

# Mukopolysacharidózy

**Mukopolysacharidózy** jsou poruchy metabolismu mukopolysacharidů. Jde o dědičné poruchy aktivity lyzozomálních enzymů (částečné odbourávání buněčných metabolitů, které se hromadí intracelulárně + působí toxicky na orgánové systémy: CNS, oko, skelet, viscerální orgány) ze skupiny glykosidáz, sulfatáz a jedné transferázy, které ve zdravém organismu postupně degradují glykosaminoglykany (GAG, mukopolysacharidy). GAG jsou kovalentně vázány na protein (proteoglykany) a v tomto komplexu tvoří integrální součást buněčných membrán, extracelulární matrix a některých intracelulárních struktur. Pro proteoglykany jsou charakteristické tyto GAG: **chondroitinsulfát (CS)**, **dermatansulfát (DS)**, **heparansulfát (HS)** a **keratansulfát (KS)**.

Ve skupině MPS rozeznáváme 10 enzymových defektů. Dědičnost je **autozomálně recesivní** kromě MPS II, kde je dědičnost **gonozomálně recesivní**. Historická klasifikace vychází z fenotypu. Nejčastější jsou typy III (zahrnuje 4 enzymové deficiency), II a I.

## Klinické příznaky

Pro každý typ **MPS** existuje spektrum klinických příznaků od *těžkých* po *lehké*. **Klinické symptomy** se rozvíjí po různě dlouhém asymptomatickém období. Postupně se objevuje kraniofaciální dysmorfie (hrubé rysy obličeje, gargoylismus), zpomalení, zástava a regres psychomotorického vývoje, hepatosplenomegalie, kardiomyopatie často s postižením chlopní, kostní a kloubní změny s poruchou růstu, zákal rohovek (s výjimkou typu II a III), porucha sluchu. Časté jsou pupeční a tříselné kýly a opakované respirační infekty. Klinické příznaky u MPS III se liší závažným postižením CNS, zatímco ostatní somatické příznaky jsou jen málo vyjádřeny. Typické je agresivní chování a hyperaktivita.

Při **morfologickém vyšetření** je projevem lyzozomálního strádání vakuolizace cytoplazmy buněk v běžně dostupných biotických vzorcích (fibroblasty, potní žlázy, lymfocyty).

## Laboratorní diagnostika

**Laboratorní diagnostika MPS** je založena na průkazu zvýšeného vylučování GAG v moči. Kvalitativní analýsou (elektroforéza GAG izolovaných z moči) se zjistí spektrum GAG, na základě kterého je možné částečně nasměrovat následnou enzymologickou diagnostiku. Definitivní diagnóza MPS je založena na průkazu deficitu enzymu v leukocytech periferní krve, event. kultivovaných kožních fibroblastech.

Pro některé typy MPS (II, I) se postupně zavádí molekulárně-genetická diagnostika, která je velmi důležitá zejména pro zjištění přenašeček v rodině s diagnostikovanou MPS II, neboť jejich identifikace enzymatickou analýsou je problematická. Tato informace je však nezbytná pro správné vedení genetického poradenství a prenatální diagnostiku v rodině s výskytem MPS.

