

## Smjernice Guidelines

### SMJERNICE ZA LIJEČENJE MUKOPOLISAHARIDOZE (MPS) VI U ODRASLIH BOLESNIKA

#### MANAGEMENT GUIDELINES FOR MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE VI IN ADULTS

DIANA MUAČEVIĆ-KATANEC, IVAN PEĆIN, IVETA ŠIMIĆ, KSENIJA FUMIĆ,  
KRISTINA POTOČKI, NEDILJKO ŠUĆUR, ŽELJKO REINER\*

**Deskriptori:** Mukopolisaharidoza tip VI – dijagnoza, farmakoterapija; N-acetilgalaktozamin 4-sulfataza – terapijska primjena; Rekombinirane bjelančevine – terapijska primjena; Enzimsko nadomjesno liječenje; Smjernice; Hrvatska

**Sažetak.** Mukopolisaharidoza tipa VI (Maroteaux-Lamyjev sindrom; MPS VI) progresivna je multisistemska lizosomska bolest nakupljanja. Za bolest su posebno karakteristični nizak rast i koštana displazija. Enzimsko nadomjesno liječenje provodi se lijekom galsulfazom koji se primjenjuje intravenski. To je rekombinantni oblik enzima N-acetilgalaktozamin 4-sulfataze. Liječenje je potrebno započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze. Lijek se primjenjuje jedanput na tjedan, a liječenje je doživotno. Zavod za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb nastavlja s liječenjem bolesnika s MPS-om VI nakon što navrše 18 godina. Stoga je cilj ovog članka predstaviti smjernice za dijagnozu i liječenje odraslih bolesnika s MPS-om VI koje se sastoji od redovite primjene galsulfaze te praćenja brojnih komorbiditeta. Smjernice su sastavili stručnjaci iz Zavoda za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb, koji je ujedno Referentni centar Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. U izradi smjernica također su sudjelovali pedijatri, radiolozi i biokemičari bez čijeg iskustva i savjeta praćenje i primjereno liječenje ovih bolesnika ne bi bilo moguće. Ove su smjernice prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora.

**Descriptors:** Mucopolysaccharidosis VI – diagnosis, drug therapy; N-acetylgalactosamine-4-sulfatase – therapeutic use; recombinant proteins – therapeutic use; Enzyme replacement therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

**Summary.** Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome, MPS VI) is a progressive multisystemic lysosomal storage disease. Physical symptoms generally include growth retardation, and bone dysplasia. Enzyme replacement therapy is the treatment of choice and is done with recombinant version of enzyme N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (galsulfase) which is administered intravenously. The enzyme replacement therapy should be applied once a week as a life-long treatment. Division of metabolic diseases, Department of internal medicine, University Hospital Center Zagreb continues with the treatment of MPS VI patients after they turn 18 years of life and are not treated any more by pediatricians. The aim of this document is to provide the guidelines for diagnosis and management of adult patients with MPS VI which consists not only of regular galsulfase administration, but also of regular follow up and treatment of numerous comorbidities. These guidelines were produced by experts from the Division of metabolic diseases, Department of internal medicine, University Hospital Center Zagreb which is the Referral center for rare and metabolic diseases of the Ministry of Health, Republic of Croatia. The guidelines are result of collaboration with pediatricians, radiologists and biochemists without whose experience and advices appropriate treatment of these patients would not be possible. The guidelines were endorsed by the Croatian society for rare diseases, Croatian Medical Association.

