

Neurološke manifestacije mukopolisaharidoza

Mijana Kero*

Mukopolisaharidoze su skupina rijetkih progresivnih bolesti nakupljanja koje se javljaju u oko 1:25000 osoba. Uzrokovane su nasljednim djelomičnim ili potpunim nedostatkom lizosomnih enzima koji sudjeluju u razgradnji glikozaminoglikana. Djelomično razgrađeni glikozaminoglikani nakupljaju se u većini stanica i izvanstaničnom tkivu te se pojačano izlučuju urinom. Klinička slika je složena i može varirati od teških poremećaja, koji završavaju smrću već u prvim mjesecima ili godinama života, do onih koji se očituju s blagim simptomima i imaju normalan životni vijek. Česti simptomi uključuju dysostosis multiplex, kraniofacijalnu dizmorfiju, hepatosplenomegaliju, ukočenost i kontrakture zglobova, kardiomiopatiju, bolest zalistaka, česte respiratorne infekcije, a u nekim oblicima je zahvaćen i središnji živčani sustav. Enzimsko nadomjesno liječenje za MPS tip I., II., IV.A, VI. i VII. uz transplantaciju koštane srži kod MPS-a I. poboljšale su prognozu u mnogih bolesnika. No enzimsko nadomjesno liječenje ne sprječava razvoj neuroloških manifestacija. Teška i životnoograničavajuća priroda neurokognitivnih problema kod bolesnika s MPS-om traži ranu dijagnozu i liječenje kako bi se ograničila ireverzibilna oštećenja tkiva. Učinkoviti tretmani MPS poremećaja moraju imati za cilj spriječiti ili zaustaviti razvoj kako somatskih tako i neuroloških manifestacija. Precizni klinički opis neuroloških manifestacija kod pacijenata, kao i razumijevanje patološke osnove u njihovoj podlozi, može pomoći u ranoj identifikaciji bolesnika, dizajniranju kliničkih studija i razvoju učinkovitih terapija.

Ključne riječi: MUKOPOLISAHARIDOZE; GLIKOZAMINOGLIKANI; ENZIMSKA NADOMJESNA TERAPIJA; RANA DIJAGNOZA

UVOD

Mukopolisaharidoze (MPS) skupina su rijetkih, nasljednih, lizosomskih bolesti nakupljanja koje nastaju kao posljedica nemogućnosti razgradnje složenih ugljikohidrata, tj. glikozaminoglikana (GAG) (1-7). Opisano je sedam kliničkih tipova: MPS I. (sindrom Hurler, Hurler-Scheie, Scheie), MPS II. (sindrom Hunter), MPS III. (sindrom Sanfilippo), MPS IV. (sindrom Morquio), MPS VI. (sindrom Maroteaux-Lamy), MPS VII. (sindrom Sly) i MPS IX. (deficijencija hijaluronidaze) (10). Uvjetovane su genskom mutacijom koja dovodi do potpunog ili djelomičnog nedostatka ključnog enzima (od ukupno 11 različitih enzima) odgovornog za razgradnju određenog GAG-a, što posljedično dovodi do nakupljanja GAG-a u lizosomima stanica i u izvanstaničnom tkivu različitih organskih sustava te do njihovog postupnog oštećenja i propadanja uz pojačano izlučivanje urinom (1-6,8,9). Glikozaminoglikani (mukopolisaharidi) su dugolančani kompleksi ugljikohidrata koji, vezani za proteine, čine proteoglikane

koji se nalaze na površini stanica i u ekstracelularnom matriksu te su sastavni dio vezivnog tkiva (6). To su: hondroitin 4-sulfat, hondroitin 6-sulfat, heparan sulfat (HS), dermatan sulfat (DS), keratan sulfat i hijaluronska kiselina. Budući da se GAG-i poglavito nalaze u vezivnom tkivu, njihovim postupnim nakupljanjem razvijaju se patološke promjene koje su

* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje Klinike za pedijatriju
Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM)
Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za praćenje kongenitalnih anomalija

Adresa za dopisivanje:

Mijana Kero, dr. med., specijalistica pedijatrije, supspecijalistica medicinske genetike, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje Klinike za pedijatriju, Znanstveni centar izvrsnosti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za reproduktivnu i regenerativnu medicinu (CERRM), Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za praćenje kongenitalnih anomalija, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, e-mail: mijana.kero@gmail.com

