w badaniu testowym przez dzieci chore z wartością średnią z grupy normalizacyjnej. Ponadto w celu odpowiedzi na pytanie, jak funkcjonowanie poznawcze dzieci z chorobą Hurler leczonych enzymatycznie zmienia się wraz z wiekiem, przeanalizowano wyniki badań z kolejnych pomiarów. Do analizy danych zastosowano jednoczynnikową analizę wariancji z powtarzanym pomiarem (ANOVA) (One-way univariate repeated measures ANOVA).

Drugi rodzaj analizy jaki zastosowano, to pogłębiona ocena uzyskanych przez badane dzieci wyników surowych (WS). Wynik surowy jest pierwszym rezultatem pomiaru, który nie został jeszcze przekształcony na wyniki znormalizowane. Ten sposób rozpatrywania wyników pozwala prześledzić rozwój dziecka w odniesieniu nie do norm z populacji, jak w przypadku IQ, ale w stosunku do własnych wyników dziecka uzyskanych w poprzednim badaniu. W takim podejściu układu odniesienia szuka się „wewnątrz osoby”, próbując porównać jej zdolności z tymi samymi zdolnościami mierzonymi w innym czasie (6). Ten sposób analizowania wyników można porównać do analizy funkcjonalnej, która określa

mocne i słabe strony dziecka, wskazuje deficyty oraz potencjał rozwojowy. Odnosi się do aktualnych możliwości i umiejętności badanej osoby. Celem przyjętej metody było wskazanie zasadności stosowania diagnozy funkcjonalnej (profilowej) wobec dzieci z postępującym procesem degradacji oun oraz narastającą patologią w narządzie ruchu, układzie sercowo-naczyniowym, oddechowym, niedosłuchem i ogólnym upośledzeniem rozwoju fizycznego, czyli objawami, które obserwujemy u osób z chorobą Hurler; pozwoli to zaplanować wobec nich odpowiednie formy oddziaływania terapeutycznego.

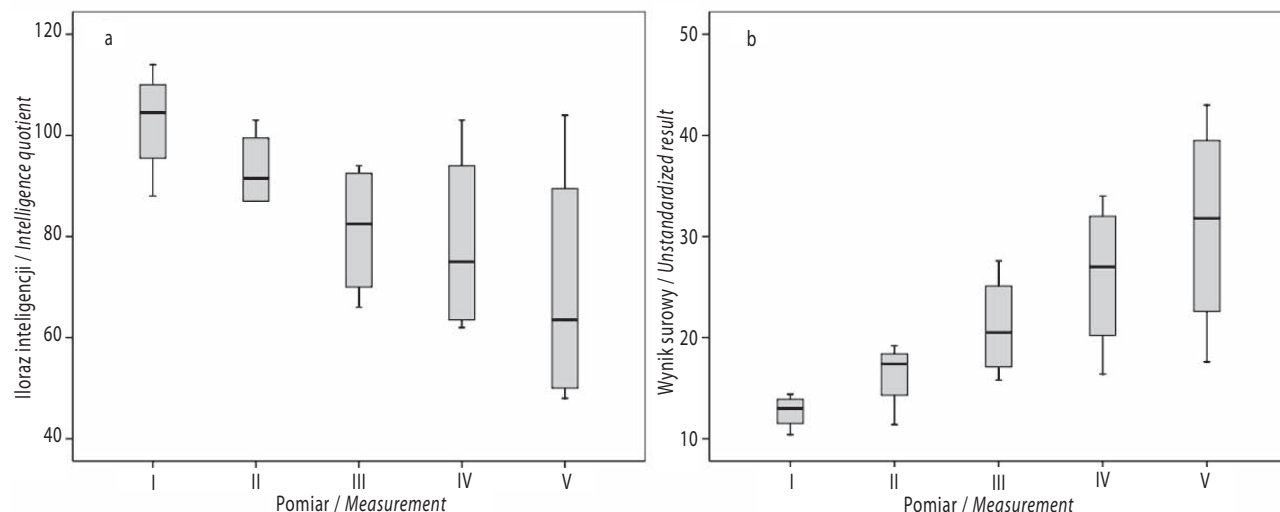
Wyniki

Pomiar ilorazu inteligencji

Uzyskane wyniki IQ w wyjściowym badaniu nie wskazują na istotną różnicę w funkcjonowaniu poznawczym między osobami badanymi a grupą normalizacyjną. Badani w pierwszym pomiarze osiągają prawidłowy, odpowiedni do wieku poziom zdolności umysłowych (średnia wyników wynosiła IQ=103 pkt.).

