Мукополизахаридоза II (Синдром на Хънтър)

Светлан Симеонов
Специализант оториноларингология
към УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора

Лизозомните болести на натрупването са група от над 40 наследствени метаболитни заболявания, включваща и мукополизахаридозите (МПЗ), с обща честота 1:7700 живородени и хетерогенна клинична картина. При всички тях етиологията се базира на ензимен дефицит и отлагане на неразграден субстрат в клетките на целия организъм.

Мукополизахаридите са изградени от глюкозоаминогликани (ГАГ), свързани с протеин с ядро от хиалуронова киселина. Лизозомните ензими разграждат тези макромолекули до хепарансулфат (ХС), дерматансулфат (ДС) и кератансулфат (КС). Ензимен дефицит блокира тяхното метаболизиране и води до натрупването на гореспоменатите продукти в лизозомите на всички клетки, като по този начин нарушава тяхното функциониране. ХС се отлага основно в базалните мембрани и повърхности на клетките, а ДС – особено в клетките на кожата, кръвоносните съдове и сърдечните клапи. Отлагания на протеогликани има навсякъде – кожа, кости, стави, ЦНС, сърце, бели дробове, черен дроб, дебело черво... ГАГ се секретират в урината, където лесно могат да бъдат лабораторно открити.

Общата честота на МПЗ е 1:22500 живородени, а честотата на отделните типове варира до над 1:162000. Смята се, че тя е недооценена поради наличието на все още неоткрити случаи и вероятно е по-висока. Унаследяват се автозом-

но–рецесивно, с изключение на МПЗ II, Синдром на Хънтър, която е с Х-свързано унаследяване. На науката са известни 7 типа МПЗ – от I до IX, като V и VIII липсват. При всяка от тях има дефицит на различен ензим от обмяната на ГАГ, което обуславя и различната ензимозаместителна терапия (ЕЗТ). При първите три типа (Синдром на Хърлер – МПЗ I, Синдром на Хънтър – МПЗ II (класическа форма) и Синдром на Санфилипо – МПЗ III) има тежка умствена ретардация. Лечение е налично само за МПЗ I, МПЗ II и МПЗ VI.

Синдромът на Хънтър е Х-свързана лизозомна болест на натрупването, засягаща почти само мъжкия пол (в света има само 3 момичета с тази диагноза). Хомозиготен XX Синдром на Хънтър е казуистика, тъй като болните момчета обикновено не доживяват репродуктивна възраст, но дори и да оставят поколение, за да има 25% вероятност да се роди болно момиче, то и майката трябва да е носител на дефектния ген. Наличните три случая в света се обясняват с нововъзникнали мутации и хромозомни пренареждания или с пълна инактивация на незасегнатата Х-хромозома във всички клетки. Достатъчно е минимално количество от ензима, за да не се прояви заболяването, и при момичета то се доставя от незасегнатата Х-хромозома в случай на носителство. Така майките, носител на гена, предават болестта на половината си синове (25% от поколението) и гена на половината си дъщери (25%). Така се унаследява Синдром на Хънтър в 70% от случаите. При останалите 30% се касае за възникнала de novo мутация (над 400 известни мутации – missense, nonsense, малки инсерции, делеции или пълна делеция на гена, локализиран в Xq28).

Предполагаемата средна честота на Синдром на Хънтър е 1:162000 мъжки раждания, като в България се очаква 1 пациент на всеки 2 години. Разпределението не е равномерно и варира. В Израел например е 1:34000 мъжки раждания, а в САЩ – 1:162000, каквато се предполага, че е и у нас. В момента в България са налични 4 момчета, като единият е с лека форма на заболяването, без умствено изоставане и е вече на 22 години. Не са открити още поне 4 – 5 пациенти. Съществува световен регистър на пациентите със Синдром на Хънтър (Hunter Outcome Survey), в който са включени около 2000 на брой.

МПЗ II се характеризира с дефицит на лизозомния ензим идуронат-2-сулфатаза, необходим за разграждането на мукополизахаридите или ГАГ, в резултат на което те се натрупват в лизозомите на всички клетки и увреждат тяхната функция.

