

## DIJETE S MUKOPOLISAHARIDOZOM - ISKUSTVA KLINIKE ZA DJEČJE BOLESTI ZAGREB

NATALIJA JURAK, GORDANA BAHTIJAREVIĆ\*

*Mukopolisaharidoze su skupina rijetkih nasljednih metaboličkih bolesti koje karakterizira nakupljanje različitih produkata u tkivima uslijed nedostatka lizosomskih enzima koji sudjeluju u razgradnji glikozaminoglikana. Zbog poremećene razgradnje glikozaminoglikani se nakupljaju u lizosomima, što dovodi do poremećene funkcije stanica, tkiva i organa. Opisano je 11 tipova i podtipova MPS-a, koji se međusobno razlikuju s obzirom na enzim čija je funkcija nedostatna. Simptomi MPS-a često se pokazuju već u djetinjstvu, ali se često pripisuju drugim bolestima. Zbog nedovoljnog znanja o bolestima, s dijagnozama se kasni, a zakašnjela dijagnoza može imati ozbiljne posljedice po zdravlje pacijenata i duljinu života. Zahvaljujući unapređenju dijagnostičkih tehnika, omogućeno je brzo određivanje enzimske aktivnosti, što se može primjenjivati za probir bolesnika. Postavljanje rane dijagnoze temelj je dobre skrbi i važno je naglasiti da oboljeli od MPS-a mogu živjeti kvalitetnim životom. Bolest može varirati od blagih tjelesnih promjena praćenih urednim intelektualnim razvojem i normalnim životnim vijekom do teških oštećenja mnogih organa i sustava te skraćenog životnog vijeka. Nažalost ne postoji lijek, ali za određene tipove MPS postoji enzimska nadomjesna terapija koja je za sada dostupna za MPS tip 1, MPS tip 2 i MPS tip 6. Enzim ne prolazi krvno-moždanu barijeru, stoga enzimsko nadomjesno liječenje nema učinak na središnji živčani sustav. Opisuju se prvi rezultati liječenja matičnim stanicama te pokušaji liječenja redukcijom supstrata koji zahtjeva daljnja istraživanja. Poteškoće s kojima su suočeni pacijenti i članovi obitelji proizlaze zbog rijetkosti bolesti koje osim nemogućnosti postavljanja ispravne dijagnoze, odnosno zakašnjelosti postavljanja ispravne dijagnoze, slijede nedostatak informacija, nedostatak znanstvenog znanja, socijalne posljedice, nedostatak odgovarajuće i kvalitetne zdravstvene skrbi, propusti u dostupnosti terapije i skrbi. Poticaj znanstvenih istraživanja u smislu povećanja postojećih znanja vodeći su razlozi za nadu u budućnosti.*

Deskriptori: MUKOPOLISAHARIDOZA, DIJAGNOZA, TERAPIJA

Mukopolisaharidoze su kronične bolesti kod kojih se stanje bolesnika s vremenom pogoršava. Kliničko očitovanje

---

\*Klinika za dječje bolesti Zagreb

Adresa za dopisivanje:  
Natalija Jurak, bacc. med. techn.  
10090 Zagreb, Rožmani 3, Gornji Stenjevec  
E-mail: juraknatalija@gmail.com

bolesti je vrlo raznoliko, kako u simptomima koji se pojavljuju, tako i u njihovoj težini. Mukopolisaharidoze su razvrstane i klasificirane ovisno o broju, slovu u klasifikaciji i enzimu koji nedostaje:

- MPS tipa I - Hurlerin, Hurler-Scheieov i Scheieov sindrom; enzim koji nedostaje je alfa-L-iduronidaza