Liječ Vjesn 2015;137:213–215

U Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkoga bolničkog centra Zagreb od njegova osnutka liječe se odrasli bolesnici s rijetkim metaboličkim bolestima. Dijelu tih bolesnika dijagnoza je postavljena tek kada su se javili na pregled u Zavod. Drugu skupinu bolesnika s rijetkim bolestima čine bolesnici u kojih je zbog prirode bolesti dijagnoza postavljena već u dječjoj dobi, ali se nakon navršene osamnaeste godine više ne mogu kontrolirati i liječiti kod pedijatra. Tijekom rada s ovim bolesnicima pokazala se potreba za izradom smjernica za liječnike koji su na bilo koji način uključeni u otkrivanje i liječenje ovih bolesnika. Smjernice su nastavak inicijative Referentnog centra Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti odraslih da sastave postupnike za lakšu dijagnostiku, probir i liječenje odraslih bolesnika s rijetkim bolestima metabolizma. Navedene smjernice sukladne su prijedlogu Nacionalnog plana za rijetke bolesti donesenom u proljeće 2013. godine koji je

usuglašen s Direktivom Europske komisije o donošenju nacionalnih planova i strategija za rijetke bolesti. Smjernice su sastavili stručnjaci koji imaju iskustvo u radu s bolesnicima

\* Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Referentni centar Ministarstva zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti (prof. dr. sc. Diana Muačević-Katanec, dr. med.; dr. sc. Ivan Pećin, dr. med.; doc. dr. sc. Iveta Šimić, dr. med.; Nediljko Šućur, dr. med.; akademik Željko Reiner, dr. med.), Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Ksenija Fumić, dr. med.), Hrvatsko društvo za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora, Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Kristina Potočki, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. D. Muačević-Katanec, Zavod za bolesti metabolizma, Klinika za unutrašnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, e-mail: [dmuacevic@mef.hr](mailto:dmuacevic@mef.hr)

Primljeno 2. ožujka 2015., prihvaćeno 20. ožujka 2015.

što boluju od rijetkih bolesti metabolizma i plod su iskustva rada s rijetkim bolestima u Zavodu za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb, Referentnog centra Ministarstva zdravlja Republike Hrvatske za rijetke i metaboličke bolesti. Ove su smjernice jednoglasno prihvaćene na Godišnjoj skupštini Hrvatskog društva za rijetke bolesti Hrvatskoga liječničkog zbora. Radi se o prvim takvim smjernicama, uz smjernice za liječenje Gaucherove<sup>1</sup> i Fabryjeve bolesti<sup>2</sup> u odraslih u Republici Hrvatskoj pa se ovom inicijativom Hrvatska priključuje ostalim europskim državama koje su donijele smjernice iz područja rijetkih bolesti metabolizma.

Izrada ovih smjernica nije bila financirana ni od koje organizacije ili tvrtke.

### Mukopolisaharidoza VI (Maroteaux-Lamyjev sindrom; MPS VI)

Mukopolisaharidoza VI (Maroteaux-Lamyjev sindrom; MPS VI) progresivna je multisistemska lizosomska bolest nakupljanja. Uzrokovana je nedostatkom N-acetilgalaktosamin 4-sulfataze (arilsulfataze B; ARSB). Nedostatak tog enzima dovodi do nakupljanja glikozaminoglikana (GAG) u vezivnom tkivu.<sup>3</sup> Prevalencija MPS-a VI iznosi jedan na 43.261 do jedan na 1.505.160-ero novorođenčadi, ovisno o populaciji. Klinički manifestna bolest javlja se samo u bolesnika u kojih je aktivnost enzima manja od 10% donje granice referentnog raspona.

Bolest nastaje zbog mutacije na kromosomu (5q13-5q14) ARSB-gena, a prenosi se autosomno recesivno. Do danas je poznato više od 130 mutacija gena za ARSB. Sve su one povezane s potpunim nepostojanjem ili znatnim smanjenjem aktivnosti ARSB-a i posljedičnim nakupljanjem glikozaminoglikana, ponajprije dermatan sulfata (poglavito u koži, krvnim žilama, srčanim zaliscima, tetivama i plućima) te hondroitin sulfata (poglavito u kostima i hrskavicima).<sup>4,5</sup>

