

в съответствие с чл. 11, ал. 2 от Наредба № 16 от 30.07.2014 г. за условията и реда за регистриране на редките заболявания и за експертните центрове и референтните мрежи за редки заболявания. Издадена от Министъра на здравеопазването, обн., ДВ, бр. 67 от 12.08.2014 г.

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:
Наименование на заболяването
Мукополизахаридоза, тип II Синдром на Hunter
Определение на заболяването
<p>Мукополизахаридоза тип II (синдром на Хънтър) е X-свързано, рецесивно заболяване, което се характеризира с дефицит на активността на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза (I2S), вследствие на мутация в гена. Ензимната недостатъчност води до натрупване на глюкозааминогликани (ГАГ) в лизозомите. Заболяването е мултисистемно, като се проявява основно със загрубване чертите на лицето, нисък ръст, костни и ставни аномалии, засягане на сърцето и дихателната система, нарушаване на слуха и зрението, изоставане в нервно-психическото развитие. По-тежко засегнатите пациенти имат сериозни неврологични нарушения, с прогресивно засягане на когнитивните функции и поведенчески нарушения, както и нарушена моторна функция. MPS II е една от най-често срещаните мукополизахаридози, с честота около 1 на 140 000-156 000 живородени деца в Европа. Заболяването се унаследява X-свързано и засяга почти изцяло мъже, въпреки че има описани и няколко симптоматични жени. Възрастта на начало на заболяването, както и прогресирането са много хетерогенни. При раждането децата са без отклонения в статуса, първоначалните симптоми се проявяват на възраст между 18 месеца и 4 години в зависимост от тежестта на болестта. Заболяването показва широк спектър от симптоми-от бавно към бързо прогресиращи форми. Характерната скелетна дисплазия включва нисък ръст, дизостоза мултиплекс и дегенеративни ставни заболявания. Тежките форми могат да започнат веднага след раждането. Повишени са нивата на гликозаминогликаните в урината, тежки костни изменения, нисък ръст и смърт преди 2-ро или 3-то десетилетие. По-бавно прогресиращата форма е с по-късно начало, леко повишени гликозаминогликани, леко изразена дизостоза мултиплекс и летален изход в 4-то или 5-то десетилетие. Други клинични симптоми-митрална инсуфициенция, намалена белодробна функция, хепатоспленомегалия, синусит, отит на средното ухо, загуба на слуха, сънна апнея, помътняване на роговицата, синдром на карпалния тунел и ингвинална или пъпна херния. Симптомите от страна на централната нервна система да включват ИНПР, компресия на гръбначния мозък, причинени от цервикална спинална нестабилност, хидроцефалия, атрофия на зрителния нерв и слепота. Прогноза е променлива в зависимост от възрастта на поява, степента на прогресия на заболяването, възрастта на започване на ЕРТ.</p>
Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)
E76.1
Код на заболяването по Orpha code
Епидемиологични данни за заболяването в Република България
Няма епидемиологични данни за България.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена

библиографска справка
За България данните са за 15 доказани пациенти с болест на Hunter
Епидемиологични данни за заболяването в Европейския съюз
Средноевропейската честота на заболяването е 1 на 250,000 до 600,000 живородени.
В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка
Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis. 2005;28:1011–1017. doi: 10.1007/s10545-005-0112-z
Оценка на съответствието на заболяването с дефиницията за рядко заболяване съгласно § 1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравето
Мукополизахаридоза тип II е в съответствие с дефиницията за рядко заболяване съгласно §1, т. 42 от допълнителните разпоредби на Закона за здравеопазването и е под 1:100 000 души за България.
Критерии за диагностициране на заболяването
Критериите за поставяне на диагноза на мукополизахаридоза тип II са представени в следната таблица:
Основни симптоми:
<ul style="list-style-type: none"> • Лицев дисморфизъм- груби черти на лицето <ul style="list-style-type: none"> ➤ макроцефалия ➤ депресия на основата на носа ➤ дебели устни ➤ макрогლოსия ➤ къс врат ➤ богато окосмяване с дебел косъм • Висцерални органи <ul style="list-style-type: none"> ➤ хепатомегалия ➤ спленомегалия ➤ ингвинална или пъпна херния • Сърдечно- съдова система <ul style="list-style-type: none"> ➤ Камерна хипертрофия ➤ Аритмии ➤ Сърдечна недостатъчност ➤ Промени по клапния апарат • Нервна система <ul style="list-style-type: none"> ➤ Езоставане в психическо развитие ➤ Нарушения на походката ➤ Синдром на карпалния тунел • Костна система <ul style="list-style-type: none"> ➤ нисък ръст ➤ череп - макроцефалия, проминиращи фронтални тубери, плътен черепен покрив, ➤ гръден кош- широки ключици и ребра с кифотична деформация на гръбначния стълб с или без сколиоза ➤ тазови кости - сублуксация или дисплазия на тазобедрена става ➤ крайници - деформация на Madelung, контрактури в лакетни стави, ръка тип граблива птица

- коленни стави - валгусна деформация
- **Очни промени**
 - Пигментна дегенерация на ретината
 - Помътняване на корнеята
 - Засягане на оптичния нерв
- Нарушения на слуха
 - Чести ушни инфекции
 - Прогресивна загубана слуха от проводен или сензорен тип
- **Дихателни пътища**
 - Прогресивна обструкция на ДП, трахео-бронхомалация
 - Сънна апнея
 - Чести инфекции на ГДП

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 3. 8th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3421-3452.

Алгоритми за диагностициране на заболяването

Диагноза

. Диагноза

1. Клинична

- груби черти на лицето
- органомегалия
- ингвинална или умбиликална херния
- ставни контрактури
- чести инфекции на ГДП
- ИНПР

2. Лабораторна

- Повишената обща екскреция на ГАГ и доказване на патологична екскреция на хепаран сулфат (ХС) и дерматан сулфат (ДС) насочват към диагноза мукополизахаридоза.
- За потвърждение на МПЗ тип II се изследва активността на ензима идуронат 2-сулфатаза в серум (плазма) , левкоцити или кожни фибробласти, което е “златният стандарт” в диагностиката на това заболяване.
- Молекулярно –генетичният анализ на IDS гена е необходим при пациенти с необичаен фенотип, при които резултатите от изследване на ензимна активност на идуронат 2-сулфатаза са неубедителни. При идентифициране на болестотворната мутация , роднини на пациента по майчина линия от женски пол могат да бъдат изследвани за носителство на мутацията с цел адекватна генетична консултация и предлагане на надеждна пренатална диагностика.
- Пренаталната диагностика на МПЗ се осъществява чрез изследване на ензимна активност на идуронат 2- сулфатаза в хорионни вѐси, амниотична течност или култивирани от нея клетки или чрез ДНК анализ (при доказана мутация в семейството).
- За целите на предимплантационната диагностика се прилага само молекулярно-генетичен анализ.

3. Образна диагностика

- Рентгенография на череп

- Рентгенография на китка
- Рентгенография на гръбначен стълб и крайници
- 4. Други изследвания
 - ЕхоКГ
 - Абдоминална ехография
 - ЯМР на мозък и кранио-цервикалната област
 - ЕЕГ
 - Специализирани офталмологични изследвания
 - Изследване на походката, 6-минутен тест за ходене
 - Спириметрия
 - Аудиограма
 - Психологичен статус

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol 3. 8th ed. New York, NY: McGraw- Hill; 2001:3421-3452.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S27-S34. Review.

Алгоритми за лечение на заболяването

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ; Mucopolysaccharidosis VI Study Group. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl.* 2005 Mar;94(447):61-8
2. Giugliani R¹, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):405-18.
3. Д. Авджиева, Лизозомни болести. *Практическа педиатрия*, 2/2010, 7-17
4. Авджиева Д, Мукополизахаридози. *Практическа педиатрия*, 2013, 4:21-23

Алгоритми за проследяване на заболяването

В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка

1. Giugliani R¹, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007 Aug;120(2):405-18.
Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management.
2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R. *J Inher Metab Dis.* 2011;34(6):1183

Алгоритми за рехабилитация на заболяването

Рехабилитацията на MPS VI се състои от физикални методи и говорна терапия. Физиотерапията е насочена към преодоляване на развиващите си след втората година ставни контрактури, засягащи всички стави и водещи до имобилизация на детето. Лечебната физкултура трябва да се провежда от специалист в областта на ставните заболявания. Такава рехабилитация се провежда от кинезитерапевта на болницата по

<p>време на хоспитализациите, след което децата се насочват към рехабилитационни центрове по местоживеене. Навременната физиотерапия заедно с ЕЗЛ подобрява значително качеството на живот на децата.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Необходими дейности за профилактика на заболяването (ако такива са приложими)</p>
<p>Всяко семейството получава подходяща генетична консултация, както и ще получи подходящо медицинско проследяване. Пренатална диагноза на MPS II може да се прави в култура амниоцити или проби с хорионни въси. чрез демонстриране на ензимния дефицит или чрез директно изследване за мутации. Пациентите се информират за това, че е възможно да се допускат само бременности със здрави деца и по този начин да се работи ефективно за прекъсване на предаването на заболяването в съответната фамилия или род.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>Предложения за организация на медицинското обслужване на пациентите и за финансиране на съответните дейности, съобразени с действащата в страната нормативна уредба</p>
<p>Описание на опита с конкретни пациенти със съответното рядко заболяване (ако има такъв)</p>
<p>Медицинските специалисти от отделението по клинична генетика имат подготовката за диагноза и лечение на наследствени метаболитни болести в педиатрията и са единствени в страната с такава квалификация. Това обяснява насочването на деца със съмнение за наследствено заболяване за крайна експертиза към единственото отделение по клинична генетика в България.</p> <p>Лечението на пациентите с мукополизахаридоза започва за първи път в отделение по клинична генетика. В момента в болницата се лекува едно дете с МПЗ VI.</p> <p>На родителите на всички пациенти подробно е обяснена характеристиката на болестта, нейните клинични прояви, развитие и усложнения и възможността за пренатална диагностика и раждане само на здрави деца.</p> <p>При всички открити пациенти се започна ензимозаместително лечение. Това лечение се реинбурсира от НЗОК по изработени стриктни критерии за предписване и наблюдение.</p>

ПРАКТИЧЕСКА ПЕДИАТРИЯ

Безплатно издание на БПА, брой 2, 2010 г.

ISSN 1311-0756



Гост редактор: доц. Радка Тунчева

- Лактат в кръвта - за изключване на митохондриална болест
- Урея и електролити
- ПИК
- Чернодробни проби
- Глюкоза
- Анализ на урината
- Аминокиселини в плазмата
- Определяне на оротова киселина в урината
- Органични киселини в урината
- Ацилкарнитин на филтърна хартия
- Ехография на вътрешни органи

Лечение

Принципи

- Трябва да започне веднага след установяване високо ниво на амоняк в кръвта.
 - Спиране вноса на протеини и осигуряване на адекватен калориен внос, за да се предотврати повишаването на амоняка.
 - Изчистване на амоняка чрез медикаменти или екстракорпорална детоксикация.
 - Повишаване уринната екскреция на амоняк чрез вливане на течности.
- Медикаментозно лечение**
- интравенозна система с 10% глюкоза с адекватни количества натрий и калий;
 - приложение на манитол при наличие на клинични данни за мозъчен едем;

- липидни разтвори за повишаване на калорийния внос (при изключен дефект в окислението на мастните киселини);

- лечение на наличието интеркурентно заболяване.

При ниво на амоняка над 200 $\mu\text{mol/l}$ и клинична картина на енцефалопатия се прилагат аргинин хидрохлорид, натриев бензоат, натриев фенилбутират.

Страничен ефект от лечението - гадене и повръщане, които трябва да се купират медикаментозно.