Wyniki analizy wariancji z powtarzanym pomiarem dla wyników wyrażonych w postaci ilorazu inteligencji w kolejnych etapach, wskazują na istotny wpływ czasu badania na oceniane funkcje, $F_{(4, 12)}=6,889$ $p < 0,005$ $\eta^2=0,697$. Wartość współczynnika η^2 wskazuje ponadto, że uzyskany efekt należy oceniać jako istotnie silny. Uzyskaną zależność zilustrowano na rycinie 1a. Analizując przebieg krzywej uzyskanego efektu, zaobserwowano wyraźne obniżenie wartości IQ uzyskiwanych w teście inteligencji w zależności od momentu pomiaru.

Kolejnym krokiem postępowania była analiza indywidualnego przebiegu krzywych rozwoju umysłowego badanych dzieci. Analiza danych polegała na porównaniu wyników IQ z kolejnych pomiarów: I z II, II z III, III z IV i IV z V oraz pierwszego z ostatnim pomiarem (ryc. 2). Następnie uzyskaną różnicę ujęto w postaci wartości odchylenia standardowego od wartości średniej (rozkład wyników na skali Psyche Cattell wynosi: średnia 100, odchylenie standardowe ± 16). Dzięki temu możliwe stało się określenie czy obserwowane wartości nadal znajdowały się w granicach normy

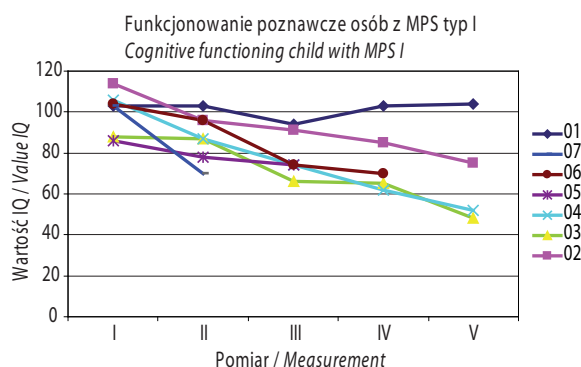


Ryc. 1. Funkcjonowanie poznawcze w zależności od momentu pomiaru wyrażone w (a) ilorazie inteligencji IQ (b) wynikach surowych
Fig. 1. Cognitive functioning depending on the moment of measurement expressed in (a) intelligence quotient (b) unstandardized result

populacyjnej i należy traktować jako mieszczące się w strefie dopuszczalnego rozproszenia wyników w populacji czy obniżenie funkcji poznawczych jest istotne i ma znaczenie kliniczne.

Analiza wyników kolejnych badań

Analiza danych przedstawionych na rycinie 2 wskazuje, że między badaniem wyjściowym (przeprowadzonym przed leczeniem), a kolejnym pomiarem kontrolnym, u 3 dzieci nastąpiło znaczne pogorszenie funkcjonowania poznawczego. I tak u 2 pacjentów (02, 04) obniżenie IQ było powyżej 1 SD. U 1 osoby (07) powyżej 2 SD. U pozostałych dzieci na tym etapie badań, uzyskane wyniki IQ mieściły się w granicach normy populacyjnej. U 2 dzieci (01, 03) odnotowano nieistotny wzrost wyniku IQ, a u 2 osób (05 i 06) nieznaczne obniżenie wyniku IQ. W ramach badań przeprowadzonych na kolejnym etapie, między II a III pomiarem znaczące obniżenie funkcji poznawczych dotyczyło 2 dzieci (03 i 06). U pozostałych 4 dzieci obniżenie IQ mieściło się w granicach 1 odchylenia standardowego. Na następnym etapie, między III a IV pomiarem, nie zanotowano znaczących zmian w poziomie funkcjonowania poznawczego. Nieistotne obniżenie wyników IQ ujawniło się u 4 osób, a u 1 dziecka (01) odnotowano wzrost wyniku IQ mieszczący się w granicach odchylenia standardowego. Piątego pomiaru dokonano u 4 dzieci. Istotne obniżenie funkcji poznawczych nastąpiło u 1 osoby (03). U 2 dzieci (02 i 04) zaobserwowano tendencję do obniżania IQ, a u 1 zanotowano niewielki wzrost IQ (01).