Primljeno/Received: 28. 10. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 19. 11. 2020.

najviše izražene na kostima, zglobovima, dišnom sustavu, srčanim zaliscima, središnjem živčanom sustavu (SŽS) te ostalim organima koji obiluju vezivnom stromom kao što su: jetra, slezena, oči, uši, krvne žile, koža (10). Ove rijetke bolesti s ukupnom incidencijom 1:25 000 karakterizira progresivna, složena te varijabilna klinička slika koja uključuje i neurološke manifestacije. Pojedinačna incidencija za svaki tip MPS-a je znatno manja i procjenjuje se da se kreće od 1/70 000 do 1/250 000 (ovisno o tipu MPS-a) (2,10). Kod nekih teških oblika životni je vijek značajno skraćen i smrtni ishod može nastupiti u prvim mjesecima ili godinama života, dok je kod blažih oblika životni vijek normalan. Najčešći uzrok smrti je kardiorespiratorna insuficijencija. Svi se MPS-i nasljeđuju autosomno recesivno, osim MPS II. koji se nasljeđuje X-vezano recesivno, pa su oboljeli od MPS-a II. uglavnom muškog spola.

KLINIČKA SLIKA

Iako su mukopolisaharidoze genetički, biokemijski i klinički heterogene, ipak imaju određena zajednička obilježja koja se javljaju u različitim varijacijama, kao što su: koštana displazija (*dysostosis multiplex*), smanjen rast, grube crte lica, zamućenje rožnice, ingvinalna/umbilikalna hernija, ponavljajuće infekcije gornjeg dišnog puta, oštećenje srčanih zalistaka, oštećenje sluha, sindrom karpalnog tunela te varijabilne neurološke manifestacije (1, 6, 9, 11, 12). Srednja dob pojave prvih simptoma dosta varira među različitim tipovima MPS-a, od dojenačke dobi kod težih oblika MPS-a I. pa do osam godina kod blažih oblika MPS-a VI. (8). Iako su kod težih oblika bolesti prvi simptomi prisutni već u prvim mjesecima života, a kod drugih nešto kasnije, većina nespecifičnih simptoma uglavnom se javlja već tijekom prve godine života. Nespecifični simptomi uključuju: učestale infekcije gornjeg dijela dišnog puta i upale srednjeg uha, kroničnu rinoreju, hipertrofiju tonzila i/ili adenoida (zbog nakupljanja GAG-a u limfatičnom tkivu), umbilikalnu i/ili ingvinalnu herniju te hepatosplenomegaliju. Zbog toga su i najčešći kirurški zahvati koju djeca sa MPS-om imaju do 5. godine života tonzilektomija i/ili adenotomija, ugradnja ventilacijskih cjevčica te operacija hernije (1). Specifičan simptom za MPS koji može biti prisutan u dojenačkoj dobi je torakolumbalna kifozna, tj. gibus. Osim gibusa, kod bolesnika s MPS-om javljaju se i druge specifične progresivne koštane manifestacije kojima je zajednički naziv *dysostosis multiplex*, a to su: spljošteni kralješci s ventralnom prominencijom zbog koje poprimaju izgled žandarske kape, hipoplazija *dens axisa*, pandžasti oblik šaka (zbog falangealne dizostoze i zgušnjavanja sinovijske tekućine), kontraktura zglobova, stenoza cervikalnog/lumbalnog dijela spinalnog kanala, *valgus* koljena, zadebljala rebra, skraćene i široke duge kosti, displazija kukova (*coxa valga*). Navedeni specifičan izgled kralježaka može