Ако нивото на амоняка е $> 400 \mu\text{mol/l}$ и детето е с клиничната картина на енцефалопатия, посоченият по-горе медикаментозен коктейл се влива като болус за 2 часа, последван от 24 инфузия със същия състав. Контрол на нивото на амоняка - след 2 часа. Ако то остава високо и пациентът е с прояви на енцефалопатия, трябва да се обмисли незабавното му включване на хемодиализа или перитонеална диализа.

Трябва да се избягва провеждането на трансфузия на кръв и кръвни продукти, тъй като това води до повишаване нивото на белтъка и амоняка. Медикаменти, които потискат чернодробната функция, да не се прилагат.

Провеждането на това комплексно лечение трябва да става от специалист в съответното медицинс-

ко заведение, даващо възможност за бърза диагноза и следене на пациента и след овладяване на кризата.

Прогнозата на хиперамониемията зависи от етиологичната причина и адекватното бързо лечение. Степената на неврологичното увреждане не може да се прогнозира и изисква периодично проследяване. Късно поставената диагноза хиперамониемия може да доведе до тежко протичане на епизодите и невъзвратимо увреждане на ЦНС.

Библиография

1. Bachmann, C. Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. - *Eur. J. Pediatr.*, 162, 2003, N 6, 410-416.
2. Gregory, M. et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea cycle disorders. - *NEJM*, 356, 2007, N 22, 2282-2292.
3. Hjelm, M. et al. Evidence of inherited urea cycle defect in a case of fatal valproate toxicity. - *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 292, 1986, N 6512, 23-24.
4. Maestri, N. E., E. R. Hauser, D. Bartholomew et S. W. Brusilow. Prospective treatment of urea cycle disorders. - *J. Pediatr.*, 119, 1991, 923-928.
5. Nassogne, M. C. et al. Urea cycle defects: management and outcome. - *J. Inher. Metab. Dis.*, 2005, N 28, 407-414.
6. Rutledge, S. L. et al. Neonatal hemodialysis: effective therapy for the encephalopathy of inborn errors of metabolism. - *J. Pediatr.*, 116, 1990, 125-128.

Лизозомни болести

Д. Авджиева

Клиника по ендокринология, диабет и генетика, УСБАЛДБ - София

Лизозомните болести са хетерогенна група наследствени заболявания вследствие на генен дефект в един или повече лизозомни ензими, активатор-протеини или мембранни протеини, водещ до понижена или липсваща ензимна активност, в резултат на което се натрупват несмлени макромолекули в лизозомите. Броят и размерът на лизозомите се увеличават и това предизвиква клетъчна

дисфункция и клинична изява. Над 40 са известните лизозомни болести до момента. Груповата им честота е 1 : 5000 новородени. Унаследяват се автосомно-рецесивно с изключение на болестта на Fabry и Hunter, които са с X-рецесивно унаследяване. Лизозомните болести са мултисистемни и с прогресиращ ход, като скоростта им на прогресия може да варира значително.

Най-често тази група заболявания се класифицира според природата на неразградения субстрат, който се натрупва в тъканите (табл. 1).

В обзора се разглеждат някои по-чести лизозомни болести, при които в момента се провежда ензим-заместителна терапия (ЕЗТ). Идеята за провеждане на ЕЗТ е възникнала през 70-те г. на миналия век като следствие от множество

Таблица 1. Познати лизозомни болести

Група	Нозологични единици	Кратка характеристика на групата
Мукополизахаридози (МПЗ)	МПЗ I МПЗ II МПЗ III МПЗ IIIB МПЗ IIIC МПЗ IIID МПЗ IVA МПЗ IVB МПЗ VI МПЗ VII	Дефицитът на лизозомна екзогликаза или лизозомна сулфатаза води до натрупване на гликозаминогликани в лизозомите, които се екскретират с урината.
Гликопротеинози	Аспартилглюкозаминурия Фукозидоза Алфа-манозидоза Бета-манозидоза Муколипидоза I (сиалидоза) Болест на Schindler	Нарушено е отцепването на захари от въглехидратните среди на гликопротеините.
Сфинголипидози	Болест на Fabry Болест на Farber Болест на Gaucher GM1 ганглиозидоза Болест на Tay-Sachs Болест на Sandhoff Болест на Krabbe Метахроматична левкодиетрофия Болест на Niemann-Pick тип A и B	Нарушено е разграждането на мембранните липиди, съдържащи церамид (сфингозин и дълговерижни мастни киселини). Сфинголипидите се намират основно в нервната система.
Други липидози	Болест на Niemann-Pick тип C Болест на Wolman Неврнална цероидна липофуциноза	Акумулация на хидрофобни протеини с хистохимична характеристика на липофуцин/цериод в лизозомите, предимно на невроните.
Гликогенози	Гликогеноза тип II (Болест на Pompe)	Нарушено разграждането на интрализозомалния гликоген (1-3% от гликогена на клетката).
Множествени ензимни дефицити	Множествен сулфатазен дефицит Галактосиалидоза Муколипидоза II/III Муколипидоза IV	Хетерогенна група с клинична характеристика едновременно на МПЗ и сфинголипидози вследствие от дефицит на няколко лизозомни ензима (нарушена фосфорилация в апарата на Golgi).
Лизозомни транспортни дефекти	Цистиноза Болест на Salla	Нарушен транспорт през лизозомната мембрана.
Други	Болест на Danon Хиалуронизажен дефицит	Заболявания вследствие на дефекти в лизозомните протеини.

експерименти, доказващи, че секретирани лизозомни ензими могат да бъдат секвестрирани от лизозоми в отдалечени тъкани. Манозо-6-фосфатни рецептори, разположени върху клетъчните мембрани, се свързват с манозо-6-фосфатните остатъци на тези ензими и подпомагат навлизането им в лизозомите [4]. След въвеждането на екзогенен ензим достигането дори на 1-5% от нормалната му клетъчна активност води до разграждане

на натрупания субстрат [7]. ЕЗТ е доказала своята добра поносимост. Странични реакции като уртикария, температура, главоболие са чести, но с лека клинична изява и бързопреходни след намаляване скоростта на инфузията. Те са следствие от образуване на антитела срещу екзогенния ензим. Тези антитела изключително рядко намаляват ефективността на ЕЗТ. Образуването на антитела е обратнопропорционално на остатъчна-

та ензимна активност [1]. Основният проблем при това лечение е, че екзогенният ензим не преминава кръвно-мозъчната бариера и няма ефект върху неврологичната симптоматика при пациентите.

Болест на Gaucher

Най-честата лизозомна болест. Дефицитът на глюकोцереброзидоза (кисела β-глюкозидоза) води до натрупване на голе-

(Продължава от стр. 8)

ми количества глюкоцереброзид в лизозомите на макрофагите. Унаследява се автосомно-рецесивно. Болестта се манифестира със спленохепатомегалия и панцитопения. Проявите от страна на костната система включват костни болки, намалена костна плътност, патологични фрактури. Асимптомното засягане на белия дроб е често. Заболяването се разделя на три типа в зависимост от наличието и тежестта на неврологичната симптоматика. Най-чест е тип I, при който липсва неврологична симптоматика. Клиничната изява може да бъде във всяка възраст в зависимост от остатъчната ензимна активност. При тип II водеща е прогресиращата булбарна симптоматика с тризмус, спастичност и ретрофлексия на главата. Проявява се през първите 6 месеца от живота и пациентите екзистират до 2-3-годишна възраст. Тип III се нарича още хронична невропатична форма, с бавно прогресираща, по-лека неврологична симптоматика. Диагнозата се поставя чрез определяне активността на β -глюкозидазата в левкоцити или култивирани фибробласти. За нуждите на пренаталната диагностика се прави ензимен или ДНК анализ в амниоцити или хорионни вили.

Два са основните метода за лечение на болестта на Gaucher преди ЕЗТ - костномозъчна трансплантация (КМТ) и спленектомия. КМТ при някои пациенти води до подобряване клиничните симптоми, но тя не може да предотврати появата на неврологична симптоматика [2]. С прилагането на ЕЗТ този метод почти не се използва поради високата смъртност, която го съпровожда. Спленектомията е показана при наличие на тежка тромбоцитопения. Днес обаче е известно, че спленектомията предизвиква по-ранно и по-тежко засягане на костната система [3].

Изключителната ефективност на ЕЗТ с имиглуцераза (Cerezyme) при лечение на болестта на Gaucher е потвърдена многократно при проследяване на големи групи пациенти [9]. Нивото на хемоглобин се нормализира първите 6-12 месеца след лечението. Чооят на тромбоцитите се повишава постепенно, като при спленектомиярани пациенти достига нормални стойности 6-12 месеца след започване на терапията. При болни с ин-

тактна слезка и тромбоцитен брой по 60 000/ mm^3 при започване на лечението тромбоцитите не достигат нормални стойности, но се повишават достатъчно, за да предотвратят появата на хеморагии. Хепатомегалията намалява с 30-40%, спленомегалията - с 50-60% от изходните стойности. Най-бавно настъпва ефектът от лечението върху костните промени. Те търлят обратно развитие след втората година от началото му. Проучванията при деца показват, че ЕЗТ нормализира растежа и пубертетното развитие. Влиянието ѝ върху белодробните промени е непредсказуемо [6], липсва ефект по отношение на неврологичната

симптоматика. За да има резултат от лечението, пациентите трябва да получават 30-60 Е/кг/инфузия. Инфузиите се провеждат на всеки две седмици. По-високи дози (90-240 Е/кг/инфузия) са показани при наличие на белодробно засягане, тежки костни кризи или неврологична симптоматика [6]. Друг вид лечение, прилагано при лизозомните болести и в частност при болестта на Gaucher, е субстрат-редуциращата терапия (СРТ) - използват се малки молекули, които потискат образуването на натрупания субстрат. При болестта на Gaucher препаратът Miglustat потиска активността на глюкозилтрансферазата и натрупването на глюкоцереброзид. Поради по-ниската ефективност и множество-

вия ендотел, кардиомиоцитите, спиналните ганглии, ендотела на гломерулите и епителните клетки на бъбречните тубули и гломерули. Първите прояви в детско-юношеска възраст включват: ангиокератоми (сн. 1), акропарестезии, рецидивиращи болки на крайниците, хипохидро-



Сн. 1. Ангиокератоми

за, помътняване на корнейта, намалена поносимост към топло и студено, хронично температурно състояние. Прогресищото натрупване на GL-3 води до прояви от страна на бъбреците, сърцето, гастро-интестиналния тракт, централната и периферната нервна система. Протеинурията е първата проява на бъбречното засягане, което постепенно прогресира до бъбречна недостатъчност. Сърдечно-съдовата симптоматика е изключително разнообразна: хипертрофия на лявата камера, митрална инсуфициенция, коронарна болест, проводни нарушения, аритмия и др. Съществуват три клинични форми на заболяването (табл. 2). Около 25% от жените, хетерозиготни носители на болест-

Таблица 2. Клинични форми на болестта на Fabry

Класическа форма при мъже	бъбречни, сърдечни и цереброваскуларни прояви, ранна смърт
Вариантни форми при мъже	късно начало, по-бавно протичане, изолирани прояви на ХБН или ХКМ, трудна диагноза
Жени-хетерозиготи	леки, средно тежки или тежки клинични прояви

то странични реакции тази терапия се използва само при болни, при които е невъзможно прилагането на ЕЗТ.

Болест на Fabry

Х-свързана, рецесивна, лизозомна болест вследствие на дефицит на α -галактозидаза А. Прогресиращото натрупване на гликофинголипиди, основно глоботриаозилцерамид (GL-3), е предимно в съдо-

та, имат различни клинични симптоми, обикновено леко проявени. При болестта на Fabry се провежда ЕЗТ с Fabrazym в доза 1 mg/kg/инфузия. Чрез биопсии на бъбречна и сърдечна тъкан е доказано, че след започване на ЕЗТ значително намалява натрупването на GL-3 в ендотела, водещо до подобряване клиничните симптоми и удължаване продължителността на живота.

