

Mukopolisacharydoza u dzieci widziana okiem okulisty

Mirosława Grałek, Anna Niwald, Katarzyna Piasecka

Klinika Oddział Okulistyki Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej, SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM w Łodzi

STRESZCZENIE

Mukopolisacharydoza jest rzadką, genetycznie uwarunkowaną chorobą metaboliczną. Powstaje na skutek nieprawidłowości związanych z brakiem lub niedoborem enzymów lizosomalnych, niezbędnych do rozkładu glikozaminoglikanów. Glikozoaminoglikany uczestniczą w procesach metabolicznych organizmów żywych. Zaburzona gospodarka lizosomalna powoduje ich gromadzenie się w tkankach i narządach z objawami choroby. Wśród nich są charakterystyczne zmiany ogólne i w narządzie wzroku. Nie ma leczenia

przyczynowego – genetycznego – mukopolisacharydozy. Postępowanie jest objawowe, uwzględnia stosowanie enzymatycznej terapii zastępczej i przeszczepienie szpiku kostnego. Leczenie okulistyczne obejmuje wyrównanie wady refrakcji i inne metody postępowania zachowawczego i chirurgicznego, usprawniające narząd wzroku.

SŁOWA KLUCZOWE: diagnostyka laboratoryjna, enzymatyczna terapia zastępcza, etiologia choroby, objawy ogólne i oczne, przeszczepienie szpiku, postępowanie okulistyczne.

Mukopolisacharydoza (MPS) jest chorobą metaboliczną uwarunkowaną genetycznie i należy do rzadko występujących chorób dziedzicznych. Choroby rzadkie, zwane też sierocymi, skupiają choroby o różnej etiologii i występują według danych europejskich nie częściej niż u 5 na 10 000 osób, czyli dotyczą jednej osoby na 2000 populacji. To kryterium obejmuje także choroby rzadkie rozpoznawane w Polsce.

Podłożem etiologicznym wywołującym MPS są nieprawidłowości związane z brakiem lub niedoborem enzymów lizosomalnych, niezbędnych do rozkładu glikozaminoglikanów (GAG). Glikozaminoglikany tworzą grupę związków chemicznych – polisacharydów, zbudowanych z powtarzających się jednostek dwucukrów, z których jedna reszta jest zawsze aminocukrem, a drugą stanowi kwas uronowy lub galaktoza oraz heksozaminy [1]. Te związki chemiczne są w procesach metabolicznych ciągle rozkładane i od nowa syntetyzowane. Jest to możliwe dzięki lizosomom, organeliom cytoplazmatycznym występującym w komórkach eukariotycznych, w morfologicznej postaci niewielkich pęcherzyków o średnicy około 0,5 µm (rzadko 0,1–1 µm), otoczonych pojedynczą lub podwójną błoną lipidowo-białkową o grubości około 7 nm. Lizosomy zawierają kwaśne hydrolazy rozkładające białka, kwasy nukleinowe, węglowodany i tłuszcze. Są w prawidłowych warunkach niezbędne do transportu lipidów, przenoszonych w postaci lipoprotein, w środowisku wodnym organizmu z krwią i płynem tkankowym. Enzymy lizosomalne

odpowiadają za trawienie wewnątrzkomórkowe, mają istotne znaczenie dla degradacji GAG oraz za tworzenie macierzy zewnątrzkomórkowej. Prawidłowa, stopniowa degradacja glikozoaminoglikanów w lizosomach, reguluje właściwe funkcjonowanie komórek, tkanek i macierzy zewnątrzkomórkowej. Przyczynia się do destrukcji materiału pobranego przez komórkę z zewnątrz, jak również do rozkładu własnych struktur organizmu, zbędnych lub uszkodzonych. W większości glikozoaminoglikany wykazują zdolność do wiązania się z białkami i tworzenia skomplikowanych struktur o nazwie proteoglikanów [2]. Glikozaminoglikany i proteoglikany tworzą elementy strukturalne organizmów żywych, mogą też pełnić funkcję związków biologicznie aktywnych, odpowiedzialnych za różne reakcje biochemiczne. Niemal wszystkie GAG zawierają grupę siarczanową, różnicującą poszczególne typy mukopolisacharydozy, należą do nich siarczany chondroityny (CS), siarczany dermatanu (DS), siarczany heparanu (HS) i siarczany keratanu (KS) oraz hialuronian [3]. Kwas hialuronowy stanowi wyjątek wśród GAG, ponieważ nie jest siarczanowym polisacharydem. Glikozoaminoglikany obecne w tkankach żywych organizmów, po zakończonym cyklu przemian są wydzielane do krwiobiegu, a następnie wydalane z moczem.