Заболяването е открито от канадския лекар д-р Чарлз Хънтър през март 1917 г., чието име носи. Преди повече от един век той описва двама британски братя на 8 и 10 години с нисък ръст, макроцефалия, умбиликална херния, глухота, кардиомегалия, ставни контрактури и костно засягане. Доста по-късно става ясно, че се касае за МПЗ II и описаните преди 100 г. симптоми се наблюдават и днес у болните деца.

Клинична характеристика

Децата с МПЗ, в това число със Синдром на Хънтър, изглеждат съвсем нормални при раждането и нямат никакви белези на заболяването. Рутинен скрининг на новородените за МПЗ II все още не е наличен в световен мащаб заради високата цена. Впоследствие се развива характерен фенотип, като пълната проява е около 2-годишна възраст, когато лицевият дизморфизъм е вече почти напълно оформен. Поставянето на диагнозата преди 1,5 – 2 г. е казуистика, освен ако няма фамилна анамнеза. Дотогава момченцата са дори леко изпреварващи в нервно-психичното си развитие заради големите структури, но след 2 години те рязко изостават. Всички деца с тази диагноза са с нисък ръст, а тези с класическа форма на заболяването – и с тежка умствена ретардация. Смъртта е ранна – обикновено в тийнейджърска възраст, рядко до 20 – 30 години (при по-леките форми).

Интересен е фактът, че най-възрастният пациент в света със Синдром на Хънтър е бил българин на 60 г., който е бил без умствено изоставане и е починал преди началото на терапията в резултат на развила се вече сърдечна недостатъчност.

Първите специалисти, които биха могли да заподозрат МПЗ II, са: педиатри, детски хирурзи и оториноларинголози. Болните момчета са често боледуващи още преди яслена възраст (0 – 2 г.) с повтарящи се инфекции на горни дихателни пътища и средни отити и обикновено едновременно с това имат или вече са претърпели оперирация от абдоминална херния – ингвинална или пъпна.

УНГ – симптоми

- Чести повтарящи се средни отити в резултат на дисфункция на евстахиевата тръба (обструкция поради отлаганията на ГАГ) – 92%
- Дизостоза на костиците на средното ухо
- Големи тонзили и макроглосия с постоянно лигавене
- Трудно преглъщане
- Неправилно подредени клинообразни зъби
- Дъвкателни проблеми
- Хронична ринорея, обикновено без видима инфекция
- Назална обструкция
- Шумно дишане и хъркане в резултат на дихателна обструкция (обилна тъкан в горните дихателни пътища)
- Обструктивна сънна апнеа (отлагане на ГАГ в меките тъкани на ларинкса и трахеята)
- Увреждане на тъпанчевата мембрана и на VIII ЧМН
- Проводна глухота в началото, след това – комбинирана с добавен сензорноневрален елемент – 98%
- Абнормен неонатален слухов скрининг – 8%
- Тимпаностомии с поставяне на макаричка
- Слухопротезиране
- Аденоидектомии, тонзилектомии, аденотонзилектомии
- Трахеотомия – при животоспасяващи показания
- Увредена пулмонална функция от рестриктивен тип

Гастроентерологични симптоми

- Хепатоспленомегалия
- Абдоминална херния (ингвинална и/или пъпна), дължаща се на слабост на съединителната тъкан (0 – 2 години най-често)
- Водниста диария
- Липса на контрол на дефекацията (67%)

Скелет

- Нисък ръст, къс торс
- Къса шия
- Кифози, сколиози, кифосколиози или гибус
- Дегенеративна хипдисплазия
- Ставна скованост
- Задебелени ахилесови сухожилия
- Контрактури – може да вървят на пръсти (палец)
- Абнормални размери и форма на костите
- Нарушения в походката
- Ръце тип „граблива птица“ (груби пръсти със скованост в ставите им и намалена подвижност)
- Операции по повод Carpal Tunnel Syndrome и/или Tarsal Tunnel Syndrome

Лицевият дизморфизъм

Оформя се след 2-годишна възраст и включва:

- груби черти на лицето
- къс врат
- макроцефалия
- дебели груби вежди и коса
- изпъкнали супраорбитални ръбове
- депресия на основата на носа
- широки ноздри
- дебели плътни устни
- макроглосия с протрузия на езика, за да си осигурят свободен дихателен път, и почти постоянна саливация в резултат на това
- нарушена дентиция – неправилно подредени клинообразни зъби
- неподвижна долна челюст.