Таблица 3. Кратка характеристика на МПЗ

Тип	Честота *	Ензим	Субстрат	Симптоми
I Hurler I Hurler/Scheie I Scheie	1 : 100 000 1 : 115 000 1 : 500 000	α -L-iduronidase	Heparan sulfate Dermatan sulfate	умствена недостатъчност; груби черти на лицето; макроглия; дегенерация на ретината; помътняване на корнеята; кардиомиопатия; dysostosis multiplex; хепатоспленомегалия
II Hunter	1 : 100 000	Iduronate sulfatase	Heparan sulfate Dermatan sulfate	умствена недостатъчност; Хърлеров фенотип
III Sanfilippo A, B, C, D	1 : 70 000	Heparan sulfamidase N-acetylglucosaminidase Acetyl-CoA: alpha glucosaminide acetyltransferase N-acetylglucosamine 6-sulfatase	Heparan sulfate	умствена недостатъчност; хиперактивност; спастичитет; лека хепатоспленомегалия; екзистус леталис през втората декада от живота
IV Morquio A, B	1 : 200 000	Galactose-6-sulfate sulfatase Beta-galactosidase	Keratan sulfate Chondroitin 6-sulfate	dysostosis multiplex; нисък ръст; моторна дисфункция; хепатоспленомегалия
VI Maroteaux- Lamy	1 : 100 000	N-acetylgalactosamine- 4-sulfatase	Keratan sulfate	dysostosis multiplex; нисък ръст; моторна дисфункция; кифоза; кардиомегалия; клапни дефекти; хепатоспленомегалия
VII Sly	1 : 250 000	β -glucuronidase	Heparan sulfate Dermatan sulfate Chondroitin 4,6-sulfate	хепатомегалия; dysostosis multiplex; нисък ръст; помътняване на корнеята; умствена недостатъчност
IX Natowicz	?	Hyaluronidase	Hyaluronic acid	нодуларни, мекотъканни образувания около ставите, с епизоди на болезнени отоци на нодулите; нисък ръст; нормална подвижност на ставите; нормална интелигентност

Мукополизахаридози (МПЗ)

МПЗ са група лизозомни болести вследствие на дефицит на лизозомните екзогликази или сулфатази, отговорни за разграждането на глюкозаминогликаните (мукополизахариди) - основна компонента на екстрацелуларния матрикс. Неразградените мукополизахариди се натрупват в лизозомите и екскретират с урината. Груповата честота на МПЗ е 1 : 25 000. Кратка характеристика на всички познати типове МПЗ е представена на табл. 3. В момента ЕЗТ се провежда при МПЗ I, II и VI тип.

Мукополизахаридоза I (МПЗ I)

МПЗ I се разделя на три субтипа в зависимост от тежестта на клиничните симптоми. И трите форми са в резултат на намалена или липсваща активност на ензима алфа-L-идуронидаза. Клиничната картина може да включва: груби черти на лицето (сн. 2), макроглия, умбиликална и ингвинална херния, скелетни аномалии, артропатия, рецидивиращи респираторни инфекции, обструктивна белодробна болест, хидроцефалия, sleep apnea, загуба на слуха, хепатоспленомегалия, дегенерация на ретината, помътняване на корнеята, глаукома, атрофия на зрителния нерв, засягане клапния

апарат на сърцето и исхемични сърдечни епизоди. При най-тежката форма - МПЗ I H (болест на Hurler), изоставането в нервно-психичното развитие се диагностицира към края на първата година от живота и е последвано от бърз регрес на умственото и физическото развитие. Те-



Сн. 2. Пациент с МПЗ I

мандно дишане. Смъртта може да настъпи както в ранно детство, така и в зряла възраст. Диагнозата се потвърждава чрез изследване ензимната активност във фибробласти, мускулен биоптат или лимфоцити. И при двете форми на заболяването от 2006 г. се провежда ЕЗТ с аглюкозидаза-алфа (Муозуте) в доза 20 mg/kg на инфузия. Инфузиите се провеждат на две седмици. При инфантилната форма лечението с аглюкозидаза-алфа увеличава продължителността на живота и отдалечава поставянето на тези деца на апаратна вентилация, води до обратно развитие на кардиомиопатията. ЕЗТ е по-слабо ефективна от очакваното по отношение на скелетната мускулатура - рецептор-медирираното приемане на ензима от големите мускули групи е субоптимално, необходими са по-високи дози, при част от пациентите се образуват антитела срещу рекомбинатния ензим, които намаляват ефективността му. Най-тежките странични реакции при тази терапия са анафилактичен шок, дихателна и сърдечна недостатъчност.

В заключение днес категорично е дефинирана ролята на ЕЗТ за намаляване натрупването на неразграден субстрат в тъканите и съответно за промяна на хода на лизозомните болести. Установено е обаче, че добри резултати от лечението могат да бъдат получени само ако ЕЗТ започне, преди да са настъпили необратими структурни увреждания на органите. Това подчертава важността на познаването на клиничната картина на тази група заболявания, на ранната диагноза и започването на своевременно лечение. Основните недостатъци на ЕЗТ са високата ѝ цена и невъзможността на рекомбинатните ензими да преминават през кръвно-ликворната бариера. За преодоляване на тези недостатъци надежди се възлагат на разработваните нови форми на лечение - чрез генна терапия и чаперони (нискомолекулярни белтъци, стабилизиращи лизозомните ензими и подпомагащи транспорта им).

Библиография

1. Baehner, F. et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: results of a phase IIIb study. - *J. Inher. Metab. Dis.*, 2003, N 26, 617-627.

2. Hoogerbrugge, P. M. et al. Allogeneic bone marrow transplantation for lysosomal storage diseases. The European Group for Bone Marrow Transplantation. - *Lancet*, 345, 1995, 398-402.

3. Kaplan, P. et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher disease after treatment with alglucerase. - *J. Pediatr.*, 129, 1996, 149-153.

4. Kornfeld, S. Lysosomal enzyme targeting. - *Biochem. Soc. Trans.*, 1990, N 18, 367-374.

5. Larsen, E. C. et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-2003. A nine-year-old girl with hepatosplenomegaly and pain in the thigh. - *N. Engl. J. Med.*, 348, 2003, 2669-2677.

6. Lee, S. Y. et al. Gaucher disease with pulmonary involvement in a 6-year-old girl: report of resolution of radiographic abnormalities on increasing dose of imiglucerase. - *J. Pediatr.*, 139, 2001, 862-864.

7. O'Brien, J. S. et al. Sanfilippo disease type B: enzyme replacement and metabolic correction in cultured fibroblasts. - *Science*, 181, 1973, 753-755.

8. Vellodi, A. et al. Management of neuropathic Gaucher disease: a European consensus. - *J. Inher. Metab. Dis.*, 2001, N 24, 319-327.

9. Weinreb, N. J. et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. - *Am. J. Med.*, 113, 2002, 112-119.

Пероксизомни болести

Доц. Р. Тинчева

Клиника по ендокринология, диабет и генетика, УСБАЛДБ - София

Пероксизомните болести са група заболявания с припокриващ се фенотип и различни генетични дефекти. Те могат да бъдат разделени на две основни групи:

- **Пероксизомни болести с нарушена пероксизомна структура и функция** - синдром на Zellweger - ZWS, неонатална аденолеводистрофия - NALD, инфантилна форма на болестта на Refsum. Характеризират се с липса на нормални пероксизоми в клетките.

- **Пероксизомни болести със запа-**

зена пероксизомна структура и дефект в един пероксизомен протеин - класическа болест на Refsum, X-аденолеводистрофия, хипероксалурия тип I, глутарична ацидурия, псевдо Zellweger синдром.

Пероксизомите представляват малки клетъчни органили с кръгла или овална форма и размери около 0.5 микрона. Открити са през 1954 г. от Rhodin. Всяка клетка съдържа стотици пероксизоми. Мембраната им е изградена от липиди и

протеини, а матриксът - от протеини с ензимна функция. Те са място за важни клетъчни реакции, свързани с мастния метаболизъм, синтез на плазмалоген и жлъчни киселини. Пероксизомите изчистват организма от токсични субстанции и произвеждат водороден перексид. Патологичното натрупване на многозълговерижни мастни киселини (C24, C26) е характерно за пероксизомните болести, в резултат на което се увреждат клетъчните мембранни структури и

зи деца често екзистират преди 10-год. възраст вследствие на обструктивна белодробна болест, дихателни инфекции и сърдечни усложнения. Първите прояви на междинната по тежест форма (болест на Hurler-Scheie) са между 3- и 8-год. възраст. Психичното им развитие варира от нормално до умерено тежка умствена недостатъчност. Продължителността на живота е намалена, най-често екзистират през втората декада от живота. При най-леката форма (болест на Scheie) диагнозата се поставя обикновено след 10-год. възраст. Пациентите са с нормално умствено развитие и в клиничната картина доминират някои от следните симптоми: дегенерация на ретината, помътняване на корнеята, ставни контрактури, обструктивна белодробна болест, засягане на клапния апарат на сърцето, компресия на периферните нерви. Диагнозата МПЗ I се поставя чрез изследване на алфа-L-идуронидазната активност в левкоцити, плазма или култивирани фибробласти. Възможна е пренатална диагноза чрез изследване на ензима в амниоцити или хорионни вили. КМТ, направена в ранно детство преди появата на значително мозъчно увреждане, предотвратява проявите на неврологична симптоматика и подобрява висцералното засягане. Проследяването на пациентите след КМТ показва, че при всички се засяга тежко костната система (dysostosis multiplex). През 2003 г. започва лечението на МПЗ I с аларонидоза (Aldurazyme) и вече има отчетени резултати от дългосрочно наблюдение относно ефективността и сигурността на ЕЗТ. Рекombинатният ензим се прилага веднъж седмично в доза 0.58 mg/kg. Чрез това лечение се намаляват екскрецията на мукополизахариди в урината през първите 12 седмици, размерите на черния дроб през първата година на лечението, подобряват се белодробната функция (апнея/хипопнея индекс), ставната подвижност и двигателната активност. Тежките анафилактични реакции са редки, но при около 50% от пациентите се отчитат странични реакции като главоболие, температура, гърив, реакция на инжекционното място, които намаляват след 6-ия месец от началото на терапията. Главен недостатък на лечението с аларонидоза е, че ензимът не преми-

нава хематоенцефалната бариера и не може да предотврати появата на неврологична симптоматика.

Мукополизахаридоза II (болест на Hunter)

X-рецесивно заболяване следствие от дефицит на ензима идуронат-2-сулфатаза. Има две клинични форми. Пациентите с по-тежката клинична форма (IIA) са с фенотип, подобен на болестта на Hurler (сн. 3), с първи прояви между 1- и 3-год. възраст. При пациентите с IIВ субтип диагнозата се поставя обикновено през втората декада от живота. Те са със съхранен интелект, ограничена ставна подвижност, намален слух, диария,



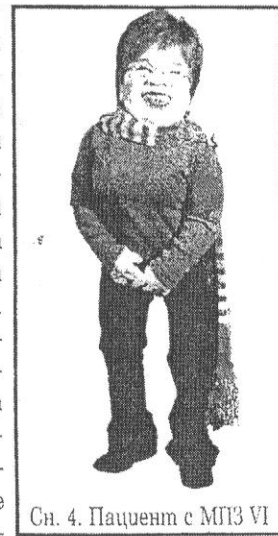
Сн. 3. Пациент с МПЗ II

sleep арнеа. За разлика от болестта на Hurler резултатите след КМТ не са обнадеждаващи - не се подобрява висцералното засягане и не може да бъде предотвратена психомоторната ретардация. През 2006 г. започна лечението на пациентите с МПЗ II с Elaprase. Инфузиите са ежеседмични, препаратът се дозира 0.5 mg/kg. ЕЗТ подобрява физическата активност и белодробната функция, намалява органомегалията. Най-тежките странични реакции са респираторен дистрес синдром, артериална хипотония, гърчове. Други чести странични реакции са температура, главоболие и ставни болки.