Ryc. 2. Wartości IQ uzyskane przez poszczególnych pacjentów
Fig. 2. IQ scores gained by the participants

Tabela II: Wartość odchylenia standardowego uzyskiwana przez osoby badane w kolejnych pomiarach

Table II: The value of standard deviation gained by the participants in the next measurements

SD	Pomiar / Measurement							
	I-II		II-III		III-IV		IV-V	
	liczba osób / no. of persons	[%]	liczba osób / no. of persons	[%]	liczba osób / no. of persons	[%]	liczba osób / no. of persons	[%]
+1 sd ²	2	28,5	-	-	1	20	1	25
-1 sd ³	2	28,5	4	67	4	80	2	50
↓1 sd ⁴	2	28,5	2	33	-	-	1	25
↓2 sd ⁵	1	14,5	-	-	-	-	-	-

+1 sd: wynik IQ wyższy, w granicach SD / higher IQ scores, in the bounds of SD
³ -1 sd: wynik IQ niższy, w granicach SD / lower IQ scores, in the bounds of SD
⁴ ↓1 sd: wynik IQ niższy, powyżej 1 SD / lower IQ scores, above 1 SD
⁵ ↓2 sd: wynik IQ niższy, powyżej 2 SD / lower IQ scores, above 2 SD

Obniżanie się ilorazu inteligencji, które obserwowano w kolejnych badaniach nie miało charakteru gwałtownego, istotnie postępującego. U większości dzieci obserwowano obniżenie funkcji poznawczych w granicach odchylenia standardowego (tab. II).

Porównanie wyników pierwszego i ostatniego pomiaru

W ostatnim etapie analizy wyników IQ, w celu uzyskania pełniejszego obrazu funkcjonowania poznawczego dziecka, przeprowadzono analizę porównującą wyniki uzyskane przez dziecko badane w pierwszym i ostatnim pomiarze. W efekcie tej analizy okazało się, że u 5 osób nastąpiło znaczne obniżenie funkcji poznawczych – powyżej 2 odchyliń standardowych. U pozostałych osób obniżenie wyników IQ mieściło się w granicach SD.

Analiza wyników surowych

Wyniki surowe uzyskane przez pacjentów w kolejnych pomiarach porównano do poprzednich wartości, a nie w stosunku do rozkładu wyników w populacji, jak to jest w przypadku IQ. Wzrost wartości wyniku w kolejnym pomiarze oznacza przyrost umiejętności oraz funkcji intelektualnych. Analiza wyników surowych w grupie badanej przez autorów niniejszej pracy pokazuje, że zależność ta ma odwrotny kierunek w stosunku do wyników ujętych w formie ilorazu inteligencji IQ (ryc. 1a). Wskazuje wzrost wielkości wyników surowych; zilustrowano to na rycinie 1b.

Wynik analizy wariancji z powtarzaniem pomiarem dla wyników surowych uzyskanych w teście funkcjonowania poznawczego w kolejnych latach wskazują na istotny wpływ czasu badania na oceniane funkcje $F(4, 12)=15,835$ $p < 0,001$ $\eta^2=0,841$.