Кожа

- Задебелена нееластична кожа
- Шагренирана кожа
- Монголоидни петна с папулозен обрив по кожата тип „портокалова кора“ – обикновено в горната част на гърба, горни и долни крайници
- Груби косми
- Хирзутизъм (хипертрихоза или ексцесивно окосмяване)

Сърдечни симптоми

Обикновено след 4,5-годишна възраст:

- Клапни аномалии – диспластични клапи
- Кардиомиопатия
- Сърдечен шум
- Аритмия
- Коронарна болест
- Десностранна сърдечна недостатъчност (в резултат на сънната апнеа)

Нервнопсихични симптоми

- Прогресивно когнитивно увреждане (75%) при 2/3 от пациентите с изоставане в развитието след 2-годишна възраст. Преди това – плато.
- Късно прохождане
- Късно проговаряне
- Ранни припадъци (34%); епилепсия
- Поведенчески проблеми (45%)
- Хиперактивност (51%)
- Компресия на гръбначния мозък
- Цервикална миопатия поради задебеляване на дурата и трансверзалния лигамент
- Компресия на периферни нерви – carpal/tarsal tunnel syndrome (25%)
- Увреждане на фините моторни движения (33%)
- Намалена чувствителност (4%)
- Възможна хидроцефалия (17%)
- Мускулна слабост (15%)
- Трудно преглъщане (27%)
- Дъвкателни проблеми (13%)
- Проблеми в походката (33%)
- Абнормни образни изследвания на ЦНС (85%)
- Проблеми в съня (72%)
- Липса на контрол на дефекацията (67%) и на уринирането (63%)

Очни симптоми

- Глаукома
- Ретинална дистрофия
- Помътняване на роговицата? (наблюдавано основно при другите типове МПЗ)

Част от гореспоменатите симптоми са причина за висок риск от усложнения, свързани с интубационната **анестезия** по време на често налагащите се операции. Децата трудно се интубират и трудно излизат от упойка поради наличните:

- Къса шия
- Атланто-аксиална нестабилност – риск от компресия на гръбначния мозък по време на обща анестезия
- Неподвижна долна челюст
- Макроглосия
- Уголемени небни сливици
- Задебелени гласни връзки
- Стеснена трахея
- Трахеомалация
- Обструкция на горни дихателни пътища

Поради рисковете, свързани с ендотрахеалната интубационна анестезия, операции трябва да се извършват само във високоспециализирани клиники с добре обучен реанимационен екип и с възможности за фиброинтубация и последваща интензивна дихателна реанимация!

Средно до 2,6 г. момченцата със Синдром на Хънтър са претърпели някаква **хирургична интервенция**. 56,8% са имали поне 2 операции преди поставяне на диагнозата. 46% са били подложени на повече от една хирургична процедура преди 3-годишна възраст. Заради слабост на съединителната тъкан операциите на хернии не винаги са успешни и се налагат реоперации. Същото се отнася и за аденоидектомиите.

След напредване на диагнозата хирургични интервенции трябва да се извършват само по животоспасяващи показания поради рисковете, свързани с общата анестезия!

Ако се наблюдава аденоидектомия или аденотонзилоектомия поради хронични инфекции и абдоминална херния или операция на такава при момчета до 6 – годишна възраст, ТОВА БИ МОГЛО ДА Е МПЗ II. При такова съчетание вероятността детето да има някоя от всичките МПЗ е до 55%!

Необичайно струпване на обикновени белези и симптоми или хирургични интервенции или пък индивидуална проява на необичайни симптоми са важни за пораждане на съмнение в диагнозата МПЗ II!