Мукополизахаридоза VI

При МПЗ VI (болест на Maroteaux-Lamy) липеева или е намалена активността на ензима N-ацетилакттозамин-4-сулфатаза. Неразграденият дерматан сулфат се натрупва в съединителната тъкан на скелета, клапния апарат на сърцето, слезката, черния дроб, корнеята, белия дроб и dura mater. Пациентите са с нормална интелигентност и фенотип, подобен на синдрома на Hurler (сн. 4). Растежът спира след 8-год. въ-

раст. Скелетните промени прогресират бързо и ограничават подвижността на децата. При почти всички се засяга клапният апарат на сърцето. Неврологичната симптоматика включва глухота, помътняване на корнеята, болки от компресия на периферните нерви, уплътняване на dura mater. ЕЗТ с Naglazyme подобрява растежа и ставната подвижност. Няма сериозни странични реакции при това лечение.



Сн. 4. Пациент с МПЗ VI

Болест на Pompe (гликогеноза тип II)

Автомозно-рецесивно заболяване в резултат на дефицит на киселата α -глюкозидаза, която разгражда интрализозомалния гликоген (1-3% от гликогена на клетката). Най-тежки са пораженията от натрупания гликоген в дихателната, сърдечната и скелетната мускулатура. Честотата на заболяването е 1 : 40 000 новородени. В зависимост от тежестта на клиничната симптоматика и остатъчната ензимна активност са познати две форми - инфантилна и форма с късно начало. С инфантилна форма са около 1/3 от пациентите с болест на Pompe. Проявява се през първите месеци от живота и се характеризира с тежка генерализирана хипотония, прогресираща мускулна слабост, регрес в моторното развитие, макроглия, арефлексия, дихателна недостатъчност, масивна кардиоомегалия, хипертрофия на лявата камера, умерена хепатомегалия. При най-тежките форми смъртта настъпва в 90% от случаите през първата година от живота от кардиореспираторна недостатъчност. При формата с късно начало сърцето е пощадено, слабостта на дихателната и скелетната мускулатура прогресира до инвалидизация на пациентите и до поставянето им на ко-

Резултати от едногодишно лечение с ензим-заместителна терапия при български пациенти с болест на Hunter

Д. Авджиева¹, А. Кадъм¹, И. Синигерска², П. Янева³, Р. Маринов⁴, И. Литвиненко⁵,
Д. Захариев⁶, Е. Пантелеева³, Г. Сивриева⁷, Л. Спасов⁸, Р. Тинчева¹

¹ Клиника по ендокринология и генетика, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, МУ - София

² Национална генетична лаборатория, СБАЛАГ „Майчин дом“, София

³ Клиника по гастроентерология, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, МУ - София

⁴ Клиника по детски болести и детска кардиология, СБАЛССЗ, МФ, МУ - София

⁵ Клиника по неврология, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, МУ - София

⁶ Рентгеново отделение, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, МУ - София

⁷ Кинезитерапевт, СБАЛДБ „Проф. д-р Иван Митев“, МУ - София

⁸ ДКЦ „Токуга“, София

Ключови думи: Болест на Hunter, ензим-заместителна терапия, Мукополизахалидоза тип II

УВОД

За първи път описана от Major Charles Hunter през 1917 г. (5) Мукополизахаридоза тип II (МПЗ II) е X-рецесивно заболяване, следствие на дефицит на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза. Този ензим участва в първия етап на деградация на глюкозоаминогликаните (ГАГ) дерматан сулфат и хепаран сулфат. Натрупването на неразградени ГАГ в лизозомите води до клетъчна дисфункция и тъканни изменения. МПЗ II е една от най-честите мукополизахаридози с честота 1:140 000 - 1:156 000 живородени в Европа (1, 15). Болестта засяга основно мъжкия пол, но са описани и няколко случая на момичета със симптоматика на МПЗ II (8, 19). Възрастта на поява, прогресията на заболяването и продължителността на живота са в много широки граници и зависят от остатъчната ензимна активност (6, 9). Първите симптоми обикновено са между 18 месеца и 4 години. Традиционно, в зависимост от възрастта на поява на първите симптоми, наличието на неврологична симптоматика и продължителността на живота, МПЗ II се подразделя на тежка (II A) и лека (II B) форма (13). При пациентите с по-тежката клинична форма (II A) първите прояви са между 1 и 3 годишна възраст. Орофарингеалното и трахеобронхиално натрупване на ГАГ води до тежка обструкция на дихателните пътища, като следствие на макроглия, супраглотисна стеноза и трахеомалация. Отлагането на ГАГ в сърцето, черния дроб и слезката се последва от поява на кардиомиопатия, засягане на клапния апарат на сърцето и хепатоспленомегалия. Засягането на костите и ставите води до тежки скелетни деформации (dysostosis multiplex) и ограничена ставна подвижност. Засягането на ЦНС се манифестира с регрес в нерв-

но-психическото развитие, тежка умствена недостатъчност и гърчове. Други характерни симптоми на заболяването са груби черти на лицето, мегалефалия, пълна и/или ингвинална херния и плътна, груба кожа. При пациентите с II B субтип диагнозата се поставя обикновено през втората декада от живота. Тези пациенти са със съхранен интелект, ограничена ставна подвижност, намален слух, гуария, sleep apnea. Днес се приема, че това разделяне е много опростено и заболяването трябва да се разглежда като континуум от фенотипове (22). При поставяне на диагнозата като скрининг тестове се използват количествените и качествени анализи за глюкозоаминогликани в урината. Като златен стандарт се приема доказването на ензимния дефицит в левкоцити, фибробласти или плазма. Молекулярно-генетичните тестове, доказващи наличието на мутация, са полезни при несигурни резултати от ензимния анализ и при изследване на майките за носителство на патологичния ген (10).

През 2006 г. започна лечението на пациентите с МПЗ II с ензим-заместителната терапия (ЕЗТ) с идуронат-2-сулфатаза (Игурсулфаза, Elaprase, Shire Human Genetic Therapies, Cambridge, MA, USA). Инфузиите са ежеседмични, препаратът се дозира 0.5мг./кг. ЕЗТ подобрява физическата активност, ставната подвижност и белогробната функция, намалява органомегалията (21). Най-тежките странични реакции, описани при това лечение, са респираторен дистрес синдром, артериална хипотония, гърчове. Други често странични реакции са температура, главоболие и ставни болки. Игурсулфата не преминава кръвно-ликворната бариера и няма ефект върху когнитивните и поведенчески нарушения при пациентите с МПЗ II. Според съществуващите препоръки ЕЗТ се започва при всички пациенти с биохимично

Таблица 1. Клинична, биохимична и генетична характеристика на пациентите

Пациент №	Клинична характеристика	Възраст диагноза	Начало на ЕЗТ	Идуронат-2 сулфатаза*	мутация	майка
1	Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепатоспленомегалия, клапни пороци, помътняване на корнеята, глухота	6 г.	17 г.	0	K227M	носител
2	Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепатоспленомегалия, клапни пороци, умствена недостатъчност	4 г.	8 г.	0	p.Asp334Gly	носител
3	Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепатоспленомегалия, клапни пороци, умствена недостатъчност, епилепсия	6 м.	13 г.	0	инверсия в IDS гена	носител
4	Груби черти на лицето, мегацефалия, ставни контрактури, dysostosis multiplex, хепатоспленомегалия, клапни пороци, умствена недостатъчност, епилепсия	2 г. 6 м.	7 г.	0	R468W	не е носител

* норма 50-650 nmol/4h/ml

Таблица 2. Екскреция на глюкозаминогликани в урината

Пациент №	0 м.	6 м.	1 г.	норми mg/mmol/Cr
1	68	18	19,4	0,9-6,7
2	72,1	33,25	26,38	7,6-9,2
3	98,8	45,1	50	0,9-6,7
4	13,5	14,8	11,8	0,9-6,7

показана болест на Hunter, като след 12-18 месеца се прави оценка на ефекта от лечението (17, 20). Терапията се спира при пациенти проявили тежки, застрашаващи живота реакции към медикамента.

През 2012 година в Отделението по клинична генетика, СБАЛДБ започна лечение чрез ЕЗТ при четири момчета с МПЗ II. В тази статия представяме резултатите от едногодишното лечение с Идурсулфаза и се обсъждат ползите и ограниченията на този вид терапия.

ПАЦИЕНТИ

Четири момчета с биохимично и генетично потвърдена диагноза и характерна клинична картина (табл. 1). Три от децата са унаследили мутацията от майките си, само при пациент 4 тя е de novo възникнала, което е изключително рядко при болестта на Hunter. Диагнозата е поставена на възраст 6 м. - 6 г. Началото на терапията е между 8 г. и 17 г. възраст. Продължителността на терапията при три от децата е една година. Пациент 4 е провеждал пет години лечение с Идурсулфаза в Гърция, преди да продължи лечението си в нашата клиника. Прилаганите дози са 0,37 - 0,52 mg/kg/инфузия (средна прилагана доза - 0,45 mg/kg/инфузия) (фиг. 1). По време на лечението са проследявани антропометрични показатели, размери на черен дроб и слезка, хематологични показатели, ССС, ставна подвижност, екскреция на мукополизахариди в урина.

РЕЗУЛТАТИ

Екскреция на глюкозаминогликани (мукополизахариди) в урината

На шестия месец от лечението е отчетено понижаване на ГАГ 2-3,7 пъти при тримата нелекувани до момента пациенти, на 12-я месец при пациент 2 ГАГ намаляват още 1,3 пъти, при останалите двама (пациент 1 и 3) има леко повишение (0,9 пъти). Пациент 4, при който вече е провеждана ЕЗТ, е без съществена промяна в стойностите. При никое от децата ГАГ не са достигнали нормални стойности (фиг. 2; табл. 2)

Хепатоспленомегалия

Пациенти 2, 3 и 4 са с нормални/горно-гранични размери на черен дроб при започване на лечението. При пациенти 2 и 4 предно-задния диаметър (ПЗД) на черния дроб на 12-я месец се увеличава съответно 1,4 и 1,2 пъти. При пациент 1 ПЗД на 6-ти месец се е увеличил 1,1 пъти, като през останалите 6 месеца е без промяна. При пациент 3 след увеличение 1,5 пъти на 6-ти месец, на 12-я месец намалява и достига нормални стойности (фиг. 3; табл. 3).

Всички пациенти са с нормални размери на слезката преди започване на лечението. При трима остават в рамките на нормата на 12-я месец, като при пациенти 2 и 4 е с тенденция за нарастване и достига горна граница на нормата. При пациент 1 надлъжният размер се е увеличил 1,2 пъти и на 12-я месец е над горната граница на нормата (фиг. 4; табл. 4).

Хематологични показатели

Всички пациенти са с нормални стойности на тромбоцитите и хемоглобина преди и по време на лечението с изключение на пациент 3, който е с тромбоцитопения преди началото на терапията ($T_g 43 \times 10^9$), повлияла се много бързо от ЕЗТ (фиг. 5; фиг. 6).

Сърдечно-съдова система

Всички пациенти са със засягане на клапния апарат на сърцето преди започване на лечението.

Динамиката на сърдечното засягане по време на терапията е представена в **табл. 5**.

Ставни контрактури

Преди започване на лечението при всички пациенти е измерена ставната подвижност. Контролните изследвания при пациенти 1 и 2 са на първата година от началото на терапията (**табл. 6**), а при пациенти 3 и 4 на деветия месец (**табл. 7**).