- U Klinici za dječje bolesti Zagreb liječio se pacijent I.V. koji je bolovao od Mb Hurler, preminuo je u dobi od 14 god.
- MPS tipa II - Hunterov sindrom; enzim koji nedostaje je iduronat sulfataza
- U Klinici za dječje bolesti Zagreb liječe se A.T. 14 god. i A.A. 14 god., te se liječio M.G.koji je preminuo u dobi od 23 god.
- MPS tipa IIIA - Sanfilippo A sindrom; enzim koji nedostaje je heparan N-sulfataza
- U Klinici za dječje bolesti Zagreb liječe se pacijentice M.T. 6 god. i C.G. 7 god.
- MPS tipa IIIB - Sanfilippo B sindrom; enzim koji nedostaje je alfa-N-acetilglukozaminidaza
- MPS tipa IIIC - Sanfilippo C sindrom; enzim koji nedostaje je acetil CoA: alfa-glukozaminid acetiltransferaza
- MPS tipa IIID - Sanfilippo D sindrom; enzim koji nedostaje je N-acetilglukozamin 6-sulfataza
- MPS tipa IVA - Morquio A sindrom; enzim koji nedostaje je N-acetilgalaktozamin-6-sulfat sulfataza
- U Klinici za dječje bolesti Zagreb liječi se pacijentica I.B. 22 god.
- MPS tipa IVB - Morquio B sindrom; enzim koji nedostaje je beta-galaktozidaza
- MPS tipa VI - Maroteaux-Lamy sindrom; enzim koji nedostaje je N-acetilgalaktozamin-4-sulfataza
- U Klinici za dječje bolesti Zagreb liječili su se V.Č. 22 god. i M.Č. 24 god.
- MPS tipa VII - Sly sindrom; enzim koji nedostaje je beta-glukuronidaza
- MPS tipa VIII - DiFerrante sindrom; enzim koji nedostaje je glukozamin-6-sulfat

Kliničke specifičnosti mukopolisaharidoze ovise o tipu, a u većine se nalazi karakterističan "grub" izražaj lica, koštane deformacije, ukočenje zglobova, suženje gornjih dišnih putova, hepatomegalija, splenomegalija, bolest srčanih zalistaka, gubitak vida i sluha, zaostajanje u razvoju i određen stupanj mentalne retardacije.

Zdravstvena njega biti će uspješna ako medicinska sestra upravlja znanjem o bolesti, razumijevanjem i prosudbom, koje su od izuzetne važnosti zbog uočavanja razvoja komplikacija bolesti kod pacijenata koji boluju od lizosomskih bolesti nakupljanja. Suportivno i simptomatsko liječenje, uvelike olakšava tegobe te poboljšava kvalitetu života bolesnika, ali i njegove obitelji. Važno je pravodobno uočiti razvoj komplikacija bolesti i na vrijeme početi s odgovarajućom terapijom.

Problem vezan uz središnji živčani sustav koji se može razviti je hidrocefalus i obično je sporo progresivan. Stoga je bitno češće mjerenje opsega glave bolesnika dojenačke i mlađe dobi. Ako se uoči njen ubrzan rast, radi se pregled fundusa i jedna od slikovnih pretraga mozga (UZV, CT, NMR). Povišen intrakranijski tlak i proširenje moždanih komora indikacija su za neurokirurške operacije. Navedeni postupci dovode do poboljšanja kakvoće života ako se hidrocefalus na vrijeme prepozna i operativni zahvat pravodobno obavi (1). Pritisak zadebljanih moždanih ovojnica na kralježničku moždinu, koji može dovesti do teških neuroloških ispada, također se rješava neurokirurškom operacijom kojom se postiže dekompresija. Epileptički napadaji koji se javljaju kod težih oblika MPS-a obično se uspješno liječe antiepilepticima.

Sindrom karpalnog tunela, koji se razvija kao posljedica pritiska na živac medianus, obično ne pokazuje simptome

dok se ne razviju teške promjene (2). Da bi se procijenio razvoj sindroma karpalnog tunela, izvodi se EMNG. Pravodobnom kirurškom dekompresijom živca može se u potpunosti sačuvati funkcija šake, ali ako se patološke promjene ne uoče na vrijeme, razvijaju se ireverzibilne promjene te je uspjeh operacije ograničen (1, 3, 4).

Problemi vezani uz koštani sustav vežu se uz deformitet kostura i kontraktura zglobova, koji su prisutni kod velike većine pacijenata. U obzir dolazi izvođenje korektivnih ortopedskih operacija deformiranih kostiju, fiksacije ili zamjene patološki promijenjenih zglobova umjetnima. Od konzervativnih mjera primjenjuje se nošenje ortoza, steznika i fiksatora. Kod primjene steznika i fiksatora kralježnice treba znati da dugotrajna imobilizacija dovodi do atrofije paravertebralne muskulature, što još više može pojačati deformaciju kralježnice. Nošenje ortopedskih pomagala u samo jednom dijelu dana mogu se izbjeći navedeni problemi.