Defekty enzymów lizosomalnych powodują rozległą wewnątrz- i zewnątrzkomórkową akumulację tych związków. Zaburzona ekspresja enzymów lizosomalnych upośledza przemiany metaboliczne, powodując powstanie nadmiaru

AUTOR DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Mirosława Grałek, Oddział Okulistyki Dziecięcej, Uniwersyteckie Centrum Pediatrii im. M. Konopnickiej, SP ZOZ Centralny Szpital Kliniczny UM, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, e-mail: mirosława.gralek@wp.pl.

niezdegradowanych glikozoaminoglikanów w lizosomach komórek różnych tkanek i narządów. Spichrzanie tych związków uszkadza lizosomy, co wpływa negatywnie na strukturę tkanek i narządów, zaburza ich fizjologiczne czynności, skutkując rozwojem mukopolisacharydozy [1]. Częstość występowania MPS szacuje się na 1,9–4,5/100 000 żywych urodzeń [4]. W Polsce według badań Jureckiej i wsp. skala występowania MPS wynosi 1,81 na 100 000 żywych urodzeń [5]. Najczęściej rozpoznaje się MPS III (choroba Sanfilippo) i w drugiej kolejności MPS II (choroba Huntera). Zidentyfikowano też przypadki MPS I, IV i VI [3]. Wszystkie typy MPS są dziedziczone w sposób autosomalnie recesywny, z wyjątkiem MPS II (zespół Huntera), który jest przekazywany w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X (nosicielkami choroby są kobiety, chorują mężczyźni).

Mukopolisacharydoza charakteryzuje się postępującymi zaburzeniami szkieletowymi, trzewnymi i neuronalnymi. Niezmetabolizowane połączenia glikozoaminoglikanów z siarczanem dermatanu są w głównej mierze odpowiedzialne za przemiany związane z tkanką łączną, a siarczan keratyny za procesy biochemiczne dotyczące tkanki kostnej i stawowej. Nadmierne gromadzenie się tych związków powoduje dysfunkcje somatyczne, zmiany w budowie kości, upośledza kostnienie, wpływa na budowę i czynność stawów, prowadzi do ich usztywnienia lub niekiedy zwiótkzenia. Dzieci z MPS cechują się charakterystycznym wyglądem, niskorosłością i małą masą ciała, wodogłowie (typ I, VI, VII MPS), krótką szyją, pogrubionymi rysami twarzy o cechach gargoilizmu, niską linią owłosienia na czole, suchymi włosami, dłonie mają szponiasty kształt. U niemowląt widoczna jest przepuklina pępkowa, związana z patologiczną wiotkością skóry i tkanki łącznej tych okolic, u starszych pojawia się przepuklina pachwinowa. W przebiegu MPS obserwuje się też występowanie polipów błon śluzowych. Dzieci są narażone na częste infekcje. U chorujących na MPS występuje powiększenie śledziony, wątroby, zmiany w sercu i w układzie krążenia, oddechowym, nerwowym, w proces chorobowy są włączone narządy zmysłów, w tym słuchu (zapalenie ucha środkowego, niedosłuch) i narządu wzroku. Obserwuje się osłabienie układu odpornościowego. Rozwój intelektualny jest nieprawidłowy, występuje różnego stopnia upośledzenie umysłowe, choć w lżejszych postaciach choroby poziom intelektualny dziecka jest niezaburzony.