uzrokovati uklještenje spinalnih živaca, akutnu spinalnu ozljedu i atlantookcipitalnu nestabilnost, zbog čega je potreban osobit oprez da se ne dislocira atlantoaksijalni zglobov za vrijeme opće anestezije i operacija (1, 3, 4, 8). Ograničen opseg pokreta u zglobovima zajednički je svim MPS-ima, osim mukopolisaharidoze tip IV. (MPS IV.) kod kojeg je prisutan pojačan laksitet zglobova (8). Fenotip bolesnika se mijenja s vremenom, pa se zbog oštećene osifikacije kostiju te pojave *dysostosis multiplex* razvija smanjen rast i crte lica postaju grublje (širok nos sa širokim nosnicama, prominentni supra-orbitalni lukovi, veliki zaokruženi obrazi, zadebljale usne, makroglosija) uz hirzutizam i makrocefaliju (1, 8). Za rano dijagnosticiranje blažih oblika MPS-a potrebno je obratiti pozornost na udruženost različitih simptoma, kao što su: neupalna ukočenost zglobova, juvenilni sindrom karpalnog tunela, bolest srčanih zalistaka, zamućenje rožnice, koštane anomalije, hernije i hepatosplenomegalija (12). Neurološke manifestacije su značajan dio kliničke slike nekih MPS-a. Funkcijsko oštećenje SŽS-a očituje se kod MPS-a I., II., III. i VII. progresivnim kognitivnim propadanjem, zaostajanjem u jezično - govornom razvoju, poremećajima ponašanja (agresivnost, hiperaktivnost), poteškoćama spavanja i konvulzijama, pa se ovi tipovi MPS-a nazivaju i „neuropatski“ (7). MPS IV. i VI., kao i blaži oblici MPS-a I. i II. opisuju se još kao „neuropatski“ oblici MPS-a. No i u potonjima su uz teške somatske manifestacije nađene neke neurološke abnormalnosti koje nemaju progresivni tijek (11). Neurološke manifestacije i/ili poremećaji ponašanja posljedica su nakupljanja heparan sulfata (HS) u mozgu (5, 13, 14). Varijabilnost bihevioralnih fenotipova pojedinih tipova MPS-a je također vrlo izražena. Ponašanje bolesnika s MPS-om I. i MPS-om VII. je općenito uredno pa su čak i djeca s teškom kliničkom slikom uglavnom mirna, tiha, katkad preoprezna, dok bolesnici s MPS-om III. pokazuju hiperaktivnost, agresivno ponašanje, insomniju i neke elemente autističnog spektra poremećaja (npr. ne pokazuju strah) (13). Klinički teret manifestacija neuropatskih oblika MPS-a je znatan te utječe na svakodnevni život i na psihološko zdravlje članova obitelji i njegovatelja (7). Kod MPS-a I., II., III. i VII. prisutna je izuzetna raznolikost neuroloških manifestacija i težina kliničke slike, ne samo između nego i unutar pojedinih tipova (13).

MPS I.

MPS I. je progresivni multisistemska poremećaj sa širokim fenotipskim rasponom, uzrokovanim djelomičnim ili potpunim nedostatkom alfa -L-iduronidaze. Kontinuum kliničke slike može se raspodijeliti po njegovoj težini na tri prepoznatljiva entiteta: Hurler (MPS IH, MIM# 607014), Scheie (MPS IS; MIM# 607016) i Hurler-Scheie (MPS IH/S; MIM# 607015) sindrom. Sindrom Hurler ima težu kliničku sliku za razliku od sindroma Scheie koji ima blagu, a između se nalazi sindrom Hurler-Scheie s intermedijarnim oblikom, odnosno umjerenom kliničkom slikom (14, 15).

Kod teškog oblika MPS-a I. djeca mogu imati uredan rani psihomotorni razvoj neposredno nakon rođenja. Tipične rane manifestacije bolesti u dojenačkoj dobi su nespecifične: umbilikalna/ingvinalna hernija te učestale infekcije gornjeg dišnog sustava. Često je u prvoj godini života prisutan specifičan gibus, dok grublje crte lica mogu postati naglašenije tek nakon 1. godine života. Prisutna je i progresivna koštana displazija (*dysostosis multiplex*) zbog koje se oko 3. godine života zamjećuje usporenje djetetovog linearnog rasta. Često je prisutno oštećenje sluha. Neurološke manifestacije očituju se kao progresivno i teško intelektualno oštećenje, slabo razvijen govor, a može biti prisutan komunicirajući hidrocefalus s povišenim intrakranijalnim tlakom (12). Na magnetnoj rezonanciji (MR) mozga mogu biti prisutni: atrofija, ventrikulomegalija i prošireni perivaskularni prostori u subkortikalnoj i periventrikularnoj bijeloj tvari, bazalnim ganglijima, korpusu kalozumu, talamusu i moždanom deblu (5). Za razliku od MPS-a II. i III., teško razvojno zaostajanje kod MPS-a I. nije praćeno agresivnim ponašanjem (oboljeli su dosta mirni, plahi), a za ovaj tip MPS-a nisu uobičajene konvulzije (16). Kardiorespiratorno zatajenje obično uzrokuje smrtni ishod u prvih deset godina života.