U bolesnika s mukopolisaharidozama također se mogu javiti problemi sa atlanto-okcipitalnom, odnosno atlanto-aksijalnom nestabilnosti. Ukoliko se problem ne riješi neurokirurškom operacijom, vratna kralježnica se može, u situacijama u kojima postoji opasnost da dođe do subluksacije (npr. vožnja u automobilu), fiksirati Schanzovim ovratnikom. Pravodobno započetim razgibavanjem i odgovarajućom fizikalnom terapijom se spriječiti ili barem odgoditi razvoj kontrakture zglobova. Važno je podučiti djecu i roditelje da djeca provode vježbe razgibavanja i kod kuće, kako bi se što bolje održala funkcija zglobova. Utjecaj fizikalne terapije na kakvoću života bolesnika s mukopolisaharidozom vrlo je značajan (1). Kod djece koja su otežano pokretna ili nepokretna, primjenjuju se ortopedska pomagala i invalidska kolica. Uz smanjenu pokretnost dolazi do smanjenje mineralne gustoće kostiju i osteoporoze, a posljedično tome javljaju se bolovi i patološke frakture.

Apneje u spavanju nerijetko su sve učestalije i može se javiti potreba za traheostomijom kako bi se oslobodio dišni put. Znakovi koji upućuju na pojavu sindroma sleep-apnea su nenapredovanje, hiperaktivnost, pospanost, isprekidan san, povučeno i neraspoloženje. Zbog učestalih opstrukcija dišnog puta često je potrebno napraviti tonzilektomiju i adenoidektomiju. Tim se zahvatima smanjuje učestalost apnoa, olakšava disanje i poboljšava funkcija Eustahijeve tube, odnosno reducira rinoreja i infekcije srednjeg uha. Zbog učestalih upala srednjeg uha dolazi do gubitka sluha, rješenje je miringotomija, iako kad je naglušost razvijena, primjenjuje se slušni aparat. Kod problema sa kardiovaskularnim sustavom javlja se zadebljanje i skvrčavanje srčanih zalistaka koji dovode do mitralne i aortne regurgitacije. Prvi znaci taloženja opažaju se u prosjeku s 18 mj. starosti života djeteta, a zatim postupno postaju sve izraženiji.

Kod tipova I., IV., VI. i VII. prisutno je zamućenje rožnica u kojih može doći do nejednake refrakcije svjetla i fotofobije, pri čemu može pomoći nošenje šešira i kapa sa širokim obodom te naočala sa zatamnjenim staklima. Učestalo je javljanje proljeva koji se katkad izmjenjuju sa razdobljima opstipacije, kojima pogoduje slabost mišića i tjelesna neaktivnost. Zbog slabosti trbušne stijenke česte su pupčane i/ili preponske kile. Djetetovim rastom proljevi obično spontano prestaju.

Ozbiljne komplikacije mogu nastati pri anesteziji zbog atlanto-okcipitalne nestabilnosti, suženog dišnog puta i čestih opstrukcija dišnog puta. Smetnje ponašanja u vidu hiperaktivnosti i kratka pažnja te agresivno ponašanje javljaju se u sklopu bolesti. Većina pacijenta koji boluju od MPS imaju lošu kvalitetu zubne cakline i učestalu pojavu karijesa, stoga je bitna edukacija o provođenju higijene usne šupljine te pravovremeno upućivanje stomatologu.

### Enzimsko nadomjesno liječenje

U Klinici za dječje bolesti dvojica pacijenta koji boluju od MPS tip II primaju enzimsko nadomjesno liječenje od 2008.-2016. (tjedno primaju Elaprase 0,5 mg/kg). Obojica su krenula sa terapijom u dobi od 7 godina. Za svrhu istraživanja od 2008.-2015. pratili smo: izlučivanje glikozaminoglikana u urinu, veličinu jetre i slezene, bolest srca, te koštani i kognitivni status. Zaključili smo da je u obojice dječaka enzimska nadomjesna terapija smanjila veličinu jetre i izlučivanje GAG-a u urinu, dok je utjecaj na srce i koštani sustav bio promjenjiv. Prilikom primjene terapije nije došlo do nuspojava.