Леталният изход без лечение настъпва обикновено в края на първото десетилетие поради дихателна недостатъчност, сърдечно-съдова инсуфициенция и неврологични усложнения.

Диагноза

Пътят към диагнозата „Синдром на Хънтър“ понякога е дълъг. Диагностицира се изключително трудно, тъй като проявата при всеки пациент е хетерогенна. Има забавяне между първите симптоми и поставяне на окончателна диагноза, което може да бъде фатално за детето. Пациентите обикновено посещават много различни специалисти, но оториноларинголозите, заедно с детските хирурзи могат да са сред първите, срещащи се с такова момче.

Чести погрешни диагнози са: имунен дефицит, муковисцидоза, алергии...

Уринна диагностика – доказва наличието на ГАГ, съответно МПЗ (някоя от седемте)

Ензимен анализ:

- Определяне активността на ензима
- Измерва се в левкоцити, култивирани кожни фибробласти (кожна биопсия), серум или плазма
- Активността е значително намалена при засегнати пациенти – обикновено под 1%!
- Измерването на 12s активност в сухи петна кръв също е точен метод за скрининг – DBS-kit.

Генетичен ДНК анализ:

- Задължителен е за женски пол заради наличието и на нормална Х-хромозома, компенсираща дефекта при евентуално носителство
- Не винаги позволява предвиждане тежестта на заболяването
- **Drain Blood Spot (DBS) тест**

Амниоцентеза: при фамилна анамнеза

Лечение на MPS II. Терапевтични възможности

- Ензимозаместителна терапия (ЕЗТ) – МПЗ II е прогресиращо заболяване и отговорът към ЕЗТ зависи много от тежестта на клиничната картина при започване на терапията и времето на стартирането ѝ.
  - Интравенозна инфузия с Idursulfase (ELAPRASE 2мг/мл) 0,5 мг/кг за 3 часа веднъж седмично, разтворен в 100 мл физиологичен разтвор (при липса на реакции на инфузията този период може да бъде постепенно намален до 1 час). Бъбречната и чернодробна дисфункция не възпрепятстват клирънса на Elaprase. Терапията е одобрена от FDA и EMA през 2006 г., а в България е налична от 2012 г., напълно реимбурсирана е.
- Транспантация на хемопоетични стволови клетки – рисковано и без особен резултат
- Нови терапии в разработка:
  - Интравенозна Idursulfase Beta (модифициран ензим)
  - Интравенозна и интратекална ЕЗТ с Idursulfase alpha.
  - Интравенозна ЕЗТ с ензим – антитяло фузия
  - Генна терапия с AAV
  - Генна терапия с C2C12 миобластни клетки в микрокапсули
- Симптоматично поддържащо лечение
  - Кислородна терапия
  - Антибиотици
  - Антиастматици
  - Антиепилептици
  - Антихипертензивни средства
  - Диета и медикаментозно лечение на гастроентерологичните симптоми
  - Шънт (при хидроцефалия)
  - Хирургия (хернии – пъпната се коригира, ако размерът ѝ създава проблеми и често рецидивира; ингвиналната обикновено се оперира и само понякога рецидивира; аденотонзилектомии; тимпаностомии; трахеостомии; клапно протезиране; ставни контрактури; сколиози; синдром на карпалния/тарзалния тунел)

Опитът с лечение чрез ЕЗТ на пациенти с тежка форма на MPS II показва подобрение в уринната екскреция на ГАГ, намаляване на хепато- и спленомагалията, нормализиране на левокамерната маса и стабилизиране на сърдечната дейност и ставите, подобряват се двигателните функции.

За съжаление, Elaprase не преминава кръвно – мозъчната бариера, поради което ефект върху свързаните с ЦНС белези и симптоми не се очаква.

Заключение

Синдромът на Hunter или МПЗ II е прогресиращо генетично заболяване, свързано с мутации в Х-хромозомата, което води до дефицит на ензима идуронат – 2 – сулфатаза и отлагане на хепаран- и дерматансулфат в лизозомите на всички клетки. Засяга почти само мъжкия пол. Средната честота е 1:162000 мъжки раждания, каквато се очаква да е и в България.