Kod blažih oblika MPS-a I. (sindromi Hurler-Scheie i Scheie) težina i progresija kliničke slike varira od teških životno ugrožavajućih komplikacija, koje dovode do smrtnog ishoda u 2. ili 3. dekadi života do normalnog životnog vijeka, kompliciranog invaliditetom uzrokovanim progresivnim koštanim manifestacijama i kardiorespiratornom bolešću (17). Klinička se slika počinje manifestirati između 3. i 10. godine života. Od neuroloških manifestacija česte su cervikalna mijelopatija kao posljedica progresivne kompresije kralježnične moždine i arahnoidna cista (18). Bolesnici s blažim oblicima MPS-a I. općenito imaju blaže neurološke manifestacije, ili ih uopće nemaju, uz blaže somatske simptome i sporiju progresiju bolesti (5). Neki bolesnici koji nemaju neuroloških i psihomotornih poteškoća u ranom djetinjstvu, mogu imati poteškoće u učenju (19). Često su prisutni oštećenje sluha i bolest srčanih valvula.

MPS II.

MPS II. (sindrom Hunter, MIM# 309900) multisistemska je bolest i jedina mukopolisaharidoza koja se nasljeđuje X-vezano recesivno, a uzrokovana je genskom mutacijom koja dovodi do nedostatka enzima iduronat 2-sulfataze (20). Manifestira se ranom, progresivnom kliničkom slikom, kod koje se javlja progresivno kognitivno propadanje oboljelog i sporoprogresivnom kliničkom slikom, kod koje oboljeli imaju minimalno zahvaćanje SŽS-a ili ga uopće nemaju, ali mogu biti prisutne jednako progresivne somatske promjene kao i kod težeg oblika bolesti (13, 21). Osobe s blažom kliničkom slikom bez zahvaćanja SŽS-a obično imaju uredan kognitiv-

ni razvoj, ali mogu svejedno razviti komunicirajući hidrocefalus, poremećaj pozornosti i vizuomotornih vještina (14, 21). Kognitivno oštećenje kod težeg oblika MPS-a II. praćeno je značajno usporenim razvojem govora. Kognitivno propadanje s progresivnom plućnom i srčanom bolešću dovodi do smrtnog ishoda obično u 1. ili 2. dekadi života, dok je preživljenje do rane odrasle dobi uobičajeno kod oboljelih s urednim kognitivnim statusom (odnosno blažim oblikom bolesti) te oni mogu doživjeti 5. ili 6. dekadu života (20, 22, 23). Kod oba oblika MPS-a II. javljaju se: niski rast, makrocefalija, makroglosija, hrapav glas, konduktivno i zamjedbno oštećenje sluha, hepatosplenomegalija, *dysostosis multiplex* i hernije. Od neuroloških manifestacija zajedničke su im: stenoza spinalnog kanala (osobito cervikalnog dijela, s mogućnošću razvoja kompresije kralježnične moždine), sindrom karpalnog tunela i komunicirajući hidrocefalus (22). Neurološke manifestacije mogu se zamijetiti obično oko četvrte godine života, ali kod nekih oboljelih i u dobi od oko 12 mjeseci (8). Kod bolesnika sa zahvaćanjem SŽS-a često su prisutni poremećaji spavanja, hiperaktivnost, poteškoće ponašanja (agresija), napadaji nalik na konvulzije (ili rjeđe konvulzije), perseverirajuće žvakanje te nemogućnost kontroliranja mokrenja i stolice (5, 24). *Holt i sur.* utvrdili su da je ovih sedam navedenih ranih kliničkih biljega (od ukupno 25 evaluiranih simptoma) u snažnoj korelaciji s kasnijom kognitivnom disfunkcijom, odnosno propadanjem, ako je rezultat razrađenog sustava bodovanja ≥ 3 (24). S progresivnom kliničke slike razvojna regresija kod težih oblika MPS-a II. postaje sasvim očita između 6. i 8. godine života. Bihevioralni simptomi su uglavnom prisutni do dobi od 2 - 4 godine te se s vremenom mogu pogoršavati, ali postaju manje izraženi kad nastupi kognitivna regresija (21).

