

**VI TIPO MUKOPOLISACHARIDOZĖS (TLK-10-
AM KODAS E76.2) DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO
METODIKA**

2014

I BENDROJI DALIS

VI tipo mukopolisacharidozės (MPS VI) diagnostikos ir gydymo metodika yra pirmosios įrodymais grindžiamos metodinės rekomendacijos Lietuvoje, skirtos visų specialybių gydytojams ir slaugos specialistams, prižiūrintiems pacientus, sergančius MPS VI.

Metodiką parengė Vilniaus universiteto Vaikų ligų klinikos, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų (VUL SK) filialo Vaikų ligoninės (VL) Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro, VUL SK Medicininės genetikos centro, VUL SK Retųjų ligų diagnostikos, gydymo ir stebėsenos koordinacinio centro ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedros (VU MF ŽMGK), specialistai:

Doc. dr. Rimantė Čerkauskienė, VUL SK VL Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro direktorė, vaikų nefrologė, vaikų ligų gydytoja

Prof. habil. dr. Vytautas Usonis, Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikos vedėjas

Dr. Gražina Kleintienė, VUL SK VL Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro koordinatorkė, vaikų onkohematologė

Doc. dr. Jurgita Grikinienė, VUL SK VL Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro koordinatorkė, vaikų neurologė

Gyd. Sigita Burokienė, VUL SK VL Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro koordinatorkė, vaikų ligų gydytoja

Prof. (HP) dr. Algirdas Utkus, VUL SK Medicininės genetikos centro direktorius, gydytojas genetikas; VU MF ŽMGK vedėjas

Prof. (HP) dr. Loreta Cimbalistienė, VUL SK Medicininės genetikos centro vyresnioji ordinatorė - gydytoja genetikė, VU MF ŽMGK profesorė

Gyd. Birutė Burnytė, VUL SK Medicininės genetikos centro gydytoja genetikė, VU MF ŽMGK jaunesnioji mokslo darbuotoja

Dr. Jurgita Songailienė, VUL SK Medicininės genetikos centro vyresnioji ordinatorė - laboratorinės medicinos gydytoja

Dr. Laima Ambrozaitytė, VUL SK Medicininės genetikos centro vyresnioji ordinatorė - medicinos genetikė, VU MF ŽMGK lektorė, mokslo darbuotoja

Gyd. Dovilė Jonuškaitė, VUL SK VL Vaikų retųjų ligų koordinavimo centro administratorė

Autoriai apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą, siekdami rekomendacijų teiginius pagrįsti klinikinių studijų duomenimis, kur buvo įmanoma, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis, metaanalizėmis (1 lentelė).

1 lentelė. Įrodymais pagrįstų tyrimų reitingavimas (1)

Įrodymų lygis	Įrodymų lygis	Rekomendacijų lygis	Rekomendacijų lygis
1a	Atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų labai mažos sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
1b	Pavieniai atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai bei didesnės nei vidutinės sisteminių klaidų rizikos metaanalizė ar sisteminė apžvalga	A	Stipri rekomendacija
2a	Aukštos kokybės atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys labai mažą sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
2b	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys mažą sisteminių klaidų riziką ir vidutinišką tikimybę, kad nustatytas ryšys yra priežastinis	B	Vidutinė rekomendacija
3	Atvejo ir kontrolės arba kohortiniai tyrimai, turintys didelę sisteminių klaidų riziką ir didelę tikimybę, kad nustatytas ryšys yra nepriežastinis	C	Silpna rekomendacija
4	Ekspertų formalių nuomonių visuma, neanalitiniai tyrimai	C	Silpna rekomendacija

I.1. TRUMPINIAI:

ARSB –	arilsulfatazė B (N-acetilgalaktozamino 4-sulfatazė)
ARSB –	arilsulfatazės B genas
EKG –	elektrokardiograma
GAG –	glikozaminglikanai
LSMU	Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
LKL –	lizosomų kaupimo liga
MPS VI –	VI tipo mukopolisacharidozė
PFT –	pakaitinė fermento terapija
PGR –	polimerazės grandininė reakcija
rhASB –	rekombinantinė žmogaus N-acetilgalaktozamino 4-sulfatazė
RLDGS KC –	VUL SK Retųjų ligų diagnostikos, gydymo ir stebėsenos koordinacinis centras
SD –	standartinis nuokrypis
VUL SK MGC –	VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Medicininės genetikos centras
VRL KC –	Vaikų ligoninės, VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Vaikų retųjų ligų koordinavimo centras
6 MĖT –	šešių minučių ėjimo testas
12MĖT –	dvylikos minučių ėjimo testas

I.2. ĮVADAS

Mukopolisacharidozės (MPS) yra retųjų paveldimųjų lizosomų kaupimo ligų (LKL) grupė, kurias lemia glikozamino glikanus (GAG) skaldančių fermentų stoka.

