

Doplňujúca intratekálna liečba spasticity baklofenom u detí s metabolickým ochorením

MUDr. Michal Petrík¹, doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.², MUDr. Martin Smrek, PhD.¹, doc. MUDr. Ján Trnka, CSc.¹, MUDr. František Horn, PhD.¹

¹Klinika detskej chirurgie LF UK a NÚDCH Bratislava

²Detská klinika LF UK a NÚDCH Bratislava

Intratekálna aplikácia baklofenu pomocou programovateľnej pumpy je overenou metódou liečby detskej spasticity. Kandidátmi na implantáciu baklofenovej pumpy sú pacienti so spastickou formou detskej mozgovej obrny. Autori článku uvádzajú realizáciu baklofenového testu u pacienta s mukopolysacharidózou typu II, s progresívnou tuhosťou pohybového aparátu a kontraktúrami. Po multidisciplinárnom dohovore bol indikovaný baklofenový test s následným naimplantovaním pumpy a začatím kontinuálnej liečby intratekálne podaným baklofenom. U dieťaťa sme pozorovali zvýšenie aktívnej a pasívnej hybnosti, uľahčenie jemných motorických zručností a zlepšený vzor chôdze. Intratekálna liečba baklofenom u detí s mukopolysacharidózou typu II, ako aj pri iných metabolických ochoreniach, je vo svete raritne publikovaná metóda. U správne indikovaných pacientov s týmto ochorením je možné docieľiť zvýšenie rozsahu pohybu, zlepšenie vzoru chôdze a zvýšenie kvality života detí a ich rodín. Enzymová substitučná liečba zostáva primárnou liečbou u detí s mukopolysacharidózou typu II. V našej kazuistike zlepšenie stavu dieťaťa pripisujeme kombinácii dlhodobo správne nastavenej substitučnej enzymovej terapie a liečby intratekálnym baklofenom.

Kľúčové slová: baklofen, pumpa, intratekálna liečba, spasticita, Hunterov syndróm, mukopolysacharidóza, chirurgická liečba

Supplemental intrathecal treatment with baclofen for spasticity in children with metabolic diseases

The intrathecal application of baclofen with programmable pump is well established method in treatment of childhood spasticity. Baclofen pump is widely used in spastic form of cerebral palsy. The authors of the article report on patient with type II mucopolysaccharidosis, with progressive stiffness and contractures. The patient was indicated for a baclofen test followed by implantation of the pump. We noticed not only an increase in active and passive movement and facilitating fine motor skills, but also an improved gait pattern. Intrathecal treatment of baclofen in children with type II mucopolysaccharidosis as well as other metabolic diseases is a rarely published method. In the well-indicated patients with this disease it is possible to increase the range of movement, improve the gait and increase the quality of life of children and their families. Enzyme replacement therapy remains the primary treatment for children with mucopolysaccharidosis II type. In our case, the improvement of the children condition is attributed to the combination of a long-term substitution enzyme therapy and the treatment with intrathecal baclofen.

Key words: baclofen, pump, intrathecal, spasticity, Hunter syndrome, mucopolysaccharidosis, surgical treatment

Pediatr. prax, 2018;19(2):71-72

Úvod

Mukopolysacharidóza typu II (Hunterov syndróm) je zriedkavé, X-viazané ochorenie s multisystémovým prejavom a variabilnou rýchlosťou progresie. Vek nástupu prvých príznakov je rôzny, najčastejšie k diagnostike ochorenia dochádza v skorom detstve. Hunterov syndróm sa vyskytuje v ľahkej a ťažkej forme. Táto zriedkavá lyzozómová choroba je spojená s postihnutím nervového systému, čo vedie k oneskoreniu vývoja, mentálnej retardácii, a tiež pri poruche regulácie horného motorického neurónu k spasticite.

Enzymová substitúcia iduronát-2-sulfatázou spomaľuje progresiu ochorenia, avšak jej účinok na zvýšený tonus ako zložku spasticity svalových skupín je obmedzený. Baklofen je agonista gama-amino-maslovej kyseliny (GABA), ktorý sa viaže na

GABA b-receptor viacerých štruktúr centrálného nervového systému. Hlavným účinkom baklofenu je zvýšenie presynaptickej inhibície. Pri liečbe spasticity sa používa roztok liečiva vo forme na intratekálne podávanie.