Пациент 1 преди терапията е с нормална екстензия, при ограничена флексия в раменна става и нормална флексия, при ограничена екстензия в лакътна става. След едногодишно лечение и двете стави са с влошаване

на флексия и екстензия, а колянна става е с фиксирана контрактура (**табл. 6**).

Пациент 2 преди терапията е с нормална екстензия, при ограничена флексия в раменна става и нормална флексия, при ограничена екстензия в колянна става. На първата година от терапията е отчетено влошаване

Таблица 3. Ехографски определени размери на черен дроб

Пациент №	0 м.	6 м.	1 г.	норми ПЗД (см.)
1	9,2	10	10	5,08-7,4
2	7,5	8,3	10,5	4,36-7,62
3	6,8	10	6,5	5,08-7,4
4	7,5	8	9	5,08-7,4

Таблица 4. Ехографски определени размери на слезка

Пациент №	0 м.	6 м.	1 г.	норми надлъжен размер (см.)
1	11,2	12	13,3	до 12
2	8,9	8,3	11,1	до 11
3	11,2	10	10,5	до 12
4	11	10,6	12	до 11,5

Таблица 5. Състояние на ССС

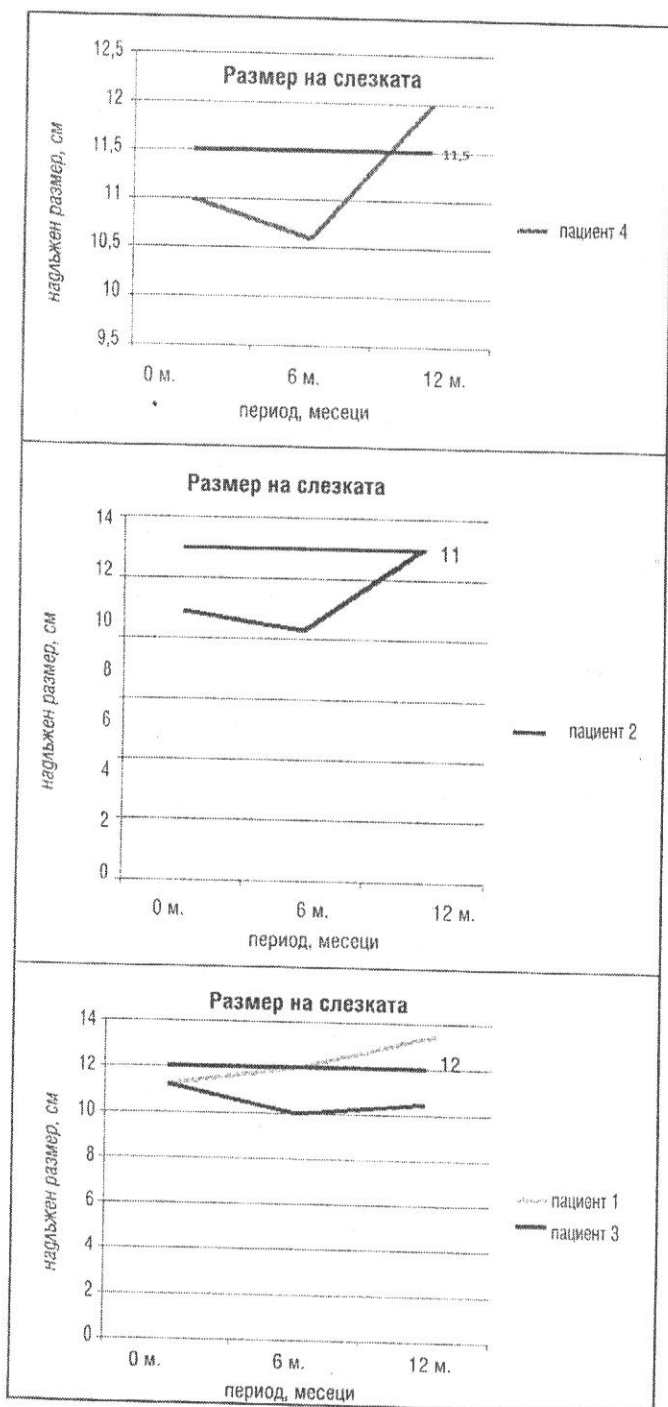
Пациент №	Преди лечението	Еволюция
1	МИ I-II ст., АоИ I-II ст	Без промяна
2	АоИ II ст.	Лека АоИ, подобрене
3	МИ I-II ст., АоИ I-II ст	Без промяна
4	МИ I-II ст., АоИ I-II ст	6м. влошаване - МИ II ст., АоИ II-III ст., 1г. подобрене - МИ II ст., АоИ I-II ст.,

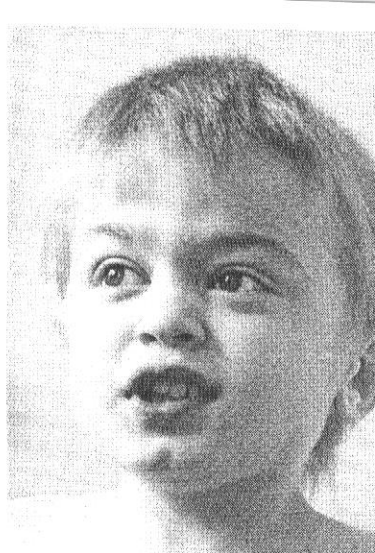
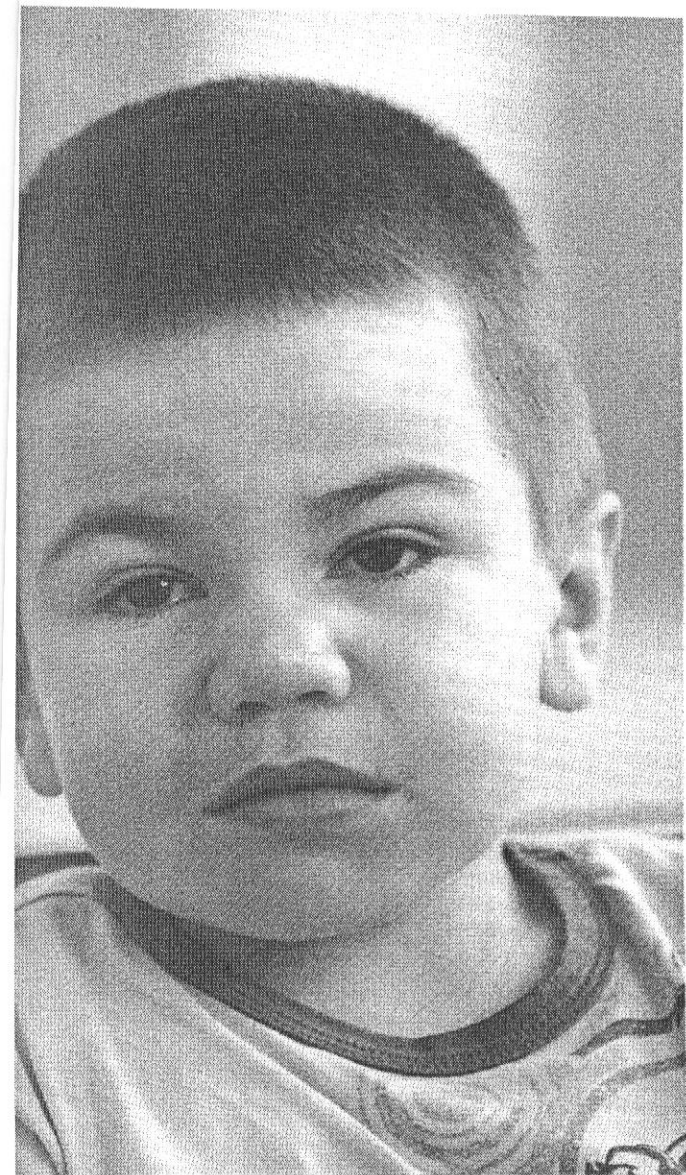
Таблица 6. Ставна подвижност при пациенти 1 и 2

Пациент №		рамо	лакът	коляно
		норми	60-0-180°	0-0-145°
1	0 м.	60-0-95°	40-0-145°	0-0-120°
	1 г.	45-0-80°	30-0-140°	фиксирана флексия 5°
2	0 м.	60-0-135°	10-0-135°	20-0-130°
	1 г.	60-0-135°	40-0-130°	20-0-135°

Таблица 7. Ставна подвижност при пациенти 3 и 4

Пациент №		лакът	глезен
		норми	0-0-145°
3	0 м.	25-0-115°	
	9 м.	30-0-115°	
4	0 м.	25-0-145°	5-0-45°
	9 м.	50-0-145°	0-0-25°





Виждали ли сте Синдром на Хънтър?

Разпознайте това рядко
генетично заболяване

Синдромът на Хънтър е прогресиращо генетично заболяване, засягащо почти изцяло момчета. Симптомите започват между 2 и 4 годишна възраст и засягат множество органи.



 Solpharm

stodorov@solpharm.com
www.solpharm.com

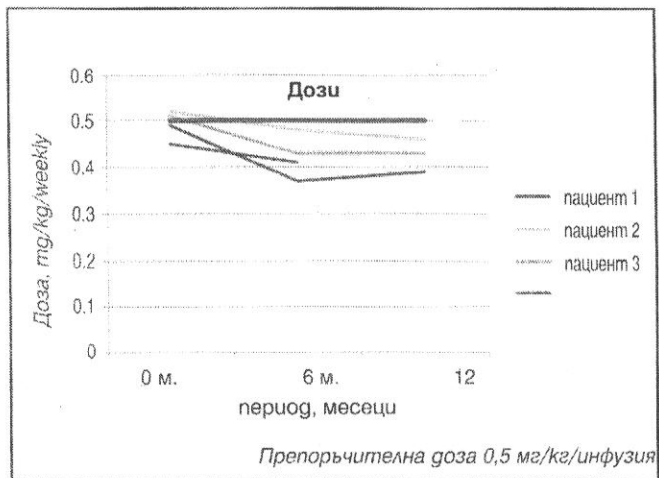
SLP-25-14-01
CEEC/HG/ELA/14/0019
Дата на отпечатване: май 2014



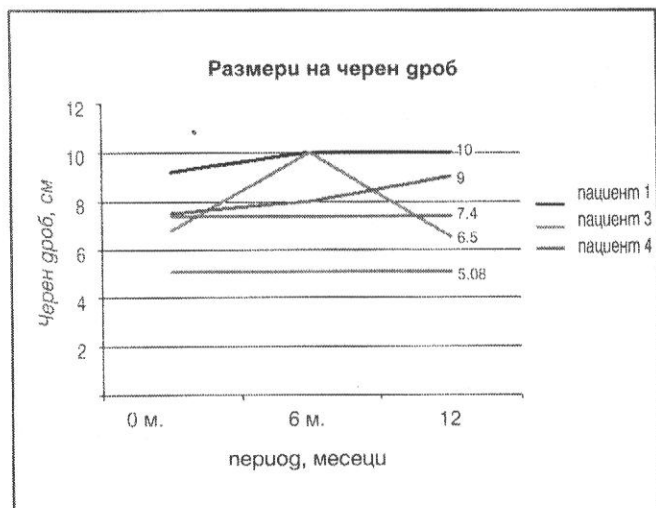
www.shire.com

Подозирате? Насочете.