Glikozaminoglikanai (senas pavadinimas – mukopolisacharidai) – tai polisacharidai, kuriuos sudaro pasikartojančių disacharidų grandinė. GAG yra skaldomi lizosomose iki oligosacharidų. Yra žinoma 11 fermentų, kurie skaldo vieną ar kelis GAG: dermatano sulfatą, heparano sulfatą, keratano sulfatą, chondroitino sulfatą ar hialurono rūgštį, ir kurių stoka lemia MPS tipus. Neskaldyti GAG polimerai ar oligosacharidai kaupiasi lizosomose ir gali būti sekretuojami inkstų kanalėlių ląstelėse. Progresuojantis GAG kaupimasis lizosomose sukelia audinių ir organų pažeidimus, bei MPS būdingus klinikinius simptomus.

VI tipo mukopolisacharidozė (MPS VI) lemia lizosomų fermento arilsulfatazės B (*N*-acetilgalaktozamino 4-sulfatazės) stoka, sutrikdanti dermatano sulfato skaldymą. Įvairių autorių duomenimis, ligos dažnumas vidutiniškai siekia nuo 1 iš 40 000 iki 1 iš 1 500 000 gimusiųjų (2).

Liga yra lėtinė, progresuojanti, trumpinanti gyvenimo trukmę. Gydomo reikia visą gyvenimą. Kaip ir bet kuri kita sunki lėtinė liga, MPS VI sukelia socialinę atskirtį, tampa sunkia ekonomine ir psichologine našta šeimai ir visuomenei. Ankstyva ligos diagnostika, specifinis gydymas pakaitine fermentų terapija (PFT) ir standartizuota pacientų sveikatos priežiūra galėtų sulėtinti ligos progresavimą, pailginti gyvenimo trukmę, padidinti darbingumą ir pagerinti pacientų socialinę integraciją.

I.3. Ligos pavadinimo sinonimai:

Mukopolisacharidozė VI, MPS VI, MPS 6

Maroteaux-Lamy sindromas

N-acetilgalaktozamino 4-sulfatazės stoka

Arilsulfatazės B stoka; ARSB stoka

TLK-10-AM KODAS E76.2

MIM#253200

II MPS VI KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Klinikinis MPS VI pasireiškimas labai skiriasi savo pradžia, ligos eiga ir jos sunkumu. **Greitai besivystanti** klinikinė ligos forma pasireiškia per pirmuosius gyvenimo metus. Šiems pacientams būdingas augimo sulėtėjimas, skeleto ir sąnarių deformacijos, dismorfiniai (grubūs) veido bruožai, viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos ir pasikartojantys otitai (2). Kognityvinės funkcijos nepakinta, tačiau širdies ir plaučių ligos, sąnarių kontraktūros ir nugaros smegenų

užspaudimas dažnai baigiasi mirtimi trečiajame gyvenimo dešimtmetyje. **Lėtai besivystanti** klinikinė ligos forma progresuoja keletą dešimtmečių ir pacientai gali išgyventi iki 50-60 metų (3). MPS VI įtariama remiantis klinikiniais simptomais, kurie pateikti 2 lentelėje (4).