V našej práci opisujeme kombináciu oboch terapeutických metód za účelom zlepšenia kvality života dieťaťa s Hunterovým syndrómom a jeho rodiny.

Kazuistika

Uvádzame 12-ročné dieťa mužského pohlavia s ťažkou formou mukopolysacharidózy typu II, ktoré pochádza z tretieho tehotenstva. Prvé tehotenstvo matky bolo ukončené spontánnym potratom. U dieťaťa z druhého tehotenstva bola tiež diagnostikovaná mukopolysacharidóza typu II. U tohto súrodenca nebola liečba EST a dieťa zomrelo vo veku 15 rokov. U nášho pacienta

bol do veku dvoch rokov pozorovaný normálny psychomotorický vývoj. Následne bolo zaznamenané progredujúce zhoršenie reči a chôdze (obrázok 1). Dieťa podstúpilo kardiologické vyšetrenie s nálezom aortálnej a mitrálnej insuficiencie. Magnetickou rezonanciou sa verifikovala periventrikulárna leukoencefalopatia a rozšírené subarachnoidálne priestory. Cervikokraniálny prechod bol voľný. U pacienta sa potvrdil Hunterov syndróm molekulárnou genetickou analýzou a enzymovým testom. Liečba ERT bola indikovaná v treťom roku života dieťaťa. Použitá bola rekombinantná humánna iduronát-2-sulfatáza. Enzymová dávka 12 mg sa postupne zvyšovala na 30 mg týždenne s intravenóznym podávaním jedenkrát týždenne. Napriek liečbe dochádzalo u pacienta k pomalej progresii ochorenia a postupne k obmedzeniu pohybu.

Kvalita života pacienta bola ovplyvnená zhoršujúcou sa spasticitou. Po multidisciplinárnej konzultácii sme u pacienta indikovali baklofenový test. Test bol realizovaný implantáciou dočasného intratekálneho katétra na úrovni L2/L3 v celkovej anestézii. Následne po prebudení bola podaná bolusová testovacia dávka 50 mcg baklofenu. Najväčšie uvoľnenie bolo pozorované 4 hodiny po aplikácii. Pomocou modifikovanej Ashworthovej škály sme zaznamenali zníženie spasticity horných a dolných končatín so zlepšením chôdze. Po 5 hodinách od podania sme pozorovali zlepšenie prežúvania, úchopu a jemných motorických funkcií. Po dohovore multidisciplinárnej skupiny lekárov bol pacient indikovaný na implantáciu programovateľnej pumpy. Po troch mesiacoch od baklofenového testu sme implantovali programovateľnú pumpu modifikovanou subfasciálnou technikou implantácie do brušnej steny. V priebehu operácie bol implantovaný katéter pomocou punkcie intratekálne do intervertebrálneho priestoru L1 – L2 (obrázok 2). Šesť mesiacov po operácii bol pacient nastavený na súčasnú dávku baklofenu 275 mcg/deň. Pri tejto dávke je interval opakovaného plnenia pumpy s rezervoárom 20 ml približne pol roka. Tri roky od implantácie sme zaznamenali výrazne vyšší rozsah aktívneho aj pasívneho pohybu a zníženie svalového napätia. Pokles spasticity bol zaznamenaný MAS škálou o jeden stupeň. U pacienta pretrvávajú svalové kontraktúry, toho času neindikované na ortopedickú liečbu. Pri výrazne zlepšenej jemnej motorike je dieťa schopné demontáže hračiek a lepšieho úchopu predmetov, ktoré pacient pred terapiou baklofenom nerealizoval. Napriek obojstranným kontraktúram dvojhlavých svalov predkolení u pacienta pozorujeme zlepšený vzor chôdze. Rodina dieťaťa opisuje zníženú agresivitu, zlepšenú artikuláciu a lepší spánok dieťaťa.

Diskusia

Hunterov syndróm je spôsobený nedostatkom lyzozomálneho enzýmu iduronát-2-sulfatázy, čo vedie k akumulácii heparansulfátu a dermatansulfátu (2). Nahromadením týchto látok dochádza k poškodeniu buniek a tkanív. Primárnu liečbu Hunterovho syndrómu je substitučná enzýmová terapia (EST). Pri EST sa intravenózne podáva idursulfáza, ktorá na-

Obrázok 1. Rozdiel vo vzore chôdze pacienta č. 1 pred (A) a po (B) implantácii programovateľnej pumpy. Charakteristické ťažkosti s jemnou motorikou a zlepšenie úchopu na liečbe (C). Typický fenotyp u pacienta č. 2 s Hunterovým syndrómom (D).