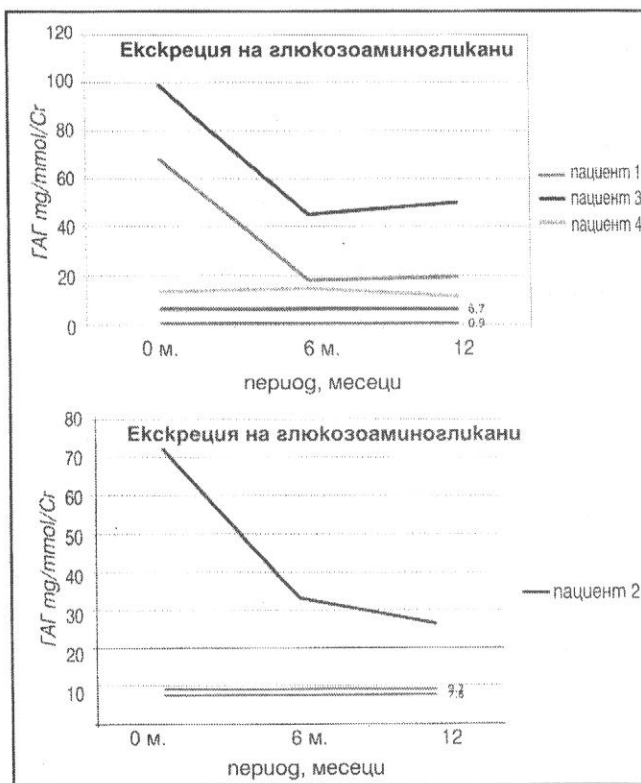
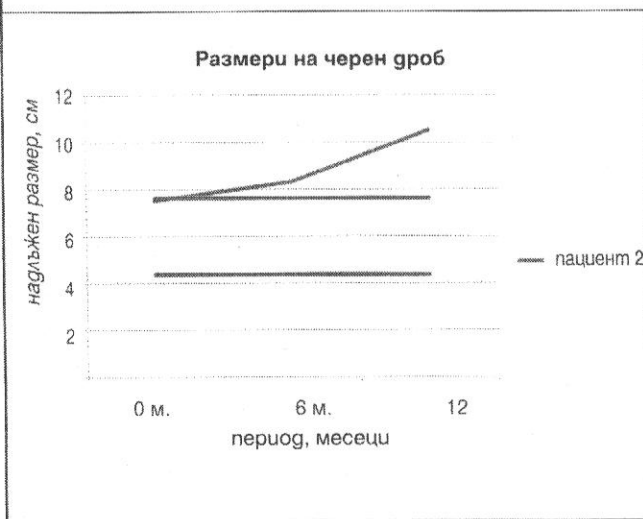
Ако подозирате синдром на Хънтър, насочете пациента си към медицински генетик за точна диагноза. За да научите повече за синдрома на Хънтър, www.focusonhunterbg.com



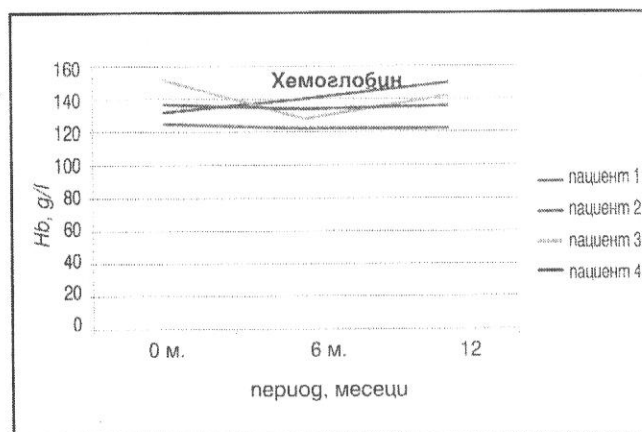
Фиг. 1. Прилагани дози



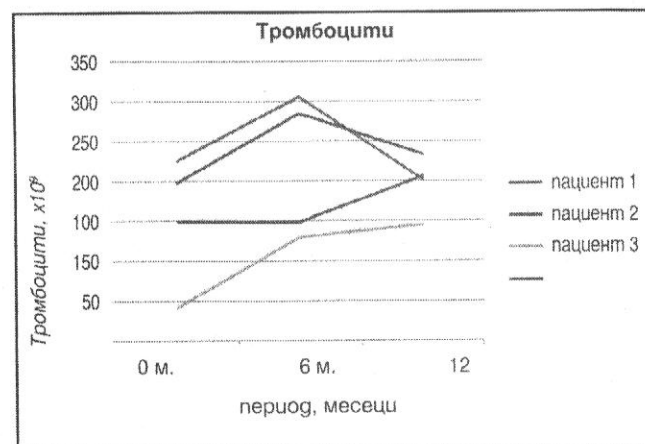
Фиг. 3. Размери на черен дроб



Фиг. 2. Екскреция на глюкозаминогликани в урината



Фиг. 5. Стойности на Hb по време на



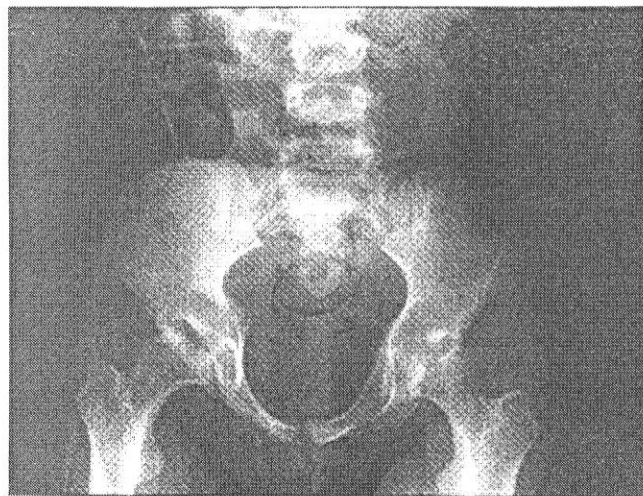
Фиг. 6. Стойности на Тг по време на

и флексия и екстензия в раменна става, прогресиращо юшаване на екстензията със стационарна флексия пакътна става и леко подобрена флексия при стационарна екстензия в колянна става (*табл. 6*).

Пациент 3 е с прогресираща екстензионна контрактура при стационарна флексия в лакътна става (*табл. 7*). В хода на лечението при пациент четири се регистрира бързо прогресираща контрактура до пълна липса на екстензия при нормална флексия в лакътна става и прогресиращо нарушение на дорзалната флексия до пълна липса (анкилоза) и прогресиращо влошаване на тантарна флексия в глезенна става (*табл. 7*).

ОБСЪЖДАНЕ

При пациентите с МПЗ II е необходимо доживотно наблюдение за прояви на мултисистемно засягане, от екип специалисти, имащи опит с това заболяване, тъй като всички съществуващи в момента терапевтични опции са алтернативни. Както при останалите лизозомни болести, ефектът от ЕЗТ при МПЗ II зависи от тежестта на симптомите и от възрастта на започване на лечение, безопасността и ефективността на лечението с гурсулфаза е изследвано в рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, в които са включени само пациенти с МПЗ II, които сътрудничат с време на провежданите тестове, т.е. изключени са тежко засегнатите пациенти (11, 12). Екскрецията на ГАГ в урината намалява и достига близки до нормалните стойности при по-голямата част от пациентите още през първите два месеца от лечението. При всички пациенти със спленомегалия и при 66-80% от пациентите хепатомегалия, обемът на органите се нормализира за 6-12 месеца от началото на лечението. При по-леко засегнатите пациенти се подобряват растежа и ставните контрактури. Този ефект липсва при тежките форми на заболяването (14). Ефектът от лечението с гурсулфаза е минимален или липсващ по отношение на сърдечно засягане и неврологичната симптоматика (15). Подобрене в състоянието се отчита през първите 2-18 месеца от лечението. След този период настъп-



Фиг. 7. Рентгенография на тазобедрени стави при пациент 4, след шестгодишно лечение с Идурсулфаза - главите на бедрените кости са силно снижени двустранно с нарушена осификация, разширени ставни междини с плоски ацетабуларни ямки - характерни изменения за МПЗ.

ва стабилизиране (плато), но активното наблюдение за усложнения свързани със заболяването трябва да продължи (21).

Всички наши пациенти, при старта на ЕЗТ, са с тежка клинична картина, поради късно започналото лечение (4 г. - 11 г. след поставяне на диагнозата - *табл. 1*). Две от задължителните изследвания за проследяване на лечението - шестминутен тест с ходене и функционално изследване на дишането (форсиран витален капацитет), не са проведени поради обездвижване и/или умствена недостатъчност и съответно невъзможност за сътруднене на трима от пациентите.

Растежната крива при пациенти с МПЗ II се различава значително от тази при здрави деца. През първите три години от живота тези пациенти растат по-бързо от връстниците си. След този период обаче, ръстът им започва да изостава прогресивно в сравнение със здрави контроли, поради наличието на костно засягане, малнутриция (дисфагия, абдоминална дистензия, като следствие на органомегалията) и мултиорганна дисфункция (16). Според някои проучвания ЕЗТ има положителен ефект върху растежа, поради намаляване на ставните контрактури (18). Този ефект зависи от вида на мутацията и възрастта на започване на лечението (7). Други автори обаче не откриват статистически значима разлика в антропометричните показатели при нелекувани пациенти и такива провеждащи ЕЗТ (23). При нашите пациенти едногодишното проследяване по време на лечението не отчита съществена промяна в ръста и теглото. Късно започнатото лечение и липсата на съответна рехабилитация, от специално подготвени кинезитерапевти, са причините за стационаране/прогресиране на ставните контрактури при нашите пациенти. Същевременно и по време на лечението с Идурсулфаза прогресира костното засягане (*фиг. 7*).

При трите момчета (пациенти 1, 2 и 3), при които ЕЗТ е започната в нашата клиника има съществено намаляване на екскрецията на ГАГ в урината, като това понижение е основно през първите шест месеца от терапията. Пациент 4, при който вече е провеждана пет години ЕЗТ и е в период на стабилизиране (плато), е без съществена промяна в стойностите. При никое от децата ГАГ не са достигнали нормални стойности.

Много добър ефект от ЕЗТ е отчетен по отношение на регистрираната при пациент 3, тромбцитопения преди началото на терапията, като стойностите на тромбцитите се нормализират след три инфузии с идурсулфаза.

Очаква се при голяма част от лекуваните пациенти размерите на черния дроб да се нормализират през първите 12 месеца. При нашите пациенти резултатите са под очакваните - при трима по време на лечението ехографски е отчетено леко увеличение на хепатомегалията и само при пациент 3 след леко увеличение на ПЗД на 6-ти месец, на 12-я месец намалява и достигат нормални стойности (*фиг. 3; табл. 3*). Въпреки че проучвания върху големи групи пациенти с МПЗ II демонстрират нормализиране на спленомегалията до дванадесетия месец от ЕЗТ (10), при трима от нашите пациенти е отчетена тенденция за нарастване надлъжния размер на слезката (*фиг. 4; табл. 4*).

Добре документирана е слабата/липсваща пенетрантност на рекомбинатния ензим в част от тъканите - мозъчна, костна и сърдечно-съдова (2). Повече от

половината пациенти с МПЗ са със засягане на клапния апарат на сърцето, водещо до камерна хипертрофия или сърдечна недостатъчност (21). В този смисъл, неочаквано добри са отчетените от нас резултати по отношение на ССС - двама пациенти са без промяна в сърдечното засягане, един с лекостепенно подобрение, един с влошаване на 6-я месец и връщане към изходното ниво на 12-я месец (табл. 5).

Две от децата (пациенти 3 и 4) са с епилепсия. За периода на лечение чрез ЕЗТ не са регистрирани нови пристъпи, но при пациент 4 се отчита прогресиращо влошаване на ЕЕГ записите.

С оглед превенция на страничните реакции от лечението с Идурсулфаза, според съществуващите препоръки, преди всяка инфузия децата получават антихистамини и антипиретици (4). Само при един от нашите пациенти по време на инфузия е налице генерализиран уртикариален обрив. След приложение на кортикостероид и изчезване на обрива, инфузията беше продължена с по-ниска скорост.