#### Klinička slika

U oboljelih se može javiti širok spektar simptoma. Zbog poremećaja metabolizma mukopolisaharida u bolesnika s MPS-om VI dolazi do teških abnormalnosti u razvitku koštano-sustava i hrskavice pa je koštana displazija u ovih bolesnika obilježena poglavito izrazito niskim rastom, poremećajem osifikacije (dysostosis multiplex) i preuranjenim degenerativnim promjenama zglobova. Kosa ovih bolesnika često je grublja i gušća, kao i obrve (hipertrichoza). Bolesnici najčešće imaju grub izgled lica na kojem dominiraju zadebljale usne te velika usta s povećanim jezikom. U velikog broja ovih bolesnika nepokretnost se javlja već prije 10. godine, pubertet obično kasni, a tjelesna visina obično ne prelazi 120 cm. Međutim, u bolesnika s MPS-om VI osim promjena na kostima i hrskavicima javlja se i niz drugih komplikacija kao što su promjene valvula srca, hipertrofija gingiva, kasno izbijanje zubâ, smanjena plućna funkcija, *sleep apnea* sindrom, hepatosplenomegalija, gubitak sluha (konduktivna naglušnost), glaukom, kompresivna mijelopatija, sindrom karpalnog kanala, ingvinalna i umbilikalna hernija, zamućenje rožnice sa slabljenjem vida i druge.<sup>4</sup>

Stenoza/insuficijencija mitralnog zalistka postoji u 96%, trikuspidalnog u 71%, a aortalnog zalistka u 43% bolesnika. Česte su koronarna bolest i miokardijopatija. U svih bolesnika s MPS-om VI bolest srca napreduje brže ili sporije, ali se obično znatno pogoršava tijekom godina. Arterijska je hipertenzija uglavnom posljedica suženja aorte i/ili renalne arterije, odnosno kronične intermitentne hipoksije.<sup>6-9</sup> Kom-

plikacije u području uha, nosa i grla javljaju se u obliku čestih otitisa i opstrukcije dišnih putova. One nastaju zbog taloženja glikozaminoglikana u sluznici i drugim mjestima (tonzile, jezik), što dovodi do progresivnog suženja nazofarinksa i orofarinksa. Kao posljedica suženja dišnog puta u području bronha javlja se kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB),<sup>8</sup> a traheomalacija može dovesti do akutne opstrukcije i kolapsa dišnog sustava.<sup>8-11</sup>

#### Brzo i sporo progresivni oblik MPS-a VI

Brzo progresivni oblik MPS-a VI dovodi do fenotipskih promjena koje se uočavaju vrlo brzo nakon rođenja, obično prije druge ili treće godine života. U ovih je bolesnika jako povišena koncentracija glikozaminoglikana u mokraći (uglavnom >100 µg/mg kreatinina). Najčešće umiru između 20. i 30. godine života, obično zbog bolesti srca.

U bolesnika sa sporije progresivnim oblikom bolesti nalaze se iste fenotipske promjene, samo što nisu tako naglašene. Obično se sporije razvijaju pa se jasno očituju tek u pubertetu.

Koncentracija glikozaminoglikana u mokraći ovih bolesnika obično je niža od 100 µg/mg kreatinina. Ovi bolesnici umiru najčešće između 40. i 50. godine života.<sup>10-14</sup>

#### Dijagnoza

Na dijagnozu mogu uputiti klinički fenotip i povišena koncentracija glikozaminoglikana u mokraći koji se razdvajaju na izrazito pojačanu frakciju dermatan sulfata, uz heparan i hondroitin sulfat. Za postavljanje dijagnoze aktivnost enzima arilsulfataze B treba biti manja od 10% donje granice referentnog raspona u kulturi fibroblasta i/ili leukocitima. Aktivnost drugih sulfataza treba biti normalna kako bi se isključio njihov višestruki nedostatak. Potvrda dijagnoze dokaz je mutacije ARSB-gena. Pretrage bi se trebale raditi u akreditiranom laboratoriju.<sup>4</sup>

#### Enzimsko nadomjesno liječenje

Enzimsko nadomjesno liječenje provodi se lijekom galsulfazom. Preporučena doza iznosi 1 mg/kg tjelesne mase jedanput na tjedan, u obliku intravenske infuzije tijekom najmanje 4 sata. Lijek je potrebno otopiti u 0,9%-tnom NaCl. Ukupni volumen otopine treba biti 250 ml. Preporučena brzina infuzije tijekom prvog sata je 6 ml/h. Ako bolesnik dobro podnosi lijek, tijekom preostala tri sata brzina infuzije može se povećati na 80 ml/h.