Obrázok 2. Postup pri implantácii programovateľnej pumpy. Zavedenie lumbálneho katétra (A). Vytvorenie subfasciálnej kapsy pre zariadenie pumpy v oblasti mezo-hypogastria (B). Napojenie lumbálneho katétra na zariadenie pumpy (C). Implantácia programovateľnej pumpy do oblasti brušnej steny (D).



hrádza chýbajúci lyzozomálny enzým, potrebný ku katalýze glykozaminoglykánov (5). Glykozaminoglykány sa hromadia vo viacerých orgánových systémoch. Rozvinuté klinické prejavy zahŕňajú skeletálne deformity, neurologickú symptomatológiu, obštrukčné symptómy dýchacích ciest a kardiomyopatiu. U približne 50 % detí sa vyskytuje oneskorenie psychomotorického vývoja so zvýšeným rizikom epileptických záchvatov (7). Spasticita u detí s Hunterovým syndrómom má sekundárnu etiológiu. Progresívna stuhnutosť muskuloskeletálneho aparátu má za následok kontraktúry s redukciami rozsahu pohybu a chôdzou po špičkách. Spasticita a zvýšené napätie vo svaloch významne ovplyvňujú kvalitu života pacienta. Liečba pomocou EST má na jej zmiernenie len obmedzený účinok. Terapiu intratekálnym baklofenom efektívne znižuje spasticitu a svalové napätie u detí s detskou mozgovou obrnou. Kontinuálne podanie liečiva pomocou programovateľnej pumpy je najúčinnější forma aplikácie baklofenu (6). Koncentrácia baklofenu je pri intratekálnom podaní niekoľkonásobne vyššia ako pri tabletkovej forme (1). Až 80 % prípadov detskej mozgovej obrny indikovaných na implantáciu programovateľnej pumpy sú deti so spasticitou (4). Skúsenosti s intratekálnou liečbou baklofenom u pacientov s dedičnými metabolickými ochoreniami sú v praxi obmedzené (3). Po implantácii programovateľnej infúznej pumpy s kontinuálnou intratekálnou infúziou baklofenu sa spasticita u dieťaťa znížila. Pozorovali sme

zvýšený rozsah pohybu, zlepšenie chôdze a lepšie jemné motorické funkcie. Je potrebné zdôrazniť, že celkové zlepšenie sa prisudzuje tak EST, ako aj liečbe intratekálnym baklofenom. Perzistujúce obmedzenia rozsahu pohybu sú stále prítomné v dôsledku už vyvinutých kontraktúr svalov. Hoci sú údaje publikované o liečbe intratekálnym baklofenom u pacientov s metabolickým ochorením obmedzené, na základe našich skúseností považujeme túto liečbu za metódu voľby pri spastických prejavoch u vybraných pacientov s mukopolysacharidózou.

Literatúra

1. Albright AL, Thompson K, Carlos S, Minnigh MB. Cerebrospinal fluid baclofen concentrations in patients undergoing continuous intrathecal baclofen therapy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:423-425.
2. Bzdúch V, Jariabková K, Včasná R, Fabriciová K, Behúlová D. Mukopolysacharidóza II. typu – Hunterov syndróm. *Pediatrics (Bratisl.)*. 2011;6:284-286.
3. Chu ML, Sala DA, Weiner HL. Intrathecal baclofen in X-linked adrenoleukodystrophy. *Pediatr Neurol.* 2001;24:156-158.
4. Dan B, Motta F, Vles JS, et al. Consensus on the appropriate use of intrathecal baclofen (ITB) therapy in paediatric spasticity. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14:19-28.
5. Hlavatá A, et al. Naše skúsenosti s diagnostikou a liečbou mukopolysacharidóz. In: *Neurol prax.* 2012;13:22-23.
6. McCormick ZL, Chu SK, Binler D, et al. Intrathecal Versus Oral Baclofen: A Matched Cohort Study of Spasticity, Pain, Sleep, Fatigue, and Quality of Life. *PM R.* 2016;8:553-562.
7. Sohn YB, Cho SY, Park SW, et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mukopolysacharidosis II (Hunter syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:42.

MUDr. Michal Petrík

Klinika detskej chirurgie LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
detskaspasticita@gmail.com

