

Hunterov syndróm

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.¹, PhDr. Katarína Jariabková, PhD.², MUDr. Michal Straka, CSc.³, MUDr. Katarína Brennerová¹, MUDr. Michal Petřík⁴, MUDr. František Horn, PhD.⁴

¹Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

²Ústav výskumu sociálnej komunikácie SAV, Bratislava

³Katedra zubného lekárstva LF SZU, Bratislava

⁴Klinika detskej chirurgie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2020;21(3):121-122

Definícia ochorenia

Hunterov syndróm (mukopolysacharidóza II. typu; OMIM 309 900) je na X-chromozóm viazané lyzozómové ochorenie spôsobené deficitom enzýmu iduronát-2-sulfatáza. Ochorenie dostalo meno po kanadskom lekárovi Charlesovi Hunterovi, ktorý v roku 1917 opísal dvoch bratov s makrocefáliou a dysmorfnými znakmi.

Etiológia

Hunterov syndróm je gonozómovo recesívne dedičné ochorenie spôsobené mutáciou IDS génu lokalizovaného na chromozóme Xq28, kódujúceho enzým iduronát-2-sulfatázu, ktorý katalyzuje prvý stupeň degradácie glykozaminoglykánov (GAG) dermatan sulfátu a heparan sulfátu. V súčasnosti je známych viac ako 550 mutácií. Výsledkom mutácie IDS génu je akumulácia GAG v bunkách celého tela.

Epidemiológia

Výskyt Hunterovho syndrómu je približne 1 : 100 000 živo narodených chlapcov vo všetkých etnikách. Dvojnásobne vyšší výskyt sa uvádza len v Izraeli.

Klinické príznaky

Hunterov syndróm má pomerne široké spektrum klinických príznakov od závažných až po veľmi mierne. Nahromadenie GAG v bunkách vedie k postihnutiu mnohých orgánov. Fenotypové zmeny nie sú pri narodení zjavné, ale vyvíjajú sa pomerne skoro. Charakteristickými sa stávajú vo veku 2

– 3 roky. Typický je celkový vzhľad s nízkym rastom, makrocefáliou, hrubšími rysmi tváre a krátkym krkom. Tvár má široký nos so širšími nosnými otvormi, s prominujúcimi nadočnicovými oblúkmi, veľkou spodnou čeľusťou, hrubými perami a vyčnievajúcim jazykom, širokými zubnými oblúkmi a kariéznym chrupom. Dominuje postihnutie kostí a svalov. Kostí sú zhrubnuté s nepravidelnou osifikáciou epifýz. Rebrá, kľúčne kosti a stavce majú nepravidelný tvar. „Dráповitý“ tvar rúk so syndrómom karpálneho tunela výrazne obmedzuje funkciu rúk. Je obmedzený pohyb v kĺboch a obmedzená mobilita. Postihnutý je respiračný systém s progredujúcou obštrukciou dýchacích ciest. Z kardiálnych príznakov sú najčastejšie chlopňové chyby (mitrálna, aortálna, trikuspidálna insuficiencia), ktoré vedú k hypertrofii komôr a srdcovému zlyhaniu. Poruchy vedenia (atrioventrikulárna blokáda) prispievajú k mortalite týchto pacientov. Typická je hepatosplenomegália a veľmi časté sú inguinálne a pupočníkové hernie. Koža býva zhrubnutá s rôznym stupňom hypertrichózy. Z postihnutých zmyslových orgánov sú charakteristické poruchy sluchu, pri očných poruchách sa môže vyskytovať atrofia očného nervu, glaukóm a pigmentová retinopatia. Neurologické postihnutie môže byť rozdielne v závislosti od fenotypu. Pacienti s klinicky závažným fenotypom majú závažnejšiu neurologickú symptomatológiu s kŕčmi a výraznejším oneskorením vývoja. Hydrocefalus môže následkom porúch reabsorpcie likvoru prispievať k celkovému neurolo-

gickému zhoršeniu. Príznakmi kompresie miechy môžu byť poruchy chôdze, svalová slabosť a dysfunkcia močového mechúra. Psychomotorický vývin býva oneskorený, v predškolskom veku je časté agresívno-deštruktívne správanie, negatívizmus a náladovosť. Hyperaktivita a poruchy pozornosti sú časté do 10. – 12. roka. Niektorí pacienti majú mentálne postihnutie s progresívnou neurodegeneráciou. Pri miernejšej forme ochorenia bývajú intelektové výkony adolescentov a dospelých v rozsahu od ľahkého mentálneho postihnutia až po priemer. Riziko neurotických porúch je vyššie ako v bežnej populácii, časté sú problémy v komunikácii a utváraní sociálnych vzťahov.

Diagnostika

Klinické podozrenie na Hunterov syndróm potvrdí zvýšené vylučovanie celkových GAG v moči, hlavne heparan a dermatan sulfátu. Na potvrdenie diagnózy je potrebný dôkaz deficitu enzýmovej aktivity iduronát-2-sulfatázy v sére, v leukocytoch alebo kožných fibroblastoch. Diagnózu definitívne potvrdí molekulovo-genetické vyšetrenie, ktorým sa môžu identifikovať aj asymptomatické prenášačky. Prenatálna diagnostika je možná z amniovej tekutiny, kultivovaných amniocytov alebo pomocou molekulovo-genetickej analýzy.

Manažment a liečba

Manažment pacientov s Hunterovým syndrómom si vyžaduje multidisciplinárny prístup špecialis-

tov z oblasti kardiológie, neurológie, neurochirurgie, pneumológie, psychológie, ortopédie, stomatológie a chirurgie. Pre zlepšenie kvality života sa osvedčilo intratekálne podávanie baklofénu pomocou programovateľnej pumpy. Špecifická liečba náhradou chýbajúceho enzýmu (ERT – enzyme replacement therapy) idursulfázy je dostupná v USA od roku 2006 a v Európe od roku 2007. Enzýmová liečba priaznivo ovplyvňuje somatické prejavy ochorenia a spomaľuje progresiu orgánových zmien. Liečba však nemá vplyv na kognitívne funkcie,

pretože enzým neprechádza hematoencefalickou bariérou.

Literatúra

1. Bzdúch V, Jariabková K, Včasná R, Fabriciová K, Behúlová D. Mukopolysacharidóza II. typu – Hunterov syndróm. *Pediatrica (Bratisl.)*. 2011;6:284-286.
2. Dvorakova L, Vlaskova H, Sarajlija A, Ramadza DP, Poupetova H, Hrubá E, Hlavata A, Bzduch V, Peskova K, Storkanová G, Kecman B, Djordjevic M, Baric I, Fumic K, Barisic I, Reboun M, Kulhanek J, Zeman J, Magner M. Genotype-phenotype correlation in 44 Czech, Slovak, Croatian and Serbian patients with mucopolysaccharidosis type II. *Clin Genet*. 2017;91:787-796.
3. Horn F, Petřík M, Dúbravová D, Hornová J, Brennerová K, Bzdúch V. Intrathecal baclofen in mucopolysaccharidosis

type II (Hunter syndrome): case report. *Child's Nervous System*. 2018;34:2325-2327.

4. Hunter CA. A rare disease in two brothers. *Proc R Soc Med*. 1917;10:104-116.

5. Petřík M, Bzdúch V, Smrek M, Trnka J, Horn F. Doplňujúca intratekálna liečba spasticity baklofénom u detí s metabolickým ochorením. *Pediatr. prax*. 2018;19:71-72.

Doc. MUDr. Vladimír Bzdúch, CSc.

Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
bzduch@gmail.com