U bolesnika u kojih se javila alergijska reakcija u obliku povišene temperature, urtikarije, svrbeža, glavobolje, mučnine, povraćanja, boli u trbuhu, laringalnog edema i angioedema potrebna je premedikacija antihistaminicima, s antipiretikom ili bez njega, dok je vrijeme infuzije potrebno produžiti tako da bude 20 sati. Potreban je oprez pri odabiru antihistaminika. Primjerice difenhidramin može dovesti do teškog *sleep apnea* sindroma.<sup>15</sup>

Ciljevi liječenja jesu spriječiti ili odgoditi razvoj kroničnih komplikacija bolesti, poboljšati i stabilizirati opće stanje i kvalitetu života.

#### Indikacije za početak enzimskog nadomjesnog liječenja (ENL)

Liječenje galsulfazom potrebno je započeti odmah nakon postavljanja dijagnoze, dakle, što ranije, kako bi se spriječilo nastanak i/ili daljnja progresija već postojećih kroničnih komplikacija.

Zavod za bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb nastavlja s liječenjem bolesnika s MPS-om VI nakon što navršše 18 godina, do kada se liječe u klinika za pedijatriju, jer ovu terapiju treba, bez iznimke, provoditi doživotno.<sup>15-17</sup>

### Praćenje tijeka bolesti

Kliničko praćenje odraslih bolesnika trebaju provoditi educirani specijalisti u referentnom centru za liječenje metaboličkih bolesti odraslih. Kontrole se provode prije svake primjene ENL-a, a uključuju određivanje kliničkog statusa, nadopunu anamneze, bilježenje nuspojava i konkomitantnih lijekova.

Svakih šest mjeseci potrebno je ponoviti laboratorijske pretrage (KKS, ureja, CK, elektroliti, jetrene probe, lipidogram), EKG, UZ srca te UZ gornjeg dijela abdomena i osobito bubrega.

### Razlozi za prekid liječenja

Razlozi za prekid liječenja identični su kao i kod drugih rijetkih bolesti, a to su nepodnošenje lijeka ili učestale teže nuspojave (razvijanje protutijela na ENL), maligne ili druge teške interkurentne bolesti, zahtjev bolesnika, promjene u životnim navikama bolesnika koje onemogućavaju adekvatno liječenje (abusuz narkotika, kronični alkoholizam), iseljavanje bolesnika iz Republike Hrvatske.

### Liječenje komorbiditeta

U bolesnika s MPS-om VI nužno je, uz enzimsko nadomjesno liječenje, provoditi liječenje svih gore opisanih kroničnih komplikacija (sindrom *sleep apnea*, miokardijopatija, koronarna bolest, bolesti srčanih zalistaka, KOPB itd.). Neke od komplikacija, osim medikamentnog liječenja, zahtijevaju i kirurško liječenje uz prethodnu adekvatnu pripremu i pomnu preoperativnu dijagnostiku jer se radi o anesteziološki visokorizičnim bolesnicima.

### Preoperativna priprema bolesnika s MPS-om VI

Visoka prevalencija opstrukcije gornjih dišnih putova i restriktivna plućna bolest u kombinaciji s kardiovaskularnim manifestacijama bolesti svrstavaju bolesnike s MPS-om VI u anesteziološki visokorizične bolesnike. Suženje gornjih dišnih putova obično nastaje zbog nakupljanja GAG-a s posljednjom makroglosijom, adenotonzilarnom hipertrofijom i zadebljanjem mekih tkiva u laringofarinksu. Opstrukciju pogoršava izrazito pojačana sekrecija u području gornjih i donjih dišnih putova. Podatak o hrkanju važan je dio anamneze i prognostički pokazatelj, a česta je i plućna hipertenzija.<sup>18</sup>