Różny obraz i rozwój kliniczny zależą od typu MPS i ciężkości przebiegu choroby. Mukopolisacharydoza może ujawnić się po urodzeniu, na ogół pojawia się w pierwszych 2–3 latach, rzadziej w kolejnych okresach życia, ma wpływ na długość życia, może kończyć się śmiercią w ciągu pierwszych kilku miesięcy życia. Siedem typów MPS jest klasyfikowanych na podstawie braku lub defektu jednego z jedenastu specyficznych enzymów lizosomalnych i są opisane jako MPS I do MPS IX (z wyłączeniem MPS V i VIII, które nie są już rozważane jako samodzielne jednostki chorobowe) [4, 6, 7]. Według Giugliani i wsp. wyróżnia się 11 odrębnych podklas zaburzeń MPS, z których każda łączy się z określoną hydrolazą lizosomalną: MPS I (zespół Hurler, Hurler-Scheie i Scheie), MPS II

(zespół Huntera), MPS III (zespół Sanfilippo, w tym podtypy MPS IIIA, IIIB, IIIC i IIID), MPS IV (zespół Morquio, w tym podtypy IVA i IVB), MPS VI (zespół Maroteaux-Lamy'ego), MPS VII (zespół Sly'a) i MPS IX [8].

Mukopolisacharydoza I (zespół Hurler, Hurler-Scheie i Scheie) jest spowodowana niedoborem enzymu α -L-iduronidazy. Powoduje spichrzanie w lizosomach siarczanu heparanu i dermatanu. MPS I jest przyczyną znacznego zniekształcenia ciała z wyraźnym gargoilizmem, obejmuje głównie układ nerwowy, upośledza umysłowo. Choroba doprowadza do zgonu około 10. roku życia.

Mukopolisacharydoza II (zespół Huntera) powstaje w następstwie zaburzenia enzymatycznego dotyczącego sulfatazy iduronianu. W wyniku tych nieprawidłowości dochodzi do objęcia zmianami chorobowymi głównie układu nerwowego.

Mukopolisacharydoza III (zespół Sanfilippo) rozwija się w wyniku braku jednego z czterech enzymów lizosomalnych: heparano-N-sulfatazy (podtyp III A), α -N-acetyloglukozaminidazy (podtyp III B), α -glukozaminidyno-acetylotransferazy acetylo-koenzymu A (podtyp III C), N-acetyloglukozamino-6-sulfatazy (typ III D). Nadmiernemu gromadzeniu się w lizosomach ulega siarczan heparanu. MPS III dotyczy wielu układów z różnorodnością objawów klinicznych, znacząco uszkadza ośrodkowy układ nerwowy, upośledza rozwój intelektualny i niekorzystnie wpływa na układ immunologiczny.

Mukopolisacharydoza IV (zespół Morquio) charakteryzuje się zaburzeniami aktywności enzymów sulfatazy siarczanu N-acetylgalaktozaminy upośledzającej metabolizm siarczanu keratanu w podtypie A choroby i β -galaktozydazy wpływającej na nieprawidłowości metabolizmu siarczanu dermatanu w podtypie B. Mukopolisacharydoza podtypu A występuje najczęściej, objawy choroby są wyraźnie zaznaczone i nasilone. W podtypie B choroby zmiany są mniej wyrażone i mają lżejszy przebieg. Objawy kliniczne związane z nieprawidłowym działaniem tych enzymów powodują zaburzenia w układzie kostnym i stawowym, stawy stają się wiotkie, pojawia się zniekształcenie klatki piersiowej, garb lędźwiowy, karłowatość. U pacjentów obserwuje się cechy gargoilizmu, niski wzrost, wady zastawek serca, upośledzenie rozwoju umysłowego oraz zmiany w narządzie wzroku. Zmiany kostno-mięśniowe klatki piersiowej mogą prowadzić do niedrożności dróg oddechowych, a powikłania związane z rdzeniem kręgowym zwiększają śmiertelność między 2. a 3. dekadą życia [9].

Mukopolisacharydoza VII (zespół Sly'a) rozwija się w następstwie niedoboru β -glukuronidazy i powoduje akumulację w tkankach siarczanu chondroityny, siarczanu dermatanu, siarczanu heparanu. Należy do chorób ultraradkich, występuje z częstością 1 : 1 000 000 żywo urodzonych dzieci. Ma szerokie wielonarządowe spektrum objawów klinicznych, zaburzenia w budowie szkieletu, niskorosłość, szorstkie rysy twarzy, wady serca, przepukliny. U noworodków z ciężką postacią choroby mogą wystąpić nieprawidłowości związane z gromadzeniem się płynów ustrojowych w różnych tkankach, tworząc obraz wodniaka płodu. Obecne są także zmiany neurologiczne, w tym związane z narządem zmysłów.

Umiarkowane upośledzenie umysłowe nie postępuje wraz ze wzrostem dziecka [1, 8].