MPS III.

MPS III. (sindrom Sanfilippo) razlikuje se od drugih tipova MPS-a po tome što je riječ o primarno neurodegenerativnom poremećaju s blagim somatskim simptomima, kao što su: facijalna dizmorfija, hepatomegalija, oštećenje sluha i makroglosija (5,12,25). Očituje kroz četiri biokemijska podtipa: MPS III. A (MIM #252900), B (MIM #252920), C (MIM #252930) i D (MIM #252940) koji su uzrokovani nedostatkom 4 enzima: α -N-acetilglukozaminidaze, heparan N-sulfataze, heparan- α -glukozaminid N-acetiltransferaze i N-acetilglukozamin 6-sulfataze, zbog čega dolazi do nakupljanja HS-a (5, 13, 26). Najčešći su podtipovi MPS III. A i B koji mogu imati i sporoprogresivni i brzoprogresivni klinički tijek, dok MPS III. C ima sporoprogresivnu kliničku sliku. Podtip MPS III. D je izuzetno rijedak. Pacijenti s MPS-om III. općenito stječu neurokognitivne vještine do treće godine života, iako nešto sporijim tempom u usporedbi s vršnjacima. Kod brzoprogredirajućih oblika razvojni plato je oko 3. godine života,

TABLICA 1. Kliničko-radiološka obilježja zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava kod neuropatskih oblika mukopolisaharidoza (7, 18, 28).

	MPS I.	MPS II.	MPS III.	MPS VII.
Sindrom	Hurler/Scheie	Hunter	Sanfilippo	Sly
Glikozaminoglikani	heparan sulfat, dermatan sulfat	heparan sulfat, dermatan sulfat	heparan sulfat	heparan sulfat, dermatan sulfat, hondroitin sulfat
Kognitivni razvoj	plato sa 3-4 godine	plato sa 2-4,5 godine	regresija od 3. godine	kod težeg oblika progresivne kognitivne poteškoće
Jezično-govorni razvoj	regresija od 2. godine	plato sa 2-4,5 godine	regresija od 2. godine	slabo razvijen govor kod težeg oblika
Motorički simptomi	regresija grube motorike od 2. godine	plato sa 4 godine, gubitak samostalnog hoda sa 8-10 godina	sporija regresija, gubitak samostalnog hoda sa 12-15 godina	varijabilne neurodegenerativne promjene i motorički simptomi
Poremećaji ponašanja	plahost, poremećaj pažnje, depresija	hiperaktivnost, poremećaj spavanja	agresivnost, poremećaj pažnje, elementi autističnog spektra poremećaja, poremećaj spavanja	/
Magnetska rezonancija mozga	komicirajući hidrocefalus; povišen intrakranijalni tlak; atrofija; ventrikulomegalija; prošireni perivaskularni prostori u subkortikalnoj i periventrikularnoj bijeloj tvari, bazalnim ganglijima, korpus kalozumu, talamusu i moždanom deblu; arahnoidna cista	prošireni perivaskularni prostori u subkortikalnoj i periventrikularnoj bijeloj tvari, bazalnim ganglijima, korpusu kalozumu, talamusu i moždanom deblu; ventrikulomegalija; stanjenje korpusa kalozuma; kortikalna atrofija	ventrikulomegalija; atrofija kortikalne sive tvari i amigdala; prošireni periventrikularni prostori	hidrocefalus