Като повечето генетични заболявания, Синдромът на Хънтър е с мултисистемно засягане, като най-ранните симптоми са: абдоминални хернии (ингвинални и пъпни), повтарящи се средни отити и инфекции на горни дихателни пътища, шумно дишане и хърканe в резултат на дихателна обструкция, често водеща до обструктивна сънна апнеа; хепатоспленомегалия; водниста диария. След прохождането, което обикновено закъснява, се развиват скелетните аномалии и ставните контрактури, късно проговарят. На

около 2-годишна възраст типичният лицев дизморфизъм с акромегалните черти е вече почти оформен и започва прогресивно изоставане в нервно-психичното развитие на детето. Обикновено диагнозата се поставя след тази възраст, което е проблем, тъй като единствената налична терапия не преминава кръвно-мозъчната бариера и не повлиява симптомите от страна на ЦНС. На 5-годишна възраст вече има и сърдечни промени.

До 6-годишна възраст децата със Синдром на Хънтър са претърпели минимум 2 операции – поне 1 на херния и аденоидектомия или аденотонзилектомия в резултат на хронична инфекция, а не рядко и тимпаностомия, също корекции на carpal/tarsal tunnel syndrome. В голям процент от случаите първите 1 – 2 хирургични интервенции са се случили преди поставянето на диагнозата МПЗ II.

Трява да се знае, че интубационната анестезия при тези пациенти крие големи рискове и е задължително да се извършва във високо специализирани клиники с готовност за интензивна реанимация и само по жизнени показания.

При поставянето на диагнозата и лечението е нужен мултидисциплинарен подход на генетици, педиатри, детски хирурзи, оториноларинголози, анестезиолози, ортопеди, рехабилитатори, детски невролози и гастроентеролози, лабораторни лекари, ОПЛ... Първите специалисти обаче, които се сблъскват с тази диагноза, обикновено са педиатрите, детските хирурзи и УНГ-лекари (не рядко, без да знаят). При минимално съмнение детето трябва да бъде тествано – доказване на ензимен дефицит в суха капка кръв (DBS-kit) и последващо потвърждаване с ДНК-анализ от същата проба в случай на положителен резултат; ГАГ в урина.

Единствената налична в момента терапия е ензимозаместителната – внася се чрез ежеседмична интравенозна инфузия Idurslfase Alfa. Лечението е напълно реимбурсирано от НЗОК.

При откриване на пациент със Синдром на Хънтър той се насочва към клиниката по Детска генетика към СБАЛДП „Проф. Иван Митев“, където се намира комисията по редки болести в педиатрията.

Действай рано! Спаси живот!

Литература:

1. NEUFELD EF et al. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease, 2001:3421–52.
2. WRAITH JE et al. Genet Med. 2008;10:508–16.
3. MARTIN R et al. Pediatrics. 2008; 121:e377–86.
4. BURTON BK et al. Eur J Pediatr. 2012; 171:631–9.
5. SCARPA M. et al, Orphanet J Rare Dis. 2011; 72-89.
6. LINK B et al. Orthoped Rev. 2010; 2:56–64.
7. MENDELSOHN NJ et al. Genet Med. 2010; 12:816–22.
8. YOUNG ID, HARPER PS. Dev Med Child Neurol. 1983; 25:481–9.
9. KEILMANN A. et al, Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Feb; 79(2):115-8.
10. GAITINI L. et al, J Laryngol Otol. 1998 Apr; 112(4):380-2.
11. MEIKLE PJ et al. JAMA. 1999; 281(3):249–254.
12. CULLEN KA et al. National Health Statistics Reports 2009; 11:1–28.
13. MUENZER J. Rheumatology. 2011; 50: v4–v12.
14. TUSCHL K et al. Pediatr Neurol. 2005; 32(4):270–272.
15. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf

За кореспонденция:
д-р Светлан Симеонов
Специализант оториноларингология
към УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора,
Отделение по оториноларингология,
МБАЛ „Д-р Иван Селимински“, Сливен