

Klinički zavod za rehabilitaciju i ortopedsku pomagala
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Božidarevićeva 11 ♦ 10000 Zagreb

MUSKULOSKELETNI SIMPTOMI U LIZOZOMSKIM BOLESTIMA NAKUPLJANJA MUSCULOSKELETAL MANIFESTATIONS IN LYSOSOMAL STORAGE DISEASES

Ida Kovač

Sažetak

Lizosomske bolesti nakupljanja (LBN) su rijetke, multisistemske bolesti kod kojih radi genetičkog manjka ili značajnog sniženja aktivnosti lizosomskih, hidrolitičkih enzima i aktivacijskih i transportnih proteina, dolazi do postupnog nakupljanja nerazgrađenih supstrata u lizosomima s posljedičnim oštećenjima i poremećenim funkcijama na razini stanice, okolnog tkiva, organa te naposljetku i cijelog organizma. Na temelju nakupljenog supstrata razlikuju se mukopolisaharidoze, sfingolipidoze, lipidoze, oligosaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze, neuronalne ceroidne lipofuscinoze i poremećaji prijenosa. Liječenje ovih bolesti je multi i interdisciplinarno, kauzalno i simptomatsko (rehabilitacijski i ortopedsko operacijski tretman). Unazad 15-ak godina se razvija kauzalni pristup u terapiji LBN koji obuhvaća: a) zamjenu mutacijom izmjenjenog proteina katalitički aktivnim enzimom

(transplantacija koštane srži, enzimaska nadomjesna terapija, terapija genima) ili b) smanjenje sinteze supstrata u lizosomima (npr. niskomolekularnim inhibitorima sinteze glukoziltransferaze). Od osobite je važnosti mogućnost kliničke primjene uz dobru terapijsku učinkovitost enzimske nadomjesne terapije (ENT), pripravaka humanih enzima proizvedenih tehnikom rekombinirane DNK. Rano prepoznavanje LBN i postavljanje dijagnoze su preduvjeti za rani početak liječenja čime se osigurava ne samo bolja učinkovitost liječenja nego i početak terapije u fazi kada još nisu nastupila ireverzibilna oštećenja. Muskuloskeletni simptomi (miopatija, kontrakture zglobova, spinalne deformacije) kod LBN spadaju među ranije simptome bolesti, stoga njihovo prepoznavanje u diferencijalnoj dijagnostici ostalih koštanozglobnih bolesti može biti putokaz za rano otkrivanje i liječenje LBN.

Ključne riječi

lizosomske bolesti, muskuloskeletni simptomi, enzimaska nadomjesna terapija

Summary

Lysosomal Storage Diseases (LSD) is a group of metabolic disorders caused by the deficiency of lysosomal enzymes needed for metabolism of lipids, glycoproteins, mucopolysaccharides. Deficit causes their progressive accumulation within the cells of various tissues throughout the body, ultimately compromising cell function. The major sites of disease differ depending on the specific enzyme deficiency; therefore, clinical presentation present a chronic multisystemic and progressive course and approaches to therapy are different for the various disease types. Because of multisystemic involvement in patients with LSD, treatment is multidisciplinary

and encompasses both the curative and palliative elements. Replacing the deficient enzyme by enzyme replacement therapy (ERT), produced by recombinant DNA technology, may provide clinically important benefits, improve symptoms and delay disease-induced complications. Patients with lysosomal storage diseases demonstrate musculoskeletal manifestations (myopathy, joint contractures, vertebral deformities) early in life. Regular evaluation and recognition of musculoskeletal manifestations as an early symptom of LSD is important, because the possibility of early management of LSD before irreversible changes, can be provided.