nakon čega slijedi rapidno propadanje. Najčešći rani simptom kod MPS-a III.A i B je zaostajanje u jezično - govornom razvoju koje može biti izraženo do druge godine života (odnosno prije nego što započne kognitivno zaostajanje), nakon čega slijede poremećaji ponašanja u smislu hiperaktivnosti, ekspresije frustracije, kratkotrajne pozornosti, elementa autističnog spektra poremećaja i težih poremećaja spavanja (5, 12, 25, 26). Mogu se javiti i konvulzije. Neki bolesnici sa sporoprogresivnom kliničkom slikom, koju karakteriziraju nerazjašnjeno intelektualno oštećenje i poremećaji ponašanja (psihomotorni nemir, vrištanje, preosjetljivost na dodir, anksioznost, agresivnost, poremećaji spavanja), dožive visoku životnu dob. Neurološke manifestacije javljaju se od 4. do 6. desetljeća života u vidu gubitka motoričkih funkcija, kontrole sfinktera i poteškoća gutanja. Somatski simptomi (kardiomiopatija, aritmije, artritis, hernije, sklonost infekcijama) vrlo su blagi i prisutni samo u odrasloj dobi. Stoga se na MPS III. mora posumnjati i kod svih odraslih osoba s nerazjašnim kognitivnim zaostajanjem, osobito ako je udruženo s poremećajima ponašanja (12).

MPS VII.

MPS VII. (sindrom Sly, MIM# 253220) uzrokovan je nasljednim nedostatkom lizosomnog enzima β -glukuronidaze. Ovaj poremećaj dovodi do progresivnog nakupljanja GAG-a, DS-a, HS-a i hondroitina 4-,6-sulfata u lizosomima različitih

tkiva (27). Fenotip je vrlo varijabilan, od teškog letalnog hidrops fetalisa do blažih oblika kliničke slike s preživljenjem do u odraslu dob (28). MPS VII. se manifestira još prenatalno pa je u većini slučajeva klinička slika prisutna pri rođenju. Često je prisutan neimuni *hidrops fetalis*, a od drugih kliničkih manifestacija najčešći su: nizak rast, grube crte lica, koštane anomalije, hepatosplenomegalija, hernije, kardiološki poremećaji, respiratorna insuficijencija i kognitivno oštećenje različitog stupnja (27,28). Mogu biti prisutni hidrocefalus i slabo razvijen govor (Tablica 1.).

LIJEČENJE

Enzimsko nadomjesno liječenje za tipove I., II., IV.A, VI. i VII. uz transplantaciju koštane srži kod MPS-a I. poboljšale su prognozu u mnogih bolesnika. Ono što neuropatske MPS-e čini izazovnim za liječenje je to što dosad dokazano učinkovita enzimsko nadomjesna terapija (ENT) ne prodire kroz krvno - moždanu barijeru (engl. *Blood - brain barrier, BBB*), nego primarno dobro djeluje na visceralne organe, smanjuje urinarnu ekskreciju GAG-a, smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke i opstruktivnu apneju u spavanju, poboljšava opseg kretnji u određenim zglobovima i tjelesnu izdržljivost (iako ima skroman učinak na kosti i hrskavicu), povećava kakvoću života i produljuje životni vijek (2, 8, 13, 29, 30, 31, 32). Trenutno se razvijaju nove terapije koje zaobilaze BBB i djeluju na mozak. One bi trebale olakšati prodor lijeka kroz BBB po-

moću fuzijskog proteina s monoklonskim antitijelima za ciljane receptore na BBB-u ili upotrebom proteinskog kompleksa iz biljnog lektina, glikana ili faktora rasta sličnog inzulinu ili se pak radi izravna aplikacija preko BBB-a (29, 31, 33). Osim toga, radi se i na tretmanima koji bi trebali dostaviti rekombinativni enzim u mozak pomoću genske terapije ili direktnom primjenom u SŽS te terapijama redukcije supstrata (2, 29, 34). Unatoč napretku u kreiranju novih terapijskih postupaka i mogućnostima liječenja, pacijenti s MPS-om, osobito oni s blažom kliničkom slikom, mogu ostati nedijagnosticirani godinama, pa čak i desetljećima. Srednja dob kod postavljanja dijagnoze znatno varira: od 4,9 - 9,6 godina za blagi oblik MPS-a I. te od 4 - 14 godina za blaži oblik MPS-a II. (8). Nedovoljna osviještenost i nepoznavanje prirode bolesti, njena rijetkost i širok spektar kliničkih prezentacija, pridonose dijagnostičkom izazovu (1, 8). S druge strane, što ranije postavljanje dijagnoze je vrlo važno s obzirom na to da je terapijski učinak bolji ako se što ranije započne liječenje, prije nego što nastupe ireverzibilne promjene, osobito kod blažih oblika MPS-a (5, 12). Stoga se kod sumnje na MPS preporuča bolesnika uputiti u centre koji imaju specijaliste genetičare i specijaliste za nasljedne metaboličke bolesti te iskustvo u dijagnosticiranju i liječenju rijetkih bolesti, kako bi se što ranije postavila dijagnoza i započelo s liječenjem (1, 12). Izuzetno je važno imati multidisciplinski pristup bolesnicima, kako bi se dobio što precizniji uvid u njihovu kliničku sliku te se prema tome prilagodili svi daljnji terapijski postupci, uz kreiranje optimalnog kliničkog praćenja sukladno potrebama bolesnika i stručnim preporukama (33).