Omówienie

Leczenie enzymatyczne stało się standardem w leczeniu osób z MPS typu I. Wykazano, że jest bezpieczne, a długoletnie obserwacje na licznej już grupie chorych potwierdzają także jego skuteczność w odniesieniu do niektórych objawów (7-9). Z badań wielu autorów wynika, że pod wpływem leczenia enzymatycznego poziom glikozaminoglikanów w moczu obniża się i zbliża do poziomu obserwowanego u ludzi zdrowych. Jednak w przeciwieństwie do poprawy wybranych parametrów fizjologicznych, dotychczas nie wykazano wpływu leczenia enzymatycznego na funkcjonowanie poznawcze (10).

W wynikach uzyskanych w niniejszej pracy wykazano, że stosowane leczenie enzymatyczne nie wpłynęło na rozwój umysłowy w badanej grupie dzieci. Nie spowodowało wzrostu tempa rozwoju ani normalizacji opóźnionych funkcji. U większości dzieci wraz z wiekiem następowało istotne obniżenie IQ, powyżej 2 odchyłeń standardowych. Podobne obserwacje dotyczą dzieci, wobec których nie zastosowano leczenia enzymatycznego (11). Z doniesień Shapiro wynika, że naturalny przebieg rozwoju dzieci z chorobą Hurler przebiega w ten sposób, że w pierwszym roku życia dzieci osiągają prawidłowy, odpowiedni do wieku poziom zdolności umysłowych, po czym w drugim roku życia obserwuje się spadek funkcjonowania intelektualnego w granicach 1 i 2 odchyłeń standardowych. Uzyskane przez autorów pracy wyniki są zgodne z doniesieniami Shapiro, mimo stosowanego leczenia enzymatycznego wzór rozwojowy dziecka nie ulega zmianie w porównaniu z osobami, które nie zostały objęte leczeniem.

W badaniu wykorzystano standardowe narzędzie diagnostyczne – test inteligencji dla małych dzieci. W trakcie badań ujawniono istotne dla pomiaru zagadnienie. Większość chorych dzieci ma problemy ze współpracą i badanie psychologiczne oparte o standardowe narzędzia do mierzenia poziomu zdolności poznawczych może wymagać większej elastyczności niż zakłada to rygorystyczny standard oceny. Dzieci z postępującymi procesem degradacji oraz ograniczeniami w obrębie układu kostno-szkieletowego nie były w stanie zaangażować się w niektóre zadania testowe. Te trudności podczas prowadzonych badań psychologicznych mogą wskazywać, że uzyskane wyniki IQ wydają się być interpretacją przebiegu funkcjonowania poznawczego dzieci z chorobą Hurler w sposób ograniczony i nie oddają pełnego obrazu rozwoju dziecka. Tym bardziej, że grupa badanych dzieci była mała, a odchylenie standardowe dla stosowanego narzędzia duże. Jak słusznie zauważa Martin, testy inteligencji nie są najlepszymi narzędziami do oceny osób z zaburzeniami neurologicznymi (12). Dlatego też oprócz analizy wyników standardowych wyrażonych za pomocą IQ, przeprowadzono statystyczne opracowania wyników surowych uzyskanych przez dziecko w kolejnych badaniach. W ten sposób sprawdzono indywidualny przebieg rozwoju w celu ustalenia, czy u osób chorych na mukopolisacharydozę typu I nie następuje stagnacja rozwoju lub regres osiągniętych już zdolności (13). Praktyczną korzyścią takiego podejścia jest możliwość obserwowania i porównywania osiągnięć danej osoby (przez odniesienie obserwacji aktualnych do przeszłych), co sprzyja głębszemu poznaniu przebiegu rozwoju psychoruchowego dziecka i pozwala dostosować postępowanie terapeutyczne. Z analizy wyników surowych (ryc. 1b) wynika, że funkcjonowanie poznawcze określane jako wartość bezwzględna (wynik surowy) ulega polepszeniu wraz z kolejnym pomiarem. Oznacza to, że dziecko z czasem nabywa nowych umiejętności, mimo że tempo jego rozwoju poznawczego jest znacząco niższe w stosunku do oczekiwanego dla grupy rówieśników. Wartość współczynnika η^2 wskazuje ponadto, że uzyskany efekt należy oceniać jako istotnie silny. Innymi słowy, mimo stopniowego obniżania się ilorazu inteligencji w badanej grupie dzieci nie następuje stagnacja ani degradacja funkcji poznawczych, ale powolny przyrost umiejętności i nabywanie nowych funkcji poznawczych. Należy jednak podkreślić, że dynamika tego rozwoju jest istotnie niższa w porównaniu do tempa rozwoju oczekiwanego dla wieku.