Keywords

lysosomal storage disorder, musculo skeletal deformities, enzyme replacement therapy

Lizosomske bolesti nakupljanja (LBN) predstavljaju heterogenu grupu od cca 45 različitih rijetkih, nasljednih, multisistemskih, metaboličkih bolesti. Uzrok im je genetički manjak lizosomskih, hidrolitičkih enzi-

ma (glikozidaze, sulfataze, proteaze i esteraze) te odgovarajućih aktivacijskih i transportnih proteina. Radi njihovog nedostatka ili značajnog sniženja aktivnosti dolazi do postupnog nakupljanja nerazgrađenih sustrata

u lizosomima, oštećenjima i poremećenom funkcijama na razini stanice, okolnog tkiva, organa te naposljetku i cijelog organizma. Uobičajena podjela je na mukopolisaharidoze, sfingolipidoze, lipidoze, oligosaharidoze, mukolipidoze, glikogenoze, neuronalne ceroidne lipofuscinoze i poremećaji prijenosa, na temelju nakupljenog supstrata. Učestalost javljanja je rijetka, a grupno se javljaju kao 1 slučaj/7500 djece. Nasljeđivanje je većinom autosomno recesivno, s izuzetkom M. Fabry i mukopolisaharidoze tipa II. Radi velike raznolikosti kliničkih slika, niske incidencije uz posljedično slabo poznavanje grupa LBN te nedostatka adekvatne terapije, te su bolesti dugo bile zanemarivane. Unazad 15-ak godina dolazi do novih biokemijskoj spoznaja tih poremećaja koje su omogućile razvoj novih metoda liječenja. Kazualni pristup terapiji LBN se provodi po dva osnovna principa: a) zamjena mutacijom izmjenjenog proteina katalitički aktivnim enzimom (transplantacija koštane srži, enzimska nadomjesna terapija, terapija genima) i b) smanjenje sinteze supstrata u lizosomima (niskomolekularni inhibitori sinteze glukoziltransferaze). Od osobite je važnosti je mogućnost kliničke primjene uz dobru terapijsku učinkovitost enzimске nadomjesne terapije (ENT), pripravaka humanih enzima proizvedenih tehnikom rekombinirane DNK.

Klinički simptomi lizosomskih bolesti (LBN) nakupljanja imaju polisomatske manifestacije, klinički tijek im je progresivan, a brzina progresije se razlikuje ovisno o bolesti i individualnim čimbenicima bolesnika. Klinička slika LBN je izrazito heterogena, pa može varirati od sasvim blagih oblika do teške kliničke slike, a mogu se pojaviti u svakom životnom razdoblju. Najčešće lizosomske bolesti nakupljanja su mukopolisaharidoza tip I, Gaucherova bolest, Fabryeva bolest te Pompeva bolest kod kojih se uočava pojava muskuloskeletnih simptoma već u ranim stadijima bolesti.

Mukopolisaharidoze su skupina bolesti, autosomno recesivnih bolesti koji nastaje radi nedostatka enzima α -L-iduronidaze radi čega dolazi do nakupljanja glikozamino-glikana (GAG) u tjelesnim vezivnim tkivima s multisistemskom afekcijom kostiju i vezivnog tkiva, visceralnih organana, očiju i CNS-a. Klinička slika MPS ima nekoliko oblika: 1) MPS I-H (Hurler syndrome), 2) MPS I-S (Scheie syndrome) te 3) Intermedijarna forma MPS I-HS (Hurler-Scheie syndrome). Simptomi su karakteristična fenotipska obilježja tj. grube crta lica, muskuloskeletne deformacije, nizak rast, hepatosplenomegalija, zamućenje rožnice, umbilikalne i ingvinalne hernije, poremećaji vida i sluha, insuficijencija srčanih zalistaka, mentalna retardacija. Muskuloskeletni simptomi MPS I su kontraktura zglobova (neupalne) radi skraćanja tetiva, promjene na kostima (dysostosis multiplex), sindrom karpalnog kanala, displazija kukova, atlantoaksijalni instabilitet, skolioza i/ili kifoza kra-

lježnice. Na šakama je karakterističan nalaz dysostosis multiplex tj. zdepastih kostiju šaka uz kontraktura prstiju i "pandastu" deformaciju šaka i slabosti mišića i kontraktura zglobova na nogama javljaju se funkcionalne poteškoće pri hodu (hod po prstima). Dif. dg. kod MP-SI-Scheie su reumatološke bolesti: juvenilni idiopatski artritis, spondilartritis, fibromatoza, Lymeova bolest te različiti mogući uzroci sy karpalnog kanala i tenosinovitisa. Terapija MPS I je enzimska nadomjesna terapija (ENT) s laronidazom (Aldurazyme), jednom tjedno, intravenski. Učinak terapije je pozitivan u smislu poboljšanja muskuloskeletnih simptoma tj. zglobne pokretljivosti i fizičke izdržljivosti kao i pulmoloske funkcije i kvalitete života. Provodi se fizikalna terapija te po potrebi ortopedski zahvati.