ZAKLJUČAK

Veće razumijevanje kliničke slike neuropatskih MPS-a i njegovog prirodnog tijeka omogućit će ranu dijagnozu i pravodobno liječenje te tako osigurati njegove bolje ishode (5, 14). To će također omogućiti bolje planiranje kliničkih studija i razvoj učinkovitih oblika liječenja. Kombinacija rane dijagnoze i učinkovitih terapija na kojima se trenutno radi promijenit će perspektivu bolesnicima koji boluju od metaboličkih lizosomskih bolesti s neurološkim manifestacijama kroz sljedećih 5 - 10 godina (32, 34).

Zahvala

Objavlivanje ovog rada omogućeno je uz financijsku potporu BioMarina koja nije bila ničim uvjetovana. Sponzor nije sudjelovao u sadržaju članka što ga je autor samostalno pripremio i koji je prošao standardni postupak recenzije časopisa.

LITERATURA

- Galimberti C, Madeo A, Di Rocco M, Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr.* 2018;44 (Suppl 2):133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
- Scarpa M, Orchard PJ, Schulz A i sur. Treatment of brain disease in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:25-34. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.007.
- Crostelli M, Mazza O, Mariani M, Mascello D, Iorio C. Spine challenges in mucopolysaccharidosis. *Int Orthop.* 2019;43:159-67. doi: 10.1007/s00264-018-4143-0.
- Terai H, Nakamura H. Surgical management of spinal disorders in people with mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1171. doi: 10.3390/ijms21031171.
- Shapiro EG, Jones SA, Escolar ML. Developmental and behavioral aspects of mucopolysaccharidoses with brain manifestations – neurological signs and symptoms. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:1-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.08.009.
- Petković D, Barić I. Liječenje mukopolisaharidoza. *Paediatr Croat.* 2005;49:85-89.
- Shapiro EG, Escolar ML, Delaney KA, Mitchell JJ. Assessments of neurocognitive and behavioral function in the mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;122S:8-16. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.09.007.
- Guffon N, Journeau P, Brassier A, Leger J, Chevallier B. Growth impairment and limited range of joint motion in children should raise suspicion of an attenuated form of mucopolysaccharidosis: expert opinion. *Eur J Pediatr.* 2019;178:593-603. doi: 10.1007/s00431-019-03330-x.
- Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50 (Suppl 5):v4-12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394.
- National Organization for Rare Disorders Rare Disease Database. Mucopolysaccharidoses. Accessed 2020 October 19). Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/mucopolysaccharidoses/>
- Van der Lee JH, Morton J, Adams HR i sur. Therapy development for the mucopolysaccharidoses: updated consensus recommendations for neuropsychological endpoints. *Mol Genet Metab.* 2020 Aug. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.08.007.
- Rigoldi M, Verrecchia E, Manna R, Mascia MT. Clinical hints to diagnosis of attenuated forms of mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44 (Suppl 2):132. doi: 10.1186/s13052-018-0551-4.
- Viana GM, Priestman DA, Platt FM, Khan S, Tomatsu S, Pshezhetsky AV. Brain pathology in mucopolysaccharidoses (MPS) patients with neurological forms. *J Clin Med.* 2020;9:396. doi: 10.3390/jcm9020396.
- Hampe CS, Eisengart JB, Lund TC i sur. Mucopolysaccharidosis type I: a review of the natural history and molecular pathology. *Cells.* 2020;9:1838. doi: 10.3390/cells9081838.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Mucopolysaccharidosis Type IH. Entry No: 607014. Last Update 2018/05/29. Accessed 2020 October 19. Available at: <http://omim.org/entry/607014>.
- Clarke LA, Wraith JE, Beck M et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009;123:229-40. doi: 10.1542/peds.2007-3847.
- Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:421-7. doi: 10.1007/s10545-010-9113-7.
- Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. 2002 Oct 31 [Updated 2016 Feb 11]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 2002 Oct 31 (updated 2016 Feb 11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
- Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr.* 2005;94:872-7. doi: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Mucopolysaccharidosis Type II. Entry No: 309900. Last Update 2018/05/29. Accessed 2020 October 19. Available at: <http://omim.org/entry/309900>.