Wyniki uzyskane przez autorów niniejszej pracy wyraźnie wskazują, że w badanej grupie proces uczenia się i nabywania nowych umiejętności, choć powoli, to jednak następuje. Podejście funkcjonalne ukazuje aktualne możliwości i potencjał rozwojowy danego dziecka. Uzyskane wyniki wskazują także na konieczność prowadzenia wobec tych dzieci stymulacji szeroko pojętej, rehabilitacji opartej zarówno o bodźce ruchowe, jak i poznawcze. Argumentem za prowadzeniem systematycznej, dostosowanej do możliwości dziecka rehabilitacji procesów poznawczych jest uzyskany w niniejszym badaniu wynik, który wskazuje na to, że u jednego dziecka rozwój umysłowy był prawidłowy i nie następowało obniżanie się IQ.

Badanie autorów niniejszej pracy ma jedno istotne ograniczenie. Wyniki dotyczące rozwoju poznawczego były rozpatrywane w sposób izolowany. Na tempo i poziom rozwoju dzieci mogły mieć wpływ inne czynniki, których tu nie analizowano i nie kontrolowano, a są to uczestniczenie w rehabilitacji, udział w zajęciach terapeutycznych i in. Generalnie nie udowodniono, że uzyskane rezultaty mają rzeczywiście związek ze stosowaniem leczenia enzymatycznego. Ważnym postulatem wynikającym z badania jest wskazanie potrzeby stosowania diagnozy funkcjonalnej/profilowej, która miałaby ukazać aktualne możliwości i potencjał rozwojowy dziecka, obok diagnozy standardowej – wskazującej ocenę rozwoju dziecka w oparciu o standardowe narzędzia i wynik IQ.

Wnioski

1. W badanej grupie dzieci z chorobą Hurler leczonych enzymatycznie u większości wraz z wiekiem następowało obniżenie IQ.
2. Mimo obniżania się IQ u pacjentów obserwuje się nabywanie nowych umiejętności, jednak tempo rozwoju jest niższe od oczekiwanego dla wieku tempa rozwoju poznawczego.
3. Badanie wskazuje potrzebę stosowania funkcjonalnej diagnozy rozwoju dziecka z MPS w ocenie jego postępów.

Podziękowania

Gorąco dziękuję Stowarzyszeniu Dzieci Chorych na Mukopolisacharydozę i Choroby Rzadkie, które zapraszając mnie na turnus rehabilitacyjny stworzyło okazję do bliższego poznania specyfiki choroby i jej wpływu na rozwój dzieci. Składam również serdeczne podziękowania mgr Bożenie Górskiej, która wraz ze mną zbierała dane i przeprowadzała badania.

Piśmiennictwo

1. Neufeld E.F., Muenzer J.: *The mucopolysaccharidoses*. [w:] *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. (red.) C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly i wsp., McGraw-Hill, New York, 2001, 3421-3452.
2. Terlato N.J., Cox G.F.: *Can mucopolysaccharidosis type 1 disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature*. *Genet. Med.*, 2003, 5, 286-294.
3. Kakkis E.D., Muenzer J., Tiller G.E. i wsp.: *Enzyme – replacement therapy in mucopolysaccharidosis I*. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344, 182-188.
4. Wraith J.E.: *Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: progress and emerging difficulties*. *J. Inher. Metab. Dis.*, 2001, 24, 245-250.
5. Kostrzewski J.: *Skala Inteligencji dla Małych Dzieci wg Psyche Cattell Infant Intelligence Scale*. Instytut Psychoneurologiczny, Warszawa, 1964.