### Palijativna skrb pacijenta koji boluju od MPS

Sve mukopolisaharidoze su karakterizirane kroničnim, progresivnim tijekom i multisistemskom zahvaćenošću. Postavljanjem dijagnoze bolesti započinje palijativna skrb, a nastavlja se bez obzira dobiva li dijete ili ne dobiva tretman usmjeren na bolest o kojoj se radi. Važno je stalno procjenjivati i ublaživati fizički, psihološki i socijalni stres koji doživljava dijete, ali i članovi njegove obitelji. Pacijent će postati nepokretan, postupno gubi sposobnost komuniciranja, žvakanja i gutanja. Zbog gubitka na težini i smanjenja oralnog unosa hrane indicirano je postaviti gastrostomu. Gubi se sposobnost pacijenta u kontroliranju stolice i mokraćnog mjehura, te postaje prikovan za krevet. Sva palijativna skrb treba biti usmjerena na održavanje udobnosti pacijenta, ublažavanje patnje i boli, te poboljšanje kvalitete života bolesnika i njegove obitelji (12). U pedijatrijskoj palijativi posebno je istaknuta skrb za cijelu obitelj, a ne samo fizička medicinska skrb za umirućeg. Roditeljima je potrebna sveobuhvatna pomoć i podrška koju pruža zdravstveno osoblje.

### Iskustva roditelja oboljelih pacijenta

Poteškoće sa kojima su suočeni roditelji i djeca oboljela od MPS-a vezana su uz probleme svih roditelja čija djeca boluju od rijetkih bolesti. Problemi sa kojima su se susreli roditelji djece koja su u našoj skrbi:

- razdoblje postavljanja ispravne dijagnoze bilo je predugačko;
- zakašnjelo postavljanje dijagnoze dovelo je do rađanja druge djece s istom bolešću;
- nedovoljno informacija o samoj bolesti, te o pravima koje mogu ostvariti kao i nedostupnost kompetentnih stručnjaka;
- nedovoljna potpora članova obitelji;
- poteškoće na svim područjima bilo u školi, na poslu (majke imaju problema sa nerazumijevanjem poslodavca) ili u slobodno vrijeme;
- djeca kao i roditelji osjećaju se stigmatizirano i odbačeno;
- pacijenti koji žive u manjim sredinama imaju nedostatak kvalitetne i odgovarajuće skrbi, osjećaju se isključeni iz zdravstvene skrbi;
- dodatni troškovi u smislu korištenja stručnih usluga, nedostatka socijalne skrbi ili naknade troškova uzrokuju patnju cijeloj obitelji.

#### Najčešće sestrinske dijagnoze:

- Smanjena mogućnost brige o sebi: higijena, odijevanje, hranjenje, eliminacija
- Nemogućnost gutanja/žvakanja
- Mogućnost nastanka aspiracije hrane i/ili tekućine
- Visok rizik za pad i ozljede

- Smanjena mogućnost kretanja
- Visok rizik za dehidraciju
- Visok rizik za komplikacije dugotrajnog ležanja
- Poremećen psihički status
- Smanjen unos hrane
- Visok rizik za opstipaciju
- Inkontinencija u svezi s mišićnom slabošću kao posljedicom bolesti
- Smanjena mogućnost verbalne komunikacije

Izazovi u sestrijskoj skrbi:

- Postavljanje perifernog venskog puta

Zbog primjene enzimske nadomjesne terapije periferni venski put postavlja se pacijentima svaki tjedan. Problemi sa kojima se susrećemo su stvaranje zaliska, kolateala i trombotičkih vena zbog čestog postavljanja venskog puta. Naši roditelji nisu skloni postavljanju PORT katetera, zbog komplikacija koje mogu nastati u općoj anesteziji.

- Njega i edukacija pacijenta/roditelja s traheostomom

Provodi se edukacija pacijenta i roditelja koja obuhvaća nužnost svakodnevne njege i toaleta traheostome, te zaštitnih pomagala za čuvanje vlažnosti zraka i od nečistoća.

Dijete s traheostomom mora se prilagoditi na život s njom. Potrebno je prihvatiti traheostomu kao dio sebe i pokušati nastaviti normalno živjeti. Roditelj ima vodeću ulogu prilikom njege djeteta sa traheostomom.