21. Eisengart JB, King KE, Shapiro EG, Whitley CB, Muenzer J. The nature and impact of neurobehavioral symptoms in neuronopathic Hunter syndrome. *Mol Genet Metab Rep.* 2019;22:100549. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100549.
22. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 2007 Nov 6 (updated 2018 Oct 4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>
23. Jones SA, Almásy 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.* 2009;32:534-43. doi: 10.1007/s10545-009-1119-7.
24. Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr.* 2011;159:320-6.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.03.019.
25. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Mucopolysaccharidosis Type IIIA. Entry No: 252900. Last Update 2018/05/29. Accessed 2020 October 19, Available at: <http://omim.org/entry/252900>.
26. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Mucopolysaccharidosis Type IIIB. Entry No: 252920. Last Update 2012/1/6. Accessed 2020 October 19. Available at: <http://omim.org/entry/252920>.
27. Zielonka M, Garbade SF, Kölker S, Hoffmann GF, Ries M. Quantitative clinical characteristics of 53 patients with MPS VII: a cross-sectional analysis. *Genet Med.* 2017;19:983-8. doi: 10.1038/gim.2017.10.
28. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). The Johns Hopkins University. Mucopolysaccharidosis Type VII. Entry No: 253220. Last Update 04/30/2020.
29. Stapleton M, Hoshina H, Sawamoto K i sur. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab.* 2019;126:238-45. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.001.
30. Odak Boban Lj. News in Hunter syndrome diagnosis and therapy. *Paediatr Croat.* 2015;59:99-105.
31. Chen HH, Sawamoto K, Mason RW i sur. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet.* 2019;64:1153-71. DOI: 10.1038/s10038-019-0662-9.
32. Parini R, Deodato F. Intravenous enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidoses: clinical effectiveness and limitations. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2975. doi: 10.3390/ijms21082975.
33. Sato Y, Okuyama T. Novel enzyme replacement therapies for neuropathic mucopolysaccharidoses. *Int J Mol Sci.* 2020;21:400. doi: 10.3390/ijms21020400.
34. Giugliani R, Vairo F, Kubaski F i sur. Neurological manifestations of lysosomal disorders and emerging therapies targeting the CNS. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018;2:56-68. doi: 10.1016/S2352-4642(17)30087-1.

SUMMARY

Neurological manifestations of mucopolysaccharidoses

Mijana Kero

Mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of rare progressive storage diseases that occur in about 1:25,000 individuals. They are caused by inherited partial or complete deficiency of lysosomal enzymes involved in the breakdown of glycosaminoglycans. Partially degraded glycosaminoglycans accumulate in most cells and extracellular tissue and are excreted in urine. Clinical presentation is complex and can vary from severe disorders, which end in death in the first months or years of life, to those that manifest with mild symptoms and have normal lifespan. Common symptoms include dysostosis multiplex, craniofacial dysmorphism, hepatosplenomegaly, joint stiffness and contractures, cardiomyopathy, valve disease, frequent respiratory infections, and in some forms the central nervous system involvement. Enzyme replacement therapy for MPS type I, II, IVA, VI and VII with bone marrow transplantation in MPS I have improved the prognosis in many patients. However, enzyme replacement therapy does not prevent development of neurological manifestations. The severe and life-limiting nature of neurocognitive problems in patients with MPS requires early diagnosis and treatment to limit irreversible tissue damage. Effective treatments for MPS disorders must aim to prevent or stop development of both somatic and neurological manifestations. An accurate clinical description of neurological manifestations in patients, as well as proper understanding of the underlying pathological basis can help in early identification of patients, design of clinical studies and development of effective therapies.

Key words: MUCOPOLYSACCHARIDOSES; GLYCOSAMINOGLYCANS; ENZYME REPLACEMENT THERAPY; EARLY DIAGNOSIS