2 lentelė. **Klinikiniai MPS VI simptomai (4)**

Pažeista organų sistema/organas	Simptomai	Naujagimystė	Kūdikystė	Vaikystė	Paauglystė	Suaugusieji
Širdies ir kraujagyslių sistema	Kardiomiopatija	–	±	+	+	+
	Vožtuvų sustorėjimas	–	+	+++	+++	+++
CNS	Nugaros smegenų suspaudimas	–	–	++	++	++
Virškinimo sistema	Hepatosplenomegalija	–	++	+++	+++	+++
Ausys /klausos	Klausos sutrikimas	–	–	+	+	+
	Pasikartojantis vidurinės ausies uždegimas	–	+	++	++	+
Akys / rega	Ragenos drumstis	–	+	+++	+++	+++
	Glaukoma	–	–	+	+	+
Skeleto ir raumenų sistema	Riešo kanalo tunelinis sindromas	–	±	++	++	++
	Grubūs veido bruožai	–	–	++	++	++
	Degeneruojanti klubų displazija	–	–	++	++	++
	Daugybinė dizostozė	–	+	+++	+++	+++
	Išvaržos	–	+	+	+	+
	Šnarių kontraktūros	–	+	+++	+++	+++
	Kifožė	–	+	++	++	++
	Žemas ūgis	–	+	++	++	++
	Atsikišęs krūtinkaulis	–	–	+	+	+
Kvėpavimo sistema	Obstrukcinė miego apnėja	–	+	++	++	++
	Viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija	–	+	++	++	++

Paaiškinimai: – nėra; ± labai retai; + retai; ++ dažnai; +++ labai dažnai.

III LABORATORINĖ MPS VI DIAGNOSTIKA

VI tipo mukopolisacharidozę (MPS VI) lemia lizosomų fermento arilsulfatazės B (N-acetilgalaktozamino 4-sulfatazės) stoka, sutrikdanti dermatano sulfato skaldymą, dėl to padidėja bendra GAG koncentracija šlapime, o atlikus kokybinius GAG tyrimus šlapime, aptinkama padidinta dermatano sulfato ekskrecija. Laboratorinė MPS VI diagnostika vykdoma keliais etapais: 1) GAG kiekybinis ir kokybinis ištyrimas šlapime, 2) fermentinė diagnostika ir 3) molekulinė genetinė diagnostika.

III.1. GAG šlapime laboratoriniai tyrimai

III.1.1. Laboratorijos, atliekančios GAG šlapime ir fermentų aktyvumo tyrimus, privalo dalyvauti išorinės kokybės kontrolės programose.

III.1.2. Kiekybiniai ir kokybiniai GAG tyrimai šlapime yra atrankiniai MPS tyrimai ir negali būti naudojami konkrečiam MPS tipui diagnozuoti.

III.1.3. Kiekybiniai ir kokybiniai GAG tyrimai šlapime turi būti atliekami ir jų rezultatai interpretuojami kartu. Tokiu būdu sumažinama klaidingai neigiamų rezultatų tikimybė.

III.1.4. Minimalus kiekis GAG tyrimams šlapime – 15-20 ml.

III.2. GAG kiekybinis tyrimas šlapime

III.2.1. Mėginys:

III.2.1.1. Tyrimas atliekamas paėmus vienkartinį šlapimo (pageidautina rytinio) mėginį.

III.2.1.2. Siekiant išvengti GAG degradacijos ir bakterinio užterštumo, mėginius į laboratoriją rekomenduojama pristatyti užšaldytus.

III.2.2. Rezultatai:

III.2.2.1. MPS diagnostinis kriterijus – padidėjusi GAG koncentracija šlapime.

III.2.2.2. GAG koncentracijos šlapime rezultatai pateikiami nurodant vienetus ir normos ribas pagal amžiaus grupes, nes didėjant amžiui GAG ekskrecija mažėja.

III.2.2.3. Nors ir retai, tačiau sergančiųjų lėtai progresuojančia VI tipo MPS GAG koncentracija šlapime gali neperžengti normos ribų ar šiek tiek viršyti viršutinę normos ribą.

III.2.2.4. Nekoncentruotame šlapime (jei kreatinino koncentracija <1,00 mmol/l) GAG koncentracijos rodikliai gali būti nepatikimi.

III.2.2.5. Naujagimių GAG ekskrecija yra labai intensyvi, todėl pagal klinikinius simptomus įtariant MPS, GAG tyrimus šlapime geriau atlikti vyresniems negu 30 parų kūdikiams.

III.3. Kokybinis GAG tyrimas šlapime

III.3.1. Mėginys: tyrimas atliekamas vienkartiniam šlapimo mėginyje (pageidautina rytiniame).

III.3.2. Rezultatai:

III.3.2.1. MPS VI diagnostinis kriterijus - padidinta dermatano sulfato ekskrecija, nesant keratano sulfato ir hialuronato ekskrecijos, bei padidintos chondroitino sulfato ir heparano sulfato ekskrecijos.