- Njega i edukacija pacijenta/roditelja s perkutanom endoskopskom gastrostomom

PEG je namijenjen pacijentima koji zbog nemogućnosti gutanja i žvakanja, odnosno zbog moguće aspiracije hrane ne mogu unositi potrebne dnevne količine hrane, te im takav način osigurava dugoročno rješenje vezano za problem adekvatne prehrane. Važno je upoznati roditelja sa pravilnim tehnikama hranjenja koje obuhvaćaju i rad s eneralnom pumpom, a posebnu pažnju treba posvetiti i njezi kože oko gastrostome.

- Pružanje psihološke potpore pacijenta

Stalna psihološka potpora pacijentu i obitelji od velike je važnosti. Kvalitetno praćenje psihofizičkog stanja pacijenta i obitelji u suradnji sa psiholozima, logopedima, defektolozima i psihijatrima.

#### ZAKLJUČAK

Uloga medicinske sestre je pomoć i podrška pacijentu/roditelju kako bi mogao/la na adekvatan način suočiti se sa izazovima koje mu prethode. Pružanje podrške ima važnu ulogu u prihvaćanju problema koji uglavnom proizlaze iz stresnih situacija.

Uloga sestre kao dijela multidisciplinarnog tima koja prati bolesnika kroz 24 sata dnevno je zahtjevna, odgovorna i nosi najveći dio rehabilitacije. Poticanje članova obitelji na sudjelovanje u procesu učenja jedna je od najvažnijih uloga medicinskih sestra u kojem sestra pomaže gradnji poticajne i terapijske klime nakon otpusta što ujedno direktno ima utjecaj na povećanje samopouzdanja i kvalitetnije zbrinjavanje pacijenta kod kuće.

Stoga moramo upravljati znanjem o bolesti, razumijevanjem i prosudbom, te upravljati kognitivnim, tehničkim, psihomotornim i komunikacijskim vještinama, kao i posjedovati osobne karakteristike, stavove i razvijenost međuljudskih odnosa. Udruženja bolesnika s ovim bolestima i njihovih obitelji mogu biti korisna za

razmjenu iskustava i korisnih informacija. Otvara se pitanje suradnje centra za socijalni rad sa pacijentom, te daljnja suradnja socijalnog radnika kao člana multidisciplinarnog tima.

#### LITERATURA

1. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. U: Scriver, C.R., Beaudet, A.L., et al. The metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8 izd., McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 1995; 3421-52.
2. Wraith JE, Alani S. Carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses and related disorders. Arch Dis Child 1990; 65: 962-3.
3. Pronicka E, Tylki-Szymanska A. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses: Needs for surgical tendons and median nerve release. J Ment Defic Res 1988; 32: 79-82.
4. Van Heest AE, House J. Surgical treatment of carpal tunnel syndrome and trigger digits in children with mucopolysaccharide storage disorders. J Hand Surg (Am) 1998; 23: 236-43.
5. Rigante D, Caradonna P. Secondary skeletal involvement in Sanfilippo syndrome. Q J Med 2004; 97: 205-9.
6. Clarke LA, MacFraland J. Mucopolysaccharidosis- I (MPS-I). Vancouver: The Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases Inc., 2001.
7. Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: A clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995; 72: 263-7.
8. Nicholson SC, Black AE, Kararas CM. Management of a difficult airway in a patient with Hurler-Schie syndrome during cardiac surgery. Anesth Analg 1992; 75: 830-2.
9. Wilder RT, Belani KG. Fiberoptic intubation complicated by pulmonary edema in 12-year-old child with Hurler syndrome. Anesthesiology 1990; 72: 205-7.
10. Peters C. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. Blood 1996; 87: 4894-902.
11. Barišić Ingeborg. Mukopolisaharidoze - genska i fenotipska heterogenost. Paed Cro 2005; 3: 141-50.
12. Martin R, Beck M, Eng C, Muenzer, J., Beck, M., Eng, C., Escolar, M., Giugliani, R., Guffon, N., Wraith, E. (2009). Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics, 124, 1228-39. doi: 10.1542/peds.2008-0999.
13. ORPHANET- The portal for rare disease and orphan drugs [https://www.orpha.net/data/patho/Pub/en/Mucopolysaccharidoses\\_En\\_2013.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Pub/en/Mucopolysaccharidoses_En_2013.pdf)
14. Šepec, S. i sur. Sestrinske dijagnoze, Zagreb: Hrvatska Komora Medicinskih Sestara; 2011.