Mukopolisacharydoza IX (zespół Natowicza) ma źródło w niedoborze enzymu hialuronidazy, który jest potrzebny do rozkładu hialuronianu (kwasu hialuronowego). Przypuszczalnie przyczynowe mutacje znaleziono w genie *HYAL1*, kodującym jedną z trzech hialuronidaz. Mukopolisacharydoza IX jest niezwykle rzadką postacią MPS, od pierwszego rozpoznania choroby w 1966 roku opisano nieliczne jej przypadki. Objawy mogą obejmować: niski wzrost, rozrost masy tkanek miękkich, torbiele, rozszczep podniebienia, nawrotowe infekcje ucha środkowego [1]. W piśmiennictwie nie ma opisów zmian okulistycznych.

Zmiany w narządzie wzroku stwierdzano, poza MPS IX, we wszystkich typach choroby, choć w różnym stopniu zaawansowania. Zaburzenia oczne wynikają ze spichrzenia niezmetabolizowanych złogów glikozoaminoglikanów w różnych odcinkach układu wzrokowego, od aparatu ochronnego do siatkówki i nerwu wzrokowego włącznie i uszkadzają je. Nieprawidłowości powstają na ogół bardzo wcześnie, a tym samym ułatwiają rozpoznanie choroby [7, 9–20]. Ponad 80% informacji ze świata zewnętrznego jest odbierane przez narząd wzroku i kształtuje wiele form rozwoju dziecka. Destrukcja narządu wzroku wywołana zaburzeniami lizosomalnymi wpływa niekorzystnie na stan psychofizyczny dziecka, jego emocje, poznawania otoczenia, kontakty społeczne [8]. Rodzice/opiekunowie dzieci z MPS, pozostający w bezpośrednim, codziennym kontakcie z własnym dzieckiem, mogą nieco wcześniej niż lekarze spostrzegać osłabienie widzenia, zmiany w osadzeniu gałek ocznych i „ciężkie” opadające powieki. Ta wiedza ma prawdopodobnie swoje podłoże w znajomości historii dotyczącej występowania choroby w rodzinie [13].

Ze względu na często utrudniony kontakt z dzieckiem chorym na MPS i brak współpracy, badanie okulistyczne nie jest łatwym zadaniem. Wymaga ono od lekarza dużo empatii, uwagi i cierpliwości. Zauważalne dla otoczenia upośledzenie widzenia, spowodowane jest u większości dzieci wadami refrakcji. Nieprawidłowości refrakcji powstają w następstwie skrócenia osi przednio-tylnej gałki spowodowanej odkładaniem się glikozoaminoglikanów w powłokach gałki ocznej lub na skutek zaburzeń związanych ze zwiększoną sztywnością rogówki i twardówki, powstałą z tych samych przyczyn, spłaszczeniem rogówki i zmianą promienia jej krzywizny [10, 13–14, 20]. Według Lin i wsp. obniżona ostrość wzroku występowała u większości badanych 50 pacjentów – 100 oczu [4]. U 34% spośród grupy 44 osób, u których można było zbadać ostrość wzroku, w oku lepiej widzącym była on mniejsza niż 0,5. Dotyczyło to 71% chorych z MPS VI, 38% z MPS IV, 29% z MPS I, 14% z MPS II. Wśród wad refrakcji u osób z MPS przeważała nadwzroczność, obecna u 69% badanych, 11% pacjentów miało krótkowzroczność. Progowa wartość refrakcji dla rozpoznanej nadwzroczności lub krótkowzroczności wynosiła lub była większa od 0,5 dioptrii. Niezborność dotyczyła 69% badanych, rozpoznawano ją, gdy różnica refrakcji w ocenianych prostopadłych południcach