III.3.2.2. Kokybinis GAG tyrimas šlapime atliekamas vykdant GAG elektroforezę, tiriamojo rezultatus lyginant su paciento, kuriam patvirtinta MPS diagnozė, elektroforezės rezultatais. Komerciniai GAG standartai (išskirti iš gyvulių) gali turėti šiek tiek skirtingas elektroforezinio judrumo savybes, todėl MPS laboratorinės diagnostikos praktikoje nerekomenduojami.

III.3.2.3. Padidinta dermatano sulfato ekskrecija yra būdinga ir sergantiesiems I, II, VII MPS tipais, bei daugine sulfatazių stoka. Šioms LKL yra būdinga ir padidinta heparano sulfato ekskrecija, tačiau kai kuriems sergantiesiems MPS VI taip pat aptinkama nežymi heparano sulfato ekskrecija. Todėl, jei GAG elektroforezės rezultatai rodo padidintą dermatano sulfato ekskreciją yra būtina diferencijuoti I, II ir VII MPS tipus bei dauginę sulfatazių stoką atliekant fermentų aktyvumo tyrimus.

III.4. Fermentinė MPS VI diagnostika

III.4.1. Fermentinė MPS VI diagnostika vykdoma tiriant lizosominių fermentų aktyvumą: diferencijuojami I, II, VI ir VII MPS tipai bei dauginė sulfatazių stoka.

III.4.2. Mėginys:

III.4.2.1. Izolioti leukocitai ar fibroblastai

III.4.2.2. Arilsulfatazės B aktyvumo tyrimas sausame kraujo laše gali būti naudojamas tik kaip atrankinis, bet ne patvirtinantis tyrimas.

III.4.3. Rezultatai: Diagnostiniai MPS VI kriterijai:

III.4.3.1. Arilsulfatazės B aktyvumo sumažėjimas leukocituose ar fibroblastuose – mažiau nei 10 proc. aktyvumo lyginant su žemutine normos riba.

III.4.3.2. Kitų sulfatazių aktyvumai - normos ribose (dauginės sulfatazių stokos diferencinė diagnostika). Sulfatazių aktyvumai turi būti tiriami tame pačiame mėginyje, kaip ir arilsulfatazės B aktyvumas.

III.5. Molekulinė MPS VI diagnostika

III.5.1. Mėginys: deoksiribonukleorūgštis

III.5.2. *ARSB* genas yra 5 chromosomos q14.1 srityje ir koduoja fermentą arilsulfatazę B. Mutacijos *ARSB* gene lemia MPS VI, kai sumažėja ar nelieta fermento aktyvumo. Mutacijos, sukeliančios visišką fermento neaktyvumą, lemia sunkią MPS VI formą.

III.5.3. *ARSB* geno molekulinė genetinė diagnostika gali būti atliekama sekoskaitos metodu, siekiant identifikuoti dvi patogenines mutacijas koduojančioje geno dalyje, lemiančias autosominiu recesyviu būdu paveldimą MPS VI.

III.5.4. Jei nenustatytos dvi mutacijos, gali būti atliekamas geno ar geno dalies delecijų ir / ar duplikacijų tyrimas (realaus laiko polimerazės grandininė reakcija (PGR), dauginės liguojamų zondų amplifikacijos ar kt. metodais). MPS VI gali lemti mutacijos promotoriaus ar kitų reguliacinių sekų srityse ar introninėse sekose.

IV. MPS VI SPECIFINIS GYDYMAS PAKEIČIANT TRŪKSTAMĄ FERMENTĄ (PFT)

IV.1. Trumpa tyrimų, atliktų gydant MPS VI galsulfaze (*Naglazyme*®), santrauka

Vaistinis preparatas, skiriamas gydyti MPS VI, yra galsulfazė (*Naglazyme*®). Galsulfazė yra rekombinantinė žmogaus N-acetilgalaktozamino 4-sulfatazės forma, gaminama rekombinantinės DNR technologijos būdu. Įvertinus šio vaistinio preparato svarbą, efektyvumo ir saugumo duomenis bei nustačius, kad naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, vaistinis preparatas *Naglazyme*® 2005 metais pradėtas naudoti Jungtinėse Amerikos valstijose, į Europos Bendrijos vaistinių preparatų registrą įtrauktas 2006 metais. Atlikti ikiklinikiniai ir klinikiniai I-III fazės tyrimai parodė, kad gydant galsulfaze, pagerėja kvėpavimo funkcija, sąnarių judrumas, bendra fizinė ištvermė, sumažėja GAG koncentracija šlapime (5-14), todėl PFT yra rekomenduotinas ilgalaikis gydymo būdas MPS VI sergantiems pacientams (15, 16).