6. Matczak A.: *Diagnoza Intelaktu*. Wydawnictwo Instytutu Psychologii PAN, Warszawa, 1994.
7. Lorne A.C., Wraith J.E., Beck M. i wsp.: *Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I*. *Pediatrics*, 2009, 123, 229-240.
8. Sifuentes M., Doroshov R., Hoft R. i wsp.: *A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years*. *Mol. Genet. Metab.*, 2007, 90, 171-180.
9. Wraith J.E., Beck M., Lane R. i wsp.: *Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human L-iduronidase (laronidase)*. *Pediatrics*, 2007, 120, 37-46.
10. Wynn R.F., Mercer J., Page J. i wsp.: *Use of enzyme replacement therapy (laronidase) before hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidosis I: experience in 18 patients*. *J. Pediatr.*, 2009, 154, 135-138.
11. Peters C., Shapiro E.G., Krivit W.: *Neuropsychological development in children with Hurler syndrome following hematopoietic stem cell transplantation*. *Pediatr. Transplant.*, 1998, 2, 250-253.
12. Holly R.M., Poe M.D., Reinhertsen D. i wsp.: *Methods for assessing neurodevelopmental in lysosomal storage diseases and related disorders: a multidisciplinary perspective*. *Acta Paediatr.*, 2008, 97, 69-75.
13. Wang R.Y., Cambry-Forker E.J., Ohanian K. i wsp.: *Treatment reduces or stabilizes brain imaging abnormalities in patient with MPS I and II*. *Mol. Genet. Metab.*, 2009, 98, 406-411.

Praca wpłynęła do Redakcji: 2010-07-02. Zaakceptowano do druku: 2010-10-15.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

II Ogólnopolska Konferencja Naukowa Sekcji Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży PFO

Witamina **D** wczoraj, dziś, jutro

Łódź, 14-15 stycznia 2011 • Instytut Europejski w Łodzi • ul. Piotrkowska 258/260

Tematy wiodące konferencji

- Genetyczne i molekularne mechanizmy działania witaminy D
- Współczesne metody oznaczania aktywnych metabolitów witaminy D
- Aktualne zalecenia dotyczące suplementacji witaminą D
- Wpływ witaminy D na gospodarkę wapniowo-fosforową w różnych grupach wiekowych
- Plejotropowe działanie witaminy D – cukrzyca, choroby nowotworowe, choroby skóry, choroby nerek, astma
- Witamina D w profilaktyce zaburzeń metabolizmu kostnego oraz w leczeniu chorób metabolicznych, w tym osteoporozy w wieku rozwojowym
- Znaczenie witaminy D w leczeniu osteoporozy i zapobieganiu złamaniom u osób dorosłych

Zaproszenie do udziału w Konferencji przyjęli znakomici wykładowcy i eksperci z całej Polski

prof. dr hab. med. Tadeusz Biegański
prof. dr hab. med. Danuta Chlebna-Sokół
prof. dr hab. med. Wanda Furmaga-Jabłońska
dr hab. med. Zenon Piotr Halaba
dr hab. med. Jerzy Konstantynowicz
prof. dr hab. Janusz Krzyszcyn

prof. dr hab. med. Beata Kulik-Rechberger
prof. dr hab. Jacek Łukaszkiewicz
prof. dr hab. med. Ewa Macinowska-Suchowierska
prof. dr hab. med. Janusz Popko
prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek
dr hab. med. Elżbieta Smolewska
prof. dr hab. med. Teresa Woźniakowska-Gęsicka
dr hab. med. Beata Zalewska-Szewczyk

Organizatorzy Konferencji

- Sekcja Chorób Metabolicznych Kości Dzieci i Młodzieży przy Polskiej Fundacji Osteoporozy
- Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości UM w Łodzi
- Fundacja Pomagająca Dzieciom z Chorobami Narządów Ruchu „Idziemy Razem”

Za udział w konferencji lekarze otrzymają punkty edukacyjne.
Serdecznie zapraszamy Państwa do Łodzi.

Wszystkie szczegółowe informacje uzyskają Państwo na stronie biura organizacyjnego www.grupamedica.pl
tel. 42 630 01 88, fax. 42 630 07 74