równała się lub przekraczała 1,5 dioptrii. Niedowidzenie odnotowano u 22% badanych, w tym było 71% przypadków z MPS VI, 28% z MPS I, 15% z MPS IV, 6% z MPS II. Praca Villas-Bôas i wsp. dotycząca 29 chorych z MPS wskazuje podobne niedobory ostrości wzroku [13]. Wadę refrakcji rozpoznano u 26 chorych, w tym 79,3% miało nadwzroczność, u 51,7% stwierdzono niezborność, krótkowzroczność dotyczyła 10,3% badanych. Te dane wskazują, że wady refrakcji stanowią istotną przyczynę zaburzeń ostrości wzroku, występują szczególnie w MPS I i IV. Lin i wsp. oraz Villas-Bôas i wsp. zauważają, że nadwzroczność, w tym ukryta, u dzieci z MPS nie maleje ze wzrostem gałki ocznej wraz z wiekiem dziecka, jak to się dzieje u dzieci ogólnie zdrowych, lecz utrzymuje się na zawyżonym poziomie [4, 13]. U dzieci z MPS w wieku 3,5 lat refrakcja wynosiła średnio +6,07 D, a od 6. roku życia wykazywała również wyższą średnią od oczekiwanej. Najlepiej skorygowaną ostrość wzroku uzyskano u 60% chorych dzieci, a średnia jej wartość wynosiła 0,45 logMAR. W przypadkach MPS obserwowano spływanie oczodołów spowodowane nadmiarem glikozoaminoglikanów w tkance łącznej oczodołu i wysunięcie do przodu gałek ocznych. Villas-Bôas i wsp. proponują określać te zmiany nazwą egzorbitizm, ponieważ jak podają, „element wypukłości gałki ocznej jest zasadniczo spowodowany płytką konformacją oczodołów, a nie wzrostem objętości w przestrzeni wewnątrzstożkowej” [13]. Przodowanie rogówek, w wysuniętych do przodu gałkach ocznych, utrudnia ich nawilżanie, sprzyja objawom suchego oka, może powodować ubytki nabłonka lub owrozdzenie rogówki. Nieprawidłowe ustawienie gałek ocznych, odchylenie od osi na wprost, jest wynikiem akumulacji niezmetabolizowanych glikozoaminoglikanów w obrębie mięśni okoruchowych. Spośród 29 pacjentów z MPS zezowanie stwierdzono u 17,2%. Wśród dzieci zezujących u 60% spośród nich był zez rozbieżny, u 40% zez zbieżny [13]. Gromadzenie się glikozoaminoglikanów pozagałkowo może powodować ograniczenie motoryki gałki ocznej, powodować powstanie zezu i implikować niedowidzenie [6]. Ezotropia jest czasami obecna w wyniku podwyższonego ciśnienia śródczaszkowego, w wodogłowie w przebiegu MPS [20]. Ten sam czynnik etiologiczny powoduje opadanie rzekome powiek, wywołane mechanicznym zwiększeniem ich masy w następstwie obciążenia tkanki łącznej powiek, nierozłożonymi produktami przemiany metabolicznej. Jest zazwyczaj obustronne, o różnym stopniu ciężkości i może, zwiężając szparę powiekową, wpływać niekorzystnie na rozwój widzenia u dziecka z MPS. Zmętnienie rogówki należy do wczesnych i nieodłącznych objawów MPS I, MPS IVA, MPS VI, MPS VII. Może występować od najmłodszych lat w MPS I i VI [10, 12, 19]. Nie ma tych zmian w typie A i B MPS III. Na skutek odkładania się glikoaminoglikanów (głównie siarczanu dermatanu i keratyny) w różnych warstwach rogówki, istocie właściwej, w keratocytach, nabłonku, uszkodzeniu włókien kolagenowych, pojawieniu się wodniczek w keratocytach, rogówka ulega pogrubieniu, traci przezroczystość i właściwości optyczne [16]. Budowa strukturalna rogówki u dzieci z MPS cechuje się zmienionymi odległościami pomiędzy włókienkami ko-