Литература

- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*. 28(6), 2005, 1011-1017.
- Burrow TA, Hopkin RJ, Leslie ND, et al. Enzyme reconstitution/replacement therapy for lysosomal storage diseases. *Current Opinion in Pediatrics*. 19, 2007, 628-635.
- Burrow TA, Leslie ND. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics*. 2, 2008, 311-320.
- Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 120, 2007, 405-418.
- Hunter C. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med*. 10, 1917, 104-106.
- Jones SA, Almóssy Z, Beck M, et al. Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II: a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis*. 32(4), 2009, 534-543.
- Jones SA, Parini R, Harmatz P, et al. HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 109, 2013, 41-8.
- Kloska A, Jakybkiewicz-Banecka J, Tyłki-Szymanska A, et al. Female Hunter syndrome caused by a single mutation and familial XCI skewing: implication for other X-linked disorders. *Clin Genet*. 80(5), 2011, 459-65.
- Martin R, Beck M, Eng C, et al. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Pediatrics*. 121(2), 2008, e377-386.
- Martin R. Mucopolysaccharidosis type II. *Gene Reviews* 1993 [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hunter>].
- Muenzer J, Gucsavas-Calkoglu M, McCandless SE, et al. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II Hunter syndrome. *Mol Genet Metab*. 90, 2007, 329-37.
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*. 8(8), 2006, 465-73.
- Neufeld EF, Muenzer J. *The mucopolysaccharidoses*. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-3452.
- Papadia F, Lozupone MS, Gaeta A, et al. Long-term enzyme replacement therapy in a severe case of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 15(3), 2011, 253-8.
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet*. 105(1-2), 1999, 151-156.
- Rozdzynska A, Tyłki-Szymanska A, Jurecka A, et al. Growth pattern and growth prediction of body height in children with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr*. 100, 2011, 456-60.
- Scarpa M, Almóssy Z, Beck M, et al. Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 6, 2011, 72.
- Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II. *JIMD*. 34, 2011, 203-208.
- Tuschi K, Gal A, Paschke E, et al. Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. *Pediatr Neurol*. 32(4), 2005, 270-272.
- Vellodi A, Wraith JE, Cleary MA, et al. Guidelines for the investigation and management of mucopolysaccharidosis type II. Department of Health National Specialist Commissioning Group (NSCAG) 2007 [http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_073340.pdf].
- Wraith JE. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr*. 97, 2008, 76-78.
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr*. 167(3), 2008, 267-277.
- Żuber Z, Rydzynska-Swiatkowska A, Jurecka A, et al. The Effect of Recombinant Human Iduronate-2-Sulfatase (Idursulfase) on Growth in Young Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *PLoS ONE*. 9(1), 2014, e85074. doi:10.1371/journal.pone.0085074

Консенсус за диагноза, проследяване и лечение на пациенти с мукополизахаридоза тип II (синдром на Hunter)

Р. Тинчева¹, Д. Авджиева¹, И. Синигерска⁴, А. Кагъм¹, И. Литвиненко², М. Дикова⁵, С. Стефанов³, П. Янева⁶, А. Телчарова³

¹ Клиника по педиатрия за лечение на ендокринни и генетични заболявания, УСБАЛДБ - София

² Клиника по неврология, УСБАЛДБ - София

³ Клиника по ревматология, кардиология и хематология, УСБАЛДБ - София

⁴ Национална генетична лаборатория, УБАЛАГ - София

⁵ УСБАЛО - София

⁶ Клиника по гастроентерология, УСБАЛДБ - София

Ключови думи: MPS II, синдром на Hunter, Elaprased, хепатоспленомегалия, контрактури в ставите, умствено изоставане

Консенсусът е изработен на работна среща на групата специалисти в диагностиката и лечението на мукополизахаридоза тип II и е съобразен с европейските препоръки за диагноза и мултидисциплинарен подход при МПЗ тип II.

ВЪВЕДЕНИЕ

Мукополизахаридоза тип II (синдром на Hunter) е X-свързано, рецесивно заболяване, което се характеризира с дефицит на активността на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза (IDS), вследствие на мутация в гена. Ензимната недостатъчност води до натрупване на глюкозоаминогликани (ГАГ) в лизозомите. Заболяването е мултисистемно, като се проявява основно със загрубване чертите на лицето, нисък ръст, костни и ставни аномалии, засягане на сърцето и дихателната система, нарушаване на слуха и зрението, изоставане в нервно-психическото развитие. По-тежко засегнатите пациенти имат сериозни неврологични нарушения, с прогресивно засягане на когнитивните функции и поведенчески нарушения, както и нарушена моторна функция.

I. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И УНАСЛЕДЯВАНЕ

MPS II е една от най-често срещаните мукополизахаридози, с честота около 1 на 140 000-156 000 живородени деца в Европа. Заболяването се унаследява X-свързано и засяга почти изцяло мъже, въпреки че има описани и няколко симптоматични жени.

II. КЛИНИЧНА КАРТИНА

Възрастта на начало на заболяването, както и прогресирането са много хетерогенни. При раждането децата са без отклонения в статуса, първоначалните симптоми се проявяват на възраст между 18 месеца и 4 години в зависимост от тежестта на болестта.

Основни симптоми:

- Лицев дисморфизъм- груби черти на лицето
 - макроцефалия
 - депресия на основата на носа
 - дебели устни
 - макроглюсия
 - неправилно съзъбие
 - къс врат
 - богато окосмяване с дебел косъм
- Висцерални органи
 - хепатомегалия
 - спленомегалия
 - ингвинална или пъпна херния
- Сърдечно-съдова система
 - Камерна хипертрофия
 - Аритмии
 - Сърдечна недостатъчност
 - Промени по клапния апарат
 - Хипертензия
- Нервна система
 - Изоставане в развитието
 - Прогресивна когнитивна дисфункция
 - Нарушения на походката
 - Гърчове
 - Поведенчески аномалии
 - Синдром на карпалния тунел
- Костна система
 - нисък ръст
 - череп - макроцефалия, проминиращи фронтални тубери, плътен черепен покрив,
 - гръден кош- широко ключици и ребра с кифотична деформация на
 - гръбначния стълб с или без сколиоза
 - тазови кости - сублуксация или дисплазия на тазобедрена става
 - крайници - деформация на Madelung, контрактури в лакетни стави, ръка тип граблива птица

- коленни стави - валгусна деформация
- Очни промени
 - Загуба на зрението или част от зрителното поле
 - Повишено вътреочно налягане
 - Пигментна дегенерация на ретината
 - Засягане на оптичния нерв
- Нарушения на слуха
 - Чести ушни инфекции
 - Прогресивна загубана слуха от проводен или сензорен тип
- Дихателни пътища
 - Прогресивна обструкция на ДП, трахео-бронхомалация
 - Сънна апнея
 - Чести инфекции на ГДП
 - Гъста назална и трахеална секреция

III. ДИАГНОЗА

1. Клинична

- груби черти на лицето
- органомегалия
- ингвинална или умбиликална херния
- ставни контрактури
- чести инфекции на ГДП

2. Лабораторна

Системният ход за лабораторна диагностика на МПЗ тип II е показан на *фиг. 1*

Повишената обща екскреция на ГАГ и доказване на патологична екскреция на хепаран сулфат (ХС) и дерматан сулфат (ДС) насочват към diagnоза мукополизахаридоза.

За потвърждение на МПЗ тип II се изследва активността на ензима идуронат 2-сулфатаза в серум (плазма), левкоцити или кожни фибробласти, което е „златният стандарт“ в диагностиката на това заболяване.

Молекулярно-генетичният анализ на IDS гена е необходим при пациенти с необичаен фенотип, при които резултатите от изследване на ензимна активност на идуронат 2-сулфатаза са неубедителни. При идентифициране на болестотворната мутация, роднини на пациента по майчина линия от женски пол могат да бъдат изследвани за носителство на мутацията с цел адекватна генетична консултация и предлагане на надеждна пренатална диагностика.

Пренаталната диагностика на МПЗ се осъществява чрез изследване на ензимна активност на идуронат 2-сулфатаза в хорионни въси, амниотична течност или култивирани от нея клетки или чрез ДНК анализ (при доказана мутация в семейството).

За целите на предимплатационната диагностика се прилага само молекулярно-генетичен анализ.

3. Образна диагностика

- Рентгенография на череп
- Рентгенография на китка
- Рентгенография на гръбначен стълб и крайници

4. Други изследвания

- ЕхоКГ
- Абдоминална ехография

- ЯМР на мозък и кранио-цервикалната област
- ЕЕГ
- Специализирани офталмологични изследвания
- Изследване на походката, 6-минутен тест за ходене
- Спирометрия
- Аудиограма
- Психологичен статус

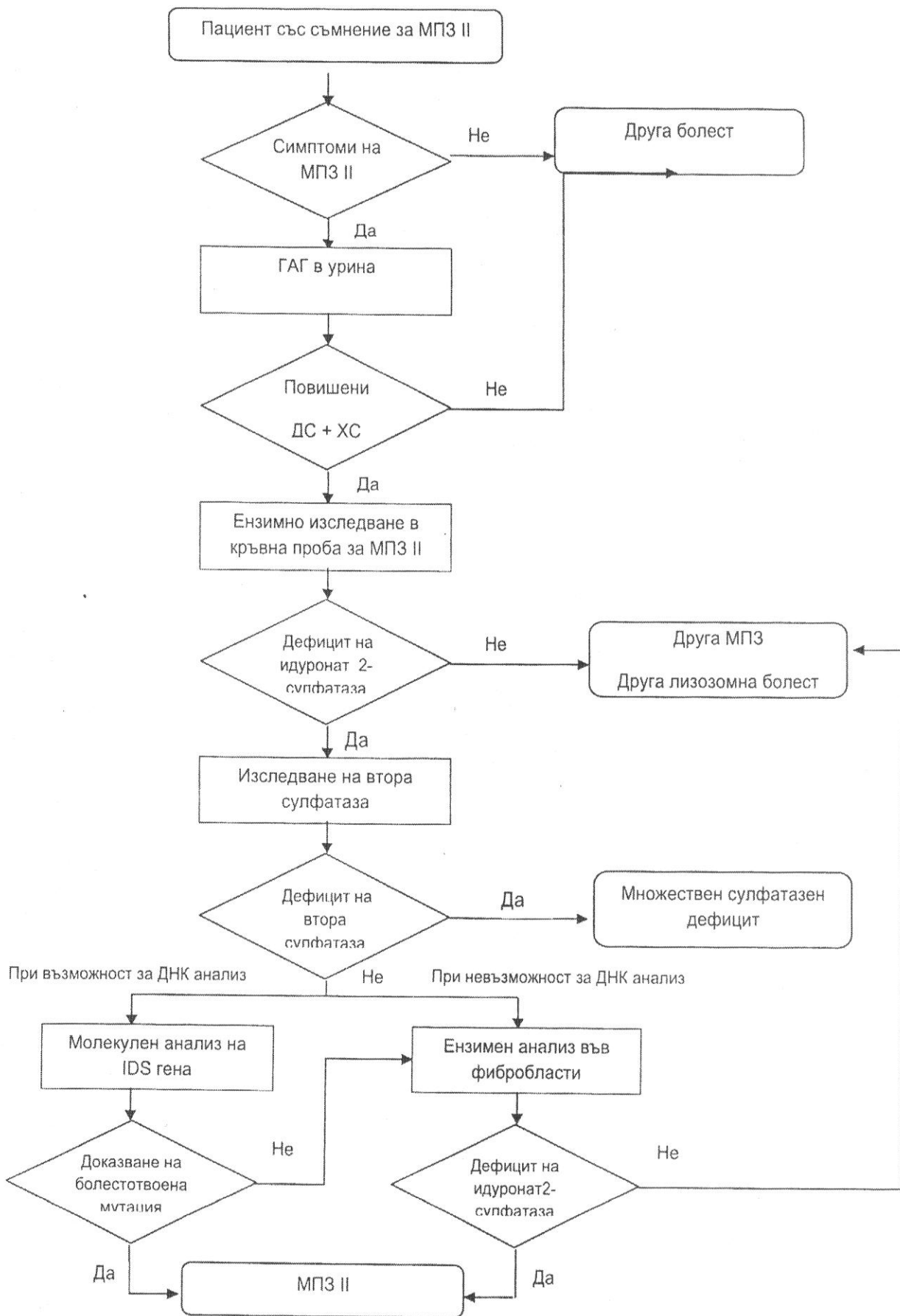
VI. ЛЕЧЕНИЕ

А. Стандартната терапия за лечение на пациентите с мукополизахаридоза тип II е ензимзаместителната терапия с Idursulfase - пречистена форма на I2S, произведено по рекомбинантна ДНК технология от специализирана човешка клетъчна култура. Доказано е, че ензимът навлиза в лизозомите, където разгражда натрупаните ГАГ. Idursulfase е показан за дългосрочно лечение на пациенти с MPS II. Както и при други белтъчни продукти за венозно приложение, са наблюдавани анафилактични реакции. Idursulfase трябва да се прилага веднъж седмично в доза 0,5 мг/кг телесно тегло чрез интравенозна инфузия за 3 часа. Инфузията трябва да се контролира от лекар с опит в лечението на пациенти с MPS II или други наследствени метаболитни нарушения.