## Mukopolysacharidóza I. typu (syndrom Hurlerové)

- **AR** onemocnění
- *synonyma*: dysostosis multiplex
- **Defekt**: deficit  **$\alpha$ -L-iduronidázy** (defekt v genu kódujícím enzymový protein), dochází k hromadění **dermatansulfátu**
- **Klinické projevy**: zvětšení lebky, silné vlasy, výraz chrlice (nízké čelo, široký nos, zvětšené rty), slepota, hluchota, mentální retardace, krátký krk, deformity hrudníku, hepatosplenomegalie, gibbus
  - spektrum závažnosti klinického projevu je velmi široké, od *těžké (m. Hurler)* až po *mírnou formu (m. Scheie)* se zachováním intelektu
    - Klinické symptomy **Hurlerovy nemoci** se rozvíjejí po různě dlouhém asymptomatickém období, většinou začínají mezi 6.–24. měsícem věku. Postupně se objevuje **kraniofaciální dysmorfie** (hrubé rysy obličeje, gargoylismus), zpomalení, zástava a regrese psychomotorického vývoje, hepatosplenomegalie, kardiomyopatie často s postižením chlopní, kostní a kloubní změny s poruchou růstu, zákal rohovek, porucha sluchu. Časté jsou pupeční a tříselné kýly a opakované respirační infekty.
      - onemocnění je infaustní, pacienti umírají většinou před 10. rokem života na kardiorespirační selhání
    - **Scheiova nemoc** je klinicky mírnější formou MPS I. Onemocnění začíná kolem 5 let a růst a inteligence jsou normální. Nápadná je tuhost kloubů, zákal rohovky, postižení srdečních chlopní a komprese nervů.
    - Klinický fenotyp **Hurler -Scheie** začíná kolem 3. roku, růst je opožděn, ale inteligence normální. Typický je zákal rohovky a hluchota.
- **Léčba**: je u některých případů možná před výrazným rozvinutím klinických příznaků **transplantací kostní dřeně** (v případě nalezení vhodného dárce) a u lehčích forem se testuje i dodání chybějícího enzymu; neléčené onemocnění končí smrtí dítěte do 10 let (nejčastěji na srdeční selhání)
- **Diagnóza**: MPS I je potvrzena stanovením deficitu aktivity  $\alpha$ -L-iduronidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo v kultivovaných kožních fibroblastech. Doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA. Dochází k akumulaci glykosaminoglykanů v lyzozomech a v moči je zvýšené vylučování DS ve dvou frakcích a proměnlivé množství HS. Celkové množství GAG vylučovaných močí se

sníží se s věkem pacienta.

- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a dvojrozměrná elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody

## Mukopolysacharidóza II. typu (Hunterův syndrom)

- **GR** onemocnění – druhý nejčastější typ MPS
- **Defekt:** deficit **L-iduronosulfát-sulfatasy**, hromadění **heparansulfátu**
- **Klinické projevy:** projevy jsou podobné jako u **MPS I** – u pacientů však není zákal rohovky a degenerace retiny je mírnější
  - spektrum závažnosti klinického projevu je velmi široké, od těžké až po mírnou formu se zachováním intelektu
  - *mírná forma*
    - první projevy začínají v mladším školním věku (postižení se mohou dožít i 50 let)
    - mezi hlavní projevy patří: zpomalený růst, flekční držení prstů rukou (vadí při psaní), retinitis pigmentosa, nedoslýchavost, mají normální intelekt
  - *těžší forma*
    - první projevy začínají kolem 1.–3. roku, rychlejší progresse onemocnění (postižení umírají do 15. roku života – často na srdeční selhání)
    - mezi hlavní projevy patří: makrocefalie, prominující čelo, široký nos, malformované zuby, makroglosie, krátký krk, hepatosplenomegalie, poruchy sluchu, demence, kardiomegalie, zúžení koronárních cév, hypertrofické dásně
- **Léčba:** zatím není dostupná
- **Diagnóza:** Dochází k akumulaci glykosaminoglykanů v lysozomech a v moči je zvýšené vylučování DS ve dvou frakcích a proměnlivé množství HS. Diagnóza MPS II je potvrzena stanovením deficitu aktivity iduronát-2-sulfatázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech. Doplňujícím vyšetřením u případů s potvrzenou diagnózou je analýza DNA, pro potvrzení heterozygotního stavu je však nezbytná. Celkové množství GAG vylučovaných močí se snižuje s věkem pacienta.
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou choriových klků, plodové vody a amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a dvojrozměrná elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody

## Mukopolysacharidóza III. typu (Sanfilipův syndrom)

- **AR** onemocnění – je to nejčastější typ MPS
- **Defekt:** deficit aktivity heparan sulfamidázy, hromadění heparansulfátu
- **Klinické projevy:** mentální retardace, hyperaktivita, agresivita, neklid, poruchy spánku, zvýšené ochlupení, není zákal rohovky
- Léčba: terapie není zatím dostupná
- **Diagnóza:** MPS III A je potvrzena stanovením deficitu aktivity heparan sulfamidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a dvojrozměrná elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody.