*Sleep apnea* javlja se u više od 80% bolesnika s MPS-om VI i važan je rizični čimbenik za razvitak akutnih respiratornih komplikacija za vrijeme anestezije.<sup>19</sup> Opstrukcija gornjih dišnih putova također može biti posljedica deformiteta lubanje i vratne kralježnice, kao što su vrlo kratak vrat, visoki prednji dio larinksa i razne promjene na mandibuli.<sup>20</sup>

Kompresija kralježnične moždine može nastati zbog suženja spinalnog kanala u cervikokranijalom i torakolumbalnom dijelu.<sup>21</sup> U bolesnika s MPS-om VI također postoji visoki rizik od atlantoaksijalne nestabilnosti zbog odontoidne hipoplazije.<sup>22</sup> Prigodom pomicanja vrata za vrijeme intubacije mogući su subluksacija u atlantoaksijalnom području, oštećenje leđne moždine i paraliza. Preoperativno se preporučuje učiniti magnetsku rezonanciju kralježnične mož-

dine u neutralnom položaju u svrhu procjene rizika od kompresije.<sup>4</sup>

S obzirom na promjene na srcu koje su obvezni sastavni dio kliničke slike bolesnika s MPS-om VI, preoperativna priprema mora uključivati preciznu procjenu stanja srca. Koronarna bolest, recidivi srčanog popuštavanja, razne aritmije i promjene na srčanim zaliscima znatno povećavaju rizik od smrti za vrijeme i nakon kirurškog zahvata.<sup>23</sup>

### LITERATURA

- Merkler M, Šimić I, Pećin I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž. Gaucherova bolest – Smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:130–3.
- Merkler M, Pećin I, Šimić I, Muačević-Katanec D, Šućur N, Reiner Ž. Fabryjeva bolest – Smjernice za dijagnostiku i liječenje odraslih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:133–5.
- Reiner Ž. Mukopolisaharidoza. U: Vrhovac B, ur. *Interna medicina*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008, str. 1307–10.
- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:5.
- Brooks DA, Gibson GJ, Karageorgos L, Hein LK, Robertson EF, Hopwood JJ. An index case for the attenuated end of the mucopolysaccharidosis type VI clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2005;85(3):236–8.
- Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jüngst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidosis. *Eur J Pediatr* 1995;154(2):98–101.
- Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(5):589–95.
- Shih S-L, Lee Y-J, Lin S-P, Sheu C-Y, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Radiol* 2002;43(1):40–3.
- Azevedo ACMM, Schwartz IV, Kalakun L i sur. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet* 2004;66(3):208–13.
- Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A i sur. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat* 2007;28(9):897–903.
- Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M i sur. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A* 2005;134A(2):144–50.
- Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50 Suppl 5:v49–59.
- Chen M-R, Lin S-P, Hwang H-K, Yu C-H. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidosis in Taiwan. *Acta Cardiol* 2005;60(1):51–3.
- Thümler A, Miebach E, Lampe C i sur. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inher Metab Dis* 2012;35(6):1071–9.
- Harmatz P, Whitley CB, Waber L i sur. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr* 2004;144(5):574–80.
- Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ i sur. 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;94(447):61–8; discussion 57.
- Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R i sur. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics* 2005;115(6):e681–9.
- Walker R, Belani KG, Braunlin EA i sur. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis* 2013;36(2):211–9.
- John A, Fagondes S, Schwartz I i sur. Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Am J Med Genet A* 2011;155A(7):1546–51.
- Alpöz AR, Coker M, Celen E i sur. The oral manifestations of Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI): a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101(5):632–7.
- Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in Type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* 2001;48(4):849–52; discussion 52–3.
- Steven Sims H, Kempiners JJ. Special airway concerns in patients with mucopolysaccharidosis. *Respiratory medicine* 2007;101(8):1779–82.
- Guidelines ACoFAHATFoP, Echocardiography ASo, Cardiology ASoN i sur. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(22):e13–e118.