Пациентът трябва да се наблюдава внимателно по време на инфузията и жизнените показатели трябва да се мониторират редовно. Необходимо е повишено внимание при пациенти с фебрилна инфекция, аномалии на дихателните пътища, респираторен дистрес или анамнеза за алергии. Намаляване на скоростта на инфузия и премедикация с антихистамини, антипиретици и/или ниски дози кортикостероиди могат да се използват за намаляване на риска от инфузионни реакции. Премедикация трябва да се приложи не повече от 30 минути преди започване на инфузията. Връзката между прогресивното GAG натрупване и клиничните прояви при MPS II налага започване на ЕЗТ възможно най-рано след поставяне на диагнозата. Idursulfase не преминава през кръвно-мозъчната бариера и не се отразява на когнитивните и поведенчески прояви при MPS II.

Поради хетерогенността на клиничната картина и прогресирането на MPS II ЕЗТ трябва да се започне при всички пациенти с доказана diagnоза за период от 12 месеца. Краткосрочни и дългосрочни ефекти от лечението върху качеството на живот на пациента трябва да бъдат от първостепенно значение при решение за продължаване или прекратяване на лечението. ЕЗТ не е показана за пациенти, които са бременни или кърмещи, пациенти със съпътстваща животозастрашаваща болест и при пациенти със животозастрашаващи инфузионни реакции.

Б. Трансплантацията на стволови клетки от костен мозък, периферни хемопоеични кръвни клетки или кръв от пълна връв, е ефективна за забавяне прогресията на заболяването при някои лизозомни заболявания. Към момента няма контролирани клинични проучвания, проведени за оценка на въздействието на костно-мозъчна трансплантация, трансплантация на хемопоеични стволови клетки или такива от пълна връв при пациенти с MPS II. Опитът е ограничен до отделни публикувани казуси или малка серия от случаи.



г.1 Системен ход за лабораторна диагностика на МПЗ II

Таблица 1. Клинични симптоми налагащи оперативно лечение при МПЗ II

КЛИНИЧНИ СИМПТОМИ	ХИРУРГИЧНИ ИНТЕРВЕНЦИИ
Умствена недостатъчност	Вентрикуло-перитонеален шънт при комуницираща хидроцефалия
Гърчове	Декомпресия и стабилизация на прешлените при компресия на гръбначния мозък
Ставни контрактури	Ортопедична корекция
Глаукома	Дренаж
Глухота	Дренаж при хронични отити
Обструктивна сънна апнея	Аденотонзилектомия, лазерна корекция на трахеални лезии и трахеотомия
Сърдечни клапни пороци	Валвулопластика
Хернии	Херниотомия

VII. ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ С МПЗ ТИП II

А. Проследяване на сърдечно-съдовите прояви

Сърдечно-съдови промени се развиват в ранна възраст при пациенти с MPS II. Типичните промени включват клапни заболявания, засягащи митрална, аортна, трикуспидална и пулмонална клапа, камерна хипертрофия, хипертония и аритмия. Прогресията на сърдечното заболяване трябва да бъде внимателно наблюдавана и пациентите да се изследват редовно чрез ехокардиография, електрокардиография и при нужда Холтер мониторинг.

Б. Проследяване на неврологичния статус

В зависимост от тежестта на заболяването, неврологичните прояви на MPS II може да включват забавяне в развитието, когнитивно увреждане и гърчове. Обща характеристика на MPS II е прогресивната компресия на гръбначния мозък, което води до цервикална миелопатия.

В. Проследяване на очния статус

Очното ангажиране при MPS II обикновено състои в загуба на зрение, оток на папилата, атрофия на зрителния нерв и дегенерация на ретината. Замъгляване на роговицата почти никога не среща. Лечението на очните усложнения при пациенти с MPS II не се различават съществено от използваните подходи при здрави индивиди.

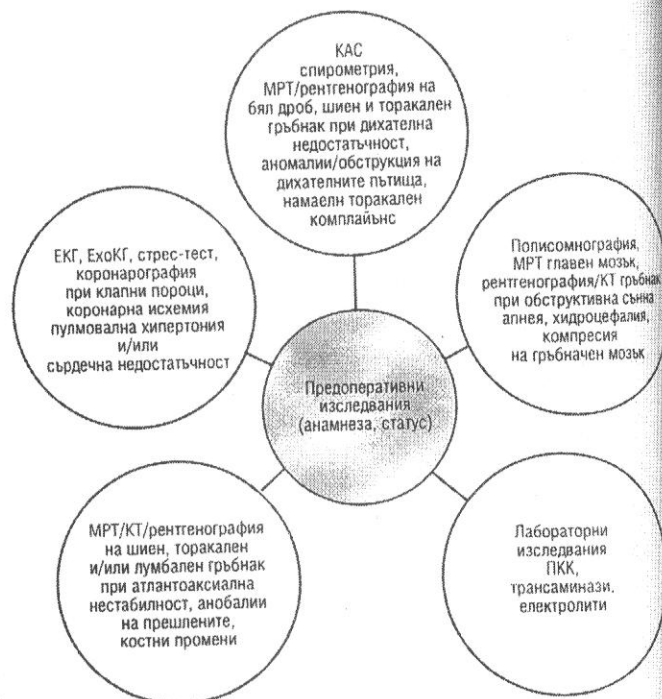
Г. Проследяване на мускулно-ставни отклонения, нисък ръст, деформации на гръбначния стълб, ставни контрактури, деформации на долни крайници, като при някои има нужда от ортопедични корекции. Нехирургическите подходи включват физиотерапия и използването на ортопедични устройства.

Е. Хирургичните процедури включват декомпресия на гръбначния мозък или *n. medianus*, апаратни методи (за стабилизиране и укрепване на гръбначния стълб), артроскопия, ставно протезиране, коригиращи операции на ходилото.

Д. Проблемите от страна на ушите и дихателната система при MPS II включват загуба на слуха, повтарящи се възпаления на средното ухо, хипертрофични аденоиди и сливици, както и постепенна обструкция на дихателните пътища. Обструкцията на горните

дихателни пътища е основен фактор за преждевременната смъртност при MPS II и е резултат от постепенното отлагане на ГАГ в меките тъкани на гърлото и трахеята. Пациенти с MPS II трябва да преминават на редовни прегледи на горните дихателни пътища за признаци и симптоми на обструкция, включително и по време на сън. Рутинното проследяване на белодробната функция е затруднено тъй като спирометрията изисква пълното сътрудничество на пациента. Тя не може да бъде използвана за деца под 6-7 годишна възраст и може да бъде невъзможна за пациенти със значително ангажиране на ЦНС.

Е. Хирургични интервенции и рискове при анестезия - Мултисистемното засягане и прогресиращият ход на мукополизахаридоза тип II нерядко налагат хирургично лечение. По-честите хирургични интервенции са представени в **таблица 1**.



Фиг. 2. Подготовката на пациенти с МПЗ тип II за обща анестезия и необходимите предоперативни изследвания

Прилагането на обща анестезия при пациенти с МПЗ тип II има следните рискови фактори и усложнения:

- Трудна интубация - обструкция на горни дихателни пътища от отложените в мукозата глюкозааминогликани (ГАГ) и гъст мукус, макроглия, хипертрофия на тонзилите, депресия на основата на носа, къса ригидна шия, деформация на хрущялите на ларинкс и трахея, трахеомалакия
- Трудна екстубация: посинтубационен оток на лигавицата на горни дихателни пътища, бронхообструкция, дихателна недостатъчност, трудно събуждане, белодробен оток може да се появи до 27 часа след операцията. Постинтубационните усложнения често налагат реинтубация или спешна трахеотомия.
- Обструктивна и рестриктивна (деформация на гръдния кош, хепатоспленомегалия) белодробна болест, белодробна хипертония;

- Хиперспленизъм с тромбоцитопения или панцитопения
- Засягане на ССС - клапни пороци, кардиомиопатия, артериална хипертония, ритъмни нарушения;
- Неврологични увреждания - умствена недостатъчност, агресивност, епилепсия;
- Подготовката на пациенти с МПЗ тип II за обща анестезия и необходимите предоперативни изследвания са представени на **фиг. 2**.

Пациентите с МПЗ II са с много висок риск от усложнения и 20% смъртност по време на хирургични процедури, затова когато е възможно общата анестезия трябва да се избягва, а при необходимост да се провежда само от опитни анестезиолози след предварителна оценка на състоянието на пациента от мултидисциплинарен екип.

Литература

1. Beck M, Muenzer J, Scarpa M: *Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidoses*. J Pediatr Rehab Med 2010, 3(1):39-46.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, Muenzer J: *Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome)*. Pediatrics 2008, 121(2):e377-386
3. Miebach E: *Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders*. Int J Clin Pharmacol Ther 2009, 47(Suppl 1):S100-106
4. Muenzer J, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, Ramaswami U, Vellodi A, Wraith JE, Cleary M, et al.: *Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome*. Genet Med 2011, 13(2):95-101
5. Neufeld EF, Muenzer J: *The mucopolysaccharidoses*. In *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Edited by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-3452.
6. Maurizio Scarpa. *Mucopolysaccharidosis Type II* Synonyms: Hunter Syndrome, I2S Deficiency, Iduronate 2-Sulfatase Deficiency, MPS II GeneReviews-[Internet].

7. Scarpa M, Zsuzsanna Almásy, Michael Beck, Olaf Bodamer, Iain A Bruce, Linda De Meirleir, Nathalie Guffon, Encarna Guillén-Navarro, Pauline Hensman, Simon Jones, Wolfgang Kamin, Christoph Kampmann, Christina Lampe, Christine A Lavery, Elisa Lezo Teles, Bianca Link, Allan M Lund, Gunilla Malm, Susanne Pitz, Michael Rothera, Catherine Stewart, Anna Tytki-Szymańska, Ans van der Ploeg, Robert Walker, Jiri Zeman and James E Wraith. *Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease*. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72
8. Spinello CM, Novello LM, Pitino S, et al., *Anesthetic Management in Mucopolysaccharidoses*. ISRN Anesthesiology. Volume 2013, Article ID 791983, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/791983>
9. Walker R, Belani KG, Braunlin EA et al., *Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis*. J Inherit Metab Dis. 2013;36(2):211-9.
10. Wraith JE, Scarpa M, Beck M, Bodamer OA, De Meirleir L, Guffon N, Meldgaard Lund A, Malm G, van der Ploeg AT, Zeman J: *Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy*. Eur J Pediatr 2008, 167(3):267-277