## Mukopolysacharidóza IV. typu (Morquiův syndrom)

- **AR** onemocnění
- **Defekt:** deficit aktivity **galaktóza-6-sulfatázy**, hromadění **keratansulfátu** a **chondroitinsulfátu**
- **Klinické projevy:** deformity skeletu, (trpaslivity, genua valga) které progredují s věkem (krátký trup a krk, kyfóza, hyperlordóza, skolióza, deformity obratlů, valgózní postavení kolenních kloubů) a opožděný růst, končetiny jsou nápadně dlouhé oproti krátké páteři (nemocný si opírá ruce o stehna); klouby jsou nápadně volné, hyperflexibilita zápěstí zhoršuje funkci ruky; neurologické problémy v dětství nejsou přítomny; později dochází k zákalům rohovky, zvětšení jater, vývoji abnormálních zubů a poruchám sluchu; intelekt je normální
- **Léčba:** není dostupná
- **Diagnóza:** MPS IVA je potvrzena stanovením deficitu aktivity galaktóza-6-sulfatázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody

## Mukopolysacharidóza V. typu (dříve Scheieův syndrom)

- dnes se jedná o podtyp **mukopolysacharidózy I. typu** s mírnými projevy (bez neurologického postižení, intelekt normální, skeletální projevy mírné)<sup>[1]</sup>
- OMIM 607016 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=607016>)

## Mukopolysacharidóza VI. typu (Marotauxův-Lamyho syndrom)

- **AR** dědičnost

- **Defekt:** deficit aktivity **N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy (arylsulfatázy B)**, hromadění **dermatansulfátu**
- **Klinické projevy:** jsou podobné jako u Hurlerovy choroby; brzy se objevují skeletální abnormality, zákal rohovky, tuhost kloubů; u těžkých forem může být kardiomyopatie; inteligence je normální
- **Léčba:** není dostupná
- **Diagnóza:** MPS VI je potvrzena stanovením deficitu aktivity N-acetylgalaktosamin-4-sulfatázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody
- OMIM 253200 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=253200>)

## Mukopolysacharidóza VII. typu (Slyův syndrom)

- **AR**
- **Defekt:** deficit aktivity **β-glukuronidasy**, hromadění **dermatansulfátu**
- **Klinické projevy:** spektrum klinických projevů je podobné jako u **mukopolysacharidózy I**, a to od mírné formy s pozdním nástupem příznaků až po těžkou neonatální formu projevující se jako hydroks fetalis a dysostosis multiplex
- **Léčba:** není dostupná
- **Diagnóza:** dochází k akumulaci glykosaminoglykanů v lysozomech a zvýšené exkreci dermatansulfátu, heparansulfátu a chondroitinsulfátu močí; diagnóza MPS VII je potvrzena stanovením deficitu aktivity β-glukuronidázy v leukocytech izolovaných z periferní krve, nebo kultivovaných kožních fibroblastech
- **Prenatální diagnostika:** v rodinách s enzymaticky prokázanou diagnózou je možná analýzou nativních a kultivovaných choriových klků nebo kultivovaných amniocytů; doplňujícími vyšetřeními jsou analýza ultrastruktury choriových klků a elektroforéza GAG izolovaných z plodové vody
- OMIM 253220 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=253220>)

## Mukopolysacharidóza IX. typu

- **AR** dědičnost
- **Defekt:** deficit aktivity hyaluronidázy (lyzozomální endoglykosidáza štěpící hyaluronan)
- **Klinický projev:** syndrom byl popsán u 14leté dívky malého vzrůstu, s mírně dysmorfickými rysy, plochým kořenem nosu, rozštěpem uvuly a mnohočetnými periartikulárními masami měkké tkáně kolem kotníků, prstů a pately, měkká tkáň byla oteklá a bolestivá
- **Diagnóza:** dochází k akumulaci glykosaminoglykanů v lysozomech a zvýšené exkreci močí

## Odkazy

### Související články

- Lysozomy
- Lyzozomální onemocnění
- Dědičné poruchy metabolismu cukrů
- Achondroplázie ■ Tanatoforický dwarfismus ■ Diastrofická dysplázie ■ Larsenův syndrom

### Externí odkazy

- Handbook of Genetic Counseling/Mucopolysaccharidosis ([https://en.wikibooks.org/wiki/Handbook\\_of\\_Genetic\\_Counseling/Mucopolysaccharidosis\\_%28MPS%29](https://en.wikibooks.org/wiki/Handbook_of_Genetic_Counseling/Mucopolysaccharidosis_%28MPS%29))
- National MPS Society (<https://mpssociety.org/>)

### Zdroj

- <[http://www.sekk.cz/ELM\\_ukonceni.pdfencyklopedie/A/AJEJG.htm](http://www.sekk.cz/ELM_ukonceni.pdfencyklopedie/A/AJEJG.htm)>

### Reference

1. DUNGL, P., et al. *Ortopedie*. 1. vydání. Praha : Grada Publishing, 2005. ISBN 80-247-0550-8.