Gaucherova bolest je najučestalija LBN s autosomno recesivnim nasljeđivanjem čiji je uzrok manjak glukocerebrozidaze radi čega se nakupljaju glikolipidni supstrati (glukocerebrozidi) u lizosomima monocita i makrofaga. Kliničke značajke M. Gaucher su polisimptomatske. Muskuloskeletni simptomi su osteopenija, avaskularne koštane nekroze, patološke frakture dugih kosti, kolapsi kralježaka, s učestalim bolovima u kostima - krize (27% bolesnika) uključujući križobolju. Radiološke promjene na kostima se uočavaju u oko 80% slučajeva). Također su izraženi zaostajanje u rastu (34%), hepato i splenomegalija, pulmonalna hipertenzija, srčani infarkti, perikarditis, maligne bolesti te neurološki znakovi centralne i periferne degeneracije. Dif. dg. za aseptičnu nekrozu kosti i oligoartritis su multipli myelom, bakterijski artritis, infantilna sarkoidoza, septični osteomijelitis. Terapija je primjena ENT s imiglucerase (Cerezyme).

U **Morbus Fabry** postoji patofiziološki nedostatak enzima alfa-galaktosidaze A koji sudjeluje u razgradnji masti pa se nakupljaju glikosfingolipidi, osobito globotriaosilceramid (GL-3) u endotelu krvnih žila i tkivima raznih organa. Rijetka je nasljedna bolest (X-vezano, recesivno). Klinički je izražen niz teških multisistemskih oštećenja (bubrega, srca i CNS-a) pa ako se ne liječi ima letalni ishod sa 40-50 godina. Muskuloskeletni simptomi su neuropatska bol odnosno bolovi u šakama, rukama i nogama uz osjećaj žarenja, trnjenja te tzv. Fabryeve krize (bolovi s temperaturom uz hipohidrozu i intoleranciju topline ili hladnoće). Brojni su ostali simptomi: gastrointestinalni i kardijalni, kožne promjene (angiokeratomi), renalna insuficijencija, neurološki simptomi afekcije CNS-a, "Fabryjeva" katarakta. Reumatološke dif. dg. za M. Fabry su kolagenoza, vaskulitis, amiloidoza, polineuropatije i intermitentni febrilni sindromi. Terapija je enzimska nadomjesna terapija (ENT) α -galaktosidaze (Fabrazyme), i. v. primjenom svaka 2 tjedna.

Pompeova bolest je glikogenoza tipa II, a posljedica je manjka kisele alfa-glukozidaze (GAA) radi čega dolazi do nakupljanje glikogena u lizosomima.

Osnovni patoanatomski proces je u miofibrilima koji su oštećeni u srčanom mišiću, skeletnim mišićima (proksimalnim mišićima trupa i donjih udova) i respiratornim mišićima. Juvenilni oblik Pompeove bolesti ima sliku generalizirane hipotonije sa slabom kontrolom glavice odnosno a sindrom "floppy baby". U adultnom obliku Pompeove bolesti izražena je progresivna miopatija, s najranijom afekcijom zdjeličnog pojasa i nogu. Zbog atrofija paravertebralnih mišića i fiksatora skapule nastaju skapule alate. Primarni muskuloskeletni simptomi su progresivna miopatija (značajnije donjih nego gornjih udova te proksimalnih u odnosu na distalne mišiće trupa i udova) koja može dovesti do teške flakcidne tetrapareze/plegije. Sekundarni muskuloskeletni simptomi koji su komplikacije miopatije su razvoj kontraktura zglobova radi skraćanja tetiva kao i neuromuskularna skolioza. Funkcionalno, razvijaju se poteškoće kod hodanja (posebno po stepenicama), ustajanja sa poda (uz Goversov znak) a mogući je i gubitak samostalnog hoda. Izraženi su i respiratorni simptomi radi slabosti dišne muskulature, gastrointestinalni simptomi sa proble-