lagenowymi i nieprawidłowym ich upakowaniem, a także większą średnicą tych włókien w porównaniu z grupą odniesienia dzieci zdrowych [6]. Zmętnienie ma różną intensywność i rozległość, a usytuowane w okolicy rąbkowej rogówki, w obszarze kąta komory przedniej, może utrudniać odpływ płynu komorowego z gałki ocznej, wpływać na zwężki ciśnienia wewnątrzgałkowego i sprzyjać rozwojowi jaskry. Rzadko spotykaną nieprawidłowością tęczęwki są jej ubytki (*coloboma*) obserwowane w MPS VII [20]. Utrata przezroczystości soczewki występuje sporadycznie. Zmętnienie soczewki ma charakter rozproszony dotyczy kory, obwodu soczewki. Rozpoznawano ją przede wszystkim w MPS IV i MPS III [9, 14]. Jaskra powstaje w następstwie nieprawidłowości strukturalnych i czynnościowych w utkaniu beleczkowym, rogówce, twardówce i ciele rzęskowym, spowodowanych nieprawidłową akumulacją GAG w lizosomach komórkowych [18]. Jaskra otwartego kąta może być spowodowana złogami GAG w utkaniu beleczkowym i wywoływać niedrożność odpływu płynu komorowego ocznej, podczas gdy jaskra z zamkniętym kątem może wynikać z podobnych zmian w morfologii przedniego odcinka. Tworzenie się torbieli wewnątrzkomórkowych w różnych częściach ciała rzęskowego i tęczęwki przyczynia się do jaskry z zamkniętym kątem przesączania. Jaskra jest obecna w typie MPS I, IV i VI, w tym w MPS I sięga 10% badanych, nie obserwowano jej u pacjentów z MPS VII i IX, rzadko u dzieci z MPS III. Akumulacja GAG w nerwie wzrokowym i siatkówce prowadzi do obrzęku tarczy nerwu wzrokowego i wtórnego zaniku nerwu. Te zmiany mogą być też następstwem wysokiego ciśnienia śródczaszkowego, rozwijając się w następstwie ucisku nerwu przez pogrubioną niezmetabolizowanymi GAG twardówkę i oponę twardą lub powstać z powodu wewnątrzkomórkowego odkładania się GAG w komórkach zwojowych nerwu wzrokowego [10]. Kumulacja GAG w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki oraz w macierzy fotoreceptorów prowadzi do postępującej utraty fotoreceptorów [20]. Może rozwinąć się barwnikowe zwyrodnienie siatkówki, mogą tworzyć się pojedyncze skupiska barwnikowe z niezmetabolizowanych glikoaminoglikanów lub rzadko powstawać fałdy siatkówki, na ogół na jej obwodzie. Klinicznie zwyrodnienie siatkówki objawia się nadwrażliwością na światło lub ślepotą nocną. Bezobjawowy początek zmian siatkówkowych wynika ze zmniejszenia lub utraty przezroczystości rogówki spowodowanej złogami GAG i w związku z tym, trudnościami w ocenie tylnego odcinka gałki ocznej [20]. Uszkodzenie nerwu wzrokowego i retinopatia wpływają niekorzystnie na rozwój procesu widzenia u dzieci z MPS.

Badanie diagnostyczne w pierwszej kolejności, uwzględnia poza danymi z wywiadu, stan kliniczny dziecka, w tym objawy dotyczące narządu wzroku. Rozpoznanie MPS utrudnia podobieństwo objawów do innych chorób wieku dziecięcego. Według Wiśniewskiej i wsp. [3] MPS wymaga różnicowania z chorobami, takimi jak: idiopatyczne młodzieńcze zapalenie stawów, choroba Perthesa, dystrofia mięśniowa, krzywica, zaburzenia ze spektrum autyzmu, nadpobudliwość ruchowa, niepełnosprawność intelektualna. Badania z zakresu

diagnostyki laboratoryjnej mają znaczenie pierwszoplanowe w rozpoznaniu MPS. Wykonywana w pierwszej kolejności analiza moczu, w przypadku MPS wskazuje podwyższoną wartość GAG. Następnym ważnym badaniem jest pomiar aktywności enzymów w krwi i w skórze. Poziom enzymów jest znacznie niższy u chorego dziecka, wynik badania wskazuje, który enzym jest odpowiedzialny za tę chorobę lizosomalną. Złotym standardem w diagnostyce MPS są pomiary aktywności enzymatycznej w leukocytach i w hodowli fibroblastów. W razie wskazań przeprowadza się badanie genetyczne, które ma zastosowanie przy sprawdzaniu nosicielstwa, a także badania prenatalne. Badania prenatalne wykonuje się w 14.–16. tygodniu życia płodowego.

