

ИНФОРМАЦИЯ ЗА:

Наименование на заболяването

Мукополизахаридоза, тип VI
Синдром на Синдром на Maroteaux-Lamy

Определение на заболяването

Мукополизахаридоза VI (MPS VI) е лизозомно, мултисистемно прогресиращо заболяване, което е свързано с дефицит на ензима арилсулфатаза В. Това води до натрупване на дерматан сулфат. Честота- между 1 на 43261 до 1 на 1,505,160 живородени. 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 десетилетия. 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. Като цяло липсва интелектуален дефицит при MPS VI. Симптомите от страна на централната нервна система могат да включват компресия на гръбначния мозък, причинени от цервикална спинална нестабилност, хидроцефалия, атрофия на зрителния нерв и слепота. Заболяването се предава по автозомно рецесивен начин и е причинена от мутации в гена на ARSB, разположен в хромозома 5 (5q13-5q14). Над 130 мутации ARSB са докладвани, водейки до дефицит на арилсулфатаза В (N-ацетилгалактозамин 4-сулфатаза) и нарушено разграждане на дерматан сулфат и на хондроитин сулфат. Диагнозата обикновено се поставя клинично по характерния фенотип , арилсулфатаза В ензимна активност <10% от долната граница на нормата в култивирани фибробласти или изолирани левкоцити. Преди ензим-заместваща терапия (ERT) с галсулфаза (Naglazyme®), лечението е било ограничено до поддържащо и трансплантация на хемопоетични стволови клетки. Галсулфазата сега е широко достъпна и е специфична терапия с приемлив профил на безопасност. Прогноза е променлива в зависимост от възрастта на поява, степента на прогресия на заболяването, възрастта на започване на ERT.

Четирицифрен код на заболяването по МКБ-10 (ако такъв е наличен)

E76.2

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 3-ма доказани пациенти с болест на Maroteaux-Lamy

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 Inher 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 VI 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 VI са представени в следната таблица:

Основни симптоми:

- **Лицев дисморфизъм-** груби черти на лицето
 - макроцефалия
 - депресия на основата на носа
 - дебели устни
 - макроглосия
 - 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
- **Нервна система**
 - Нормално психическо развитие
 - Нарушения на походката
 - Синдром на карпалния тунел
- **Костна система**
 - нисък ръст
 - череп - макроцефалия, проминиращи фронтални тубери, плътен черепен покрив,
 - гръден кош- широки ключици и ребра с кифотична деформация на гръбнач ния 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 проведен 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

1. Клинична

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

2. Лабораторна

Системен ход за лабораторна диагностика на МПЗ тип VI:

- Повишената обща екскреция на ГАГ и доказване на патологична екскреция на дерматан сулфат (ДС) насочват към diagnоза мукополизахаридоза тип VI.
- За потвърждение на МПЗ тип VI се изследва активността на ензима арилсулфатаза В в серум (плазма), левкоцити или кожни фибробласти, което е “златният стандарт” в диагностиката на това заболяване.
- Молекулярно –генетичният анализ е необходим при пациенти с необичаен фенотип, при които резултатите от изследване на ензимна активност са неубедителни.
- Пренаталната диагностика на МПЗ се осъществява чрез изследване на ензимна активност на арилсулфатаза В в хорионни вѐси, 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

<ul style="list-style-type: none"> ➤ ЕЕГ ➤ Специализирани офталмологични изследвания ➤ Изследване на походката, 6-минутен тест за ходене ➤ Спиromетрия ➤ Аудиограма ➤ Психологичен статус
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 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. <i>J Pediatr.</i> 2004;144(5 Suppl):S27-S34. Review.
<p>Алгоритми за лечение на заболяването</p>
<p>Лечение</p> <p>А. Стандартната терапия за лечение на пациентите с мукополизахаридоза тип VI е ензимзаместителната терапия. Лечението се провежда с рекомбинантния ензим Naglazyme в доза 1.0 мг / кг / в 250 мл физиологичен разтвор в ежеседмични инфузии. Първоначално вливането продължава около 4 часа с бавно увеличаваща се скорост на инфузията. Прилага се предварителна премедикация с антихистамини и антипиретици. Продължителността на инфузията може да бъде намалена до до 2 часа при липса на странични реакции. Доказано е, че ензимът навлиза в лизозомите, където разгражда натрупаните ГАГ. Naglazyme е показан за дългосрочно лечение на пациенти с MPS VI. Както и при други белтъчни продукти за венозно приложение, са наблюдавани анафилактични реакции. Инфузията трябва да се контролира от лекар с опит в лечението на пациенти с MPS или други наследствени метаболитни нарушения. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно по време на инфузията и жизнените показатели трябва да се мониторира 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 налага започване на ЕЗТ възможно най-рано след поставяне на диагнозата. Поради хетерогенността на клиничната картина и прогресирането на MPS II ЕЗТ трябва да се започне при всички пациенти с доказана диагноза 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.</p> <p>Б. Трансплантацията на стволови клетки от костен мозък, периферни хемопоеични кръвни клетки или кръв от пъпа връв, е ефективна за забавяне прогресията на заболяването при някои лизозомни заболявания.</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ; Mucopolysaccharidosis VI Study Group. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-

<p>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</p> <p>2. Giugliani R¹, Harmatz P, Wraith JE Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. Pediatrics. 2007 Aug;120(2):405-18.</p> <p>3. Д. Авджиева, Лизозомни болести. Практическа педиатрия, 2/2010, 7-17</p> <p>4. Авджиева Д, Мукополизахаридози. Практическа педиатрия, 2013, 4:21-23</p>
<p>Алгоритми за проследяване на заболяването</p>
<p>В т.ч. научни публикации от последните пет години и приложена библиографска справка</p>
<p>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.</p> <p>2. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, Ponder KP, Roberts WC, Rosenfeld HM, Giugliani R J Inherit Metab Dis. 2011;34(6):1183</p>
<p>Алгоритми за рехабилитация на заболяването</p>
<p>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 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</p>

съмнение за наследствено заболяване за крайна експертиза към единственото отделение по клинична генетика в България.

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.

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.

При двама от откритите пациенти се започна ензимозаместително лечение. Това лечение се провеждаше в продължение на две години с финансови средства, осигурени от НЗОК по изработени стриктни критерии за предписване и наблюдение. Сега лечението се финансира от Фонда за лечение на деца.