mima gutanja i hranjenja te kardijalni (kardiomegalija i kardiomiopatija). Težina bolesti i brzina progresije bolesti varira među pojedinim bolesnicima. Dif. dg kod M. Pompe su neuromuskularne bolesti (neuropatije i miopatije), polimiositis, reumatoidni artritis, mitohondrijalni poremećaji i dr. Terapija Pompeove bolesti je enzimska nadomjesna terapija (ENT) s alglukozidaza alfa enzimom (Myozyme), i.v. infuzijom svaka 2 tjedna. Kliničke studije o učinku ENT pokazuje ohrabrujuće rezultate tj. poboljšanje mišićne funkcije i pokretljivosti i respiratorne funkcije uz odgodu potrebe za invalidskim kolicima i mehaničkom ventilacijom. Rezultati su bolji kod što ranijeg započinjanja liječenja ali su, učinci i nedostaci terapije, osobito one dugoročne, još uvijek nedovoljno poznati. Terapija Pompeove bolesti obuhvaća i suportivnu, simptomatsku terapiju: a) fizikalnu terapiju radi očuvanja mišićne snage i pokreta, b) respiratornu terapiju, c) radnu terapiju, d) primjenu ortopedskih pomagala, e) mehaničku ventilaciju, f) hranjenje nazogastričnom sondom i g) prehranu, s visokim udjelom ugljikohidrata i proteina.

Zaključak

Rano prepoznavanje lizozomskih bolesti nakupljanja i postavljanje dijagnoze, preduvjeti su za rani početak liječenja, čime se osigurava bolja učinkovitost liječenja s enzimskom nadomjesnom terapijom (ENT) i to u fazi kada još nisu nastupila ireverzibilna oštećenja.

Muskuloskeletni simptomi spadaju među ranije simptome LBN pa njihovo prepoznavanje u diferencijalnoj dijagnostici različitih koštanozglobnih bolesti može biti putokaz za rano otkrivanje LBN, a potom i njihovo adekvatno liječenje.

Literatura

1. Fumić K, Barić I, Mrić M, Maradin M. Lizozomske bolesti nakupljanja - suvremena dijagnostika i nove mogućnosti liječenja. *Paediatr Croat* 2004;48(Supl 1):160-168.
2. Pichiecchio A, Uggetti C, Ravaglia S, et al. Muscle MRI in adult-onset acid maltase deficiency. *Neuromuscul Disord* 2004;14(1):51-55.
3. Hagemans MLC, Laforet P, Hop WJC. et al. Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: Evaluation of the Rotterdam Handicap Scale. *Neuromuscul Disord* (2007)doi: 10.1016/j.nmd.2007.03.006
4. Barton NW, Brady RO, Murray GJ. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *N Engl J Med* 1991;325:1811.
5. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001;344:182-8.
6. Schifmann R, Kopp JB, Austin HA. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-9.
7. Cimaz R, Coppa GV, Kone-Paut I. i dr. Joint contractures in the absence of inflammation may indicate mucopolysaccharidosis. *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2009;7:18.
8. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:335-341.
9. Fowler WM Jr. Management of musculoskeletal complications in neuromuscular diseases: weakness and the role of exercises. *Phys Med Rehabil* 1988;2:489-507.
10. Kovač I. *Rehabilitacija i fizikalna medicina bolesnika s neuromuskularnim bolestima*. Zagreb: Savez društava distrofičara Hrvatske. Tisak EDOK, Samobor. 2004.
11. Case EL, Kishnani PS. Physical therapy management of Pompe disease. *Genet Med* 2005;8(5):318-327.