W diagnostyce okulistycznej ocenia się ostrość wzroku, stan refrakcji, osadzenie gałek ocznych w oczodole, ich ruchomość, występowanie zez, przedni i tylny odcinek gałki ocznej, ciśnienie wewnątrzgałkowe, a jeżeli to możliwe, to również pole widzenia. Większość badań diagnostycznych jest zazwyczaj wykonywana w znieczuleniu ogólnym, pod nadzorem lekarza anestezjologa, ze względu na złą kondycję psychofizyczną dziecka i brak współpracy. Wykorzystywane są także badania dodatkowe, w tym z zakresu diagnostyki obrazowej, badania elektrofizjologiczne, pachymetryczne i elektretinograficzne. Zastosowanie znajduje ultrasonografia A-scan i biomikroskopia ultradźwiękowa (UBM), a także optyczna koherentna tomografia (OCT). Badanie OCT umożliwia ocenę grubości warstw rogówki, analizę grubości centralnej siatkówki oraz warstw fotoreceptorów i nerwu wzrokowego. Wyniki pomiaru ciśnienia wewnątrzgałkowego i diagnostyka jaskry u dzieci z MPS są trudne i niejednoznaczne, wymagają niekiedy powtórzenia pomiarów. U dzieci z MPS, u których stwierdza się zmiany rogówkowe, niezwykle pomocna jest ocena centralnej grubości rogówki, co daje możliwość odpowiedniej korekcji wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego. Ashworth i wsp. ocenili wyniki badań dotyczących jaskry u 14 pacjentów (27 oczu) spośród 294 pacjentów z MPS [18]. Średni wiek dzieci w chwili rozpoznania wynosił 8 lat. Grubość centralnej części określono u 26% badanych, kąt tęczęwkowo-rogówkowy oceniono u 15%, obraz tarczy nerwu wzrokowego u 67% dzieci z jaskrą, pole widzenia u 19%. Trudności diagnostyczne były w znacznej mierze spowodowane zwiększoną grubością zmętniałej rogówki. Badanie pachymetryczne i uwzględnienie wyników tych pomiarów jest niezbędne dla prawidłowego określenia wartości ciśnienia wewnątrzgałkowego i w diagnostyce jaskry w MPS.

Zmiany w narządzie wzroku wywołane odkładaniem się niezmetabolizowanych glikoaminoglikanów wpływają destrukcyjnie nie tylko na ten narząd zmysłów, ale i na ogólny dobrostan dziecka. Badanie okulistyczne stanowi więc ważny element diagnostyki i jest też kluczowe oraz niezbędne dla systematycznej kontroli stanu zdrowia dziecka z MPS i specjalistycznego nadzoru medycznego nad tymi dziećmi.

Nie ma leczenia przyczynowego, genetycznego MPS. Stosowane metody postępowania terapeutycznego mają na celu złagodzenie objawów choroby, poprawę jakości życia dzieci z MPS i przedłużenie czasu jego trwania. Zasadniczo

jest to leczenie objawowe. W niektórych typach MPS wykorzystuje się przeszczepienie szpiku kostnego (*bone marrow transplantation* – BMT), które jest operacją wysokiego ryzyka, bezskuteczną w MPS III i IV. Stosowana jest także tzw. enzymatyczna terapia zastępcza (*enzyme replacement therapy* – ERT), polegająca na bezpośrednim dożylnym podawaniu oczyszczonego enzymu, rozkładającego gromadzące się w organizmie mukopolisacharydy. Podawanie enzymów jest konieczne przez całe życie pacjenta z MPS, dawka podawanej substancji enzymatycznej zależy od masy ciała dziecka. Według Prusek i wsp. używanymi w praktyce lekarskiej substancjami w enzymatycznej terapii zastępczej są: laronidaza w leczeniu u MPS I, która zastępuje enzym α -L-iduronidazę, galsulfaza stosowana w MPS VI, wyrównująca brak arylosulfatazy B, oraz klursulfaza, która uzupełnia braki enzymu w MPS II i zajmuje miejsce enzymu sulfatazy L-iduronianu [21]. Warto nadmienić, że leczenie to jest bardzo kosztowne.

Ze względu na genetyczne podłoże choroby, działania okulistyczne również nie zawsze są w pełni satysfakcjonujące dla chorych dzieci i ich rodziców (o lekarzu nie wspominając). Niemniej okulista jest nierzadko pierwszym lekarzem, który może podejrzewać chorobę metaboliczną i pomóc w postawieniu prawidłowej diagnozy MPS. Pomoc okuli-

styczna polega na stosowaniu metod zachowawczych i operacyjnych, zależnie od istniejących zmian w narządzie wzroku. Zaleca się noszenie szkieł korekcyjnych wyrównujących wady refrakcji i fotochromatycznych, łagodzących objawy światłowstrętu. U pacjentów ze zmętnieniem rogówki można wykonać przeszczepienie rogówki, przed kwalifikacją do operacji konieczne jest uwzględnienie indywidualnych przeciwwskazań związanych z typem MPS i możliwością zmętnienia przeszczepu w przyszłości [22, 23]. Leczenie jaskry obejmuje postępowanie zachowawcze i leczenie chirurgiczne. Dokumentacja fotograficzna jest pomocna nie tylko do określenia bieżącego stanu narządu wzroku, lecz także przydatna do oceny dynamiki zmian ocznych w okresie obserwacji.

Podsumowując – zarówno diagnostyka, specjalistyczna opieka nad dzieckiem z MPS ze szczególnym znaczeniem roli okulisty, metody leczenia powinny uwzględniać przewlekły charakter choroby i obecny brak możliwości zasadniczego leczenia przyczynowego, czyli terapii genowej.

OŚWIADCZENIA

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Praca nie uzyskała finansowania zewnętrznego.

Zgoda Komisji Bioetycznej nie była wymagana.

Piśmiennictwo

- Khan SA, Peracha H, Ballhausen D i wsp. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab* 2017; 121: 227-240.
- Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol* 2015; 42: 11-55.
- Wiśniewska K, Wolski J, Gaffke L i wsp. Misdiagnosis in mucopolysaccharidoses. *J Appl Genet* 2022; 63: 475-495.
- Lin HY, Lin SP, Chuang CK i wsp. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet Am* 2009; 149A: 960-964.
- Jurecka A, Ługowska A, Golda A i wsp. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *J Appl Genet* 2015; 56: 205-210.
- Nagpal R, Goyal RB, Priyadarshini K i wsp. Mucopolysaccharidosis: A broad review. *Indian J Ophthalmol* 2022; 70: 2249-2261.
- Lin HY, Chan WC, Chen LJ i wsp. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7: e00617.
- Giugliani R, Harmatz P, Lin SP, Scarpa M. Assessing the impact of the five senses on quality of life in mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 19: 15: 97.
- Tomatsu S, Pitz S, Hampel U. Ophthalmological findings in mucopolysaccharidoses. *J Clin Med* 2019; 8: 1467.
- Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol* 2006; 51: 1-17.
- Ashworth JL, Kruse FE, Bachmann B i wsp. Ocular manifestations in the mucopolysaccharidoses – a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38: 12-22.
- Ferrai S, Ponzin D, Ashworth JL i wsp. Diagnosis and management of ophthalmological features in patients with mucopolysaccharidosis. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 613-619.
- Villas-Bôas FS, Filho DJF, Acosta AX. Ocular findings in patients with mucopolysaccharidosis. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 430-434.
- Modrzejewska M, Kotl A, Wiśniewska A, Gizewska M. Mukopolisacharydoza a narząd wzroku. *Klin Oczna* 2013; 115: 152-157.
- Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. *Clin Ophthalmol* 2015; 7: 1633-1644.
- Javed A, Aslam T, Jones SA, Ashworth J. Objective Quantification of Changes in Corneal Clouding Over Time in Patients With Mucopolysaccharidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 954-958.
- Kong W, Zhang J, Lu C, Ding Y, Meng Y. Glaucoma in mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 312.
- Summers CG, Ashworth JL. Ocular manifestations as key features for diagnosing mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50 Suppl 5: v34-40.
- Ashworth J, Flaherty M, Pitz S, Ramlee A. Assessment and diagnosis of suspected glaucoma in patients with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: e111-117.
- Del Longo A, Piozzi E, Schweizer F. Ocular features in mucopolysaccharidosis: diagnosis and treatment. *Ital J Pediatr* 2018; 44 (Suppl 2): 125.
- Prusek K, Kucharz E. Enzymatyczna terapia zastępcza w leczeniu mukopolisacharydoz. *Reumatologia* 2011; 49: 122-125.
- Ohden KL, Pitz S, Ashworth J i wsp. Outcomes of keratoplasty in the mucopolysaccharidoses: an international perspective. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 909-912.
- Hallal R Jr, Armstrong GW, Pineda R. Long-Term Outcomes of Big Bubble Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in Mucopolysaccharidoses: A Retrospective Case Series and Review of the Literature. *Cornea* 2022; 41: 809-814.