Nepageidaujamas vaistinio preparato poveikis tyrimų laikotarpiu dažniausiai buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo su infuzija susijusios reakcijos (56%), tai yra karščiavimas, šaltkrėtis, dilgėlinis bėrimas ir dispnėja. Dažnai pasitaikydavo niežulys, vėmimas, pilvo skausmas, pykinimas, hipertenzija, galvos skausmas, krūtinės skausmas, eritema, kosulys, hipotenzija, angioedema, kvėpavimo distresas, tremoras, konjunktyvitas, bronchų spazmas ir artralgija. Pasitaikė anafilaksinio šoko atvejų. Pacientams, gydytiems galsulfaze, nustatyta antikūnų (IgG) prieš galsulfazę po 26 gydymo savaičių (17).

Naglazyme® naudos ir rizikos santykis dėl išskirtinių registracijos sąlygų yra vertinamas kasmet ir vaisto rinkodaros teisė pratęsiama vieneriems metams. Iki šiol jokių papildomų apribojimų dėl saugumo ar efektyvumo vaistui netaikyta.

Naglazyme® vertinimo protokolą galima rasti Europos vaistų agentūros svetainėje http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000640/WC500024285.pdf

Specialieji įpareigojimai rinkodaros leidimo turėtojui nurodyti II priede: http://www.ema.europa.eu/docs/lt_LT/document_library/EPAR__Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf

IV.2. Galsulfazės (*Naglazyme*®) skyrimo indikacijos (16, 18).

IV.2.1. PFT pritarta gydytojų konsiliume.

IV.2.2. Pacientas ir / ar jo įstatyminiai atstovai yra motyvuoti dalyvauti gydymo procese ir vykdyti medicinos personalo nurodymus, reguliariai atvykti į trečiojo lygio gydymo įstaigą (VUL SK Vaikų lignonę, VUL SK VRLKC, VUL SK, LSMU) gydymo efektyvumui įvertinti ir indikacijoms gydymui nutraukti nustatyti.

IV.2.3. Patvirtinta MPS VI diagnozė, atitinkamai atlikus tyrimus, aprašytus III ir IV rekomendacijų dalyse.

IV.2.4. Pacientas yra jaunesnis negu 5 metų arba vyresnis negu 5 metų, bet yra bent vienas klinikinis ligos simptomas, kuris gali būti kontroliuojamas PFT (16):

IV.2.4.1. Kvėpavimo sistemos simptomai – viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija ir/arba dažnos kvėpavimo takų infekcijos ir/arba restrikinė plaučių liga (kai FVC rodiklis <80% ūgio normos);

IV.2.4.2. Kaulų ir sąnarių deformacijos ir judrumo sutrikimai, kurie blogina paciento mobilumą ir trikdo kasdienę veiklą; arba sąnarių (t.y. peties, alkūnės, riešo, klubo, kelio, čiurnos, stuburo sąnarių, plaštakos ir pėdos sąnarių) judrumo amplitudės sumažėjimas 10% ir daugiau;

IV.2.4.3. Obstrukcinė miego apnėja pasikartojanti dažniau kaip 1 kartą per valandą iki 18 metų ir dažniau kaip 5 kartus per valandą pacientams, vyresniems negu 18 metų; vidutinė deguonies saturacija (SpO₂) naktį <92% pacientams iki 18 metų ir <85%. pacientams, vyresniems negu 18 metų;

IV.3. Galsulfazės (*Naglazyme*®) skyrimo kontraindikacijos (16)

IV.3.1. Nėštumas ir žindymas.

IV.3.2. Terminalinė paciento būklė.

IV.3.3. Sunki paciento būklė dėl gretutinių ligų.

IV.3.4. Buvusi sunki alerginė reakcija į vieną iš preparato sudedamųjų dalių.

IV.3.5. Pacientas ir / ar jo tėvai nėra motyvuoti dalyvauti gydymo procese ir laikytis medicinos personalo nurodymų.

IV.4. Indikacijos nutraukti gydymą galsulfaze (*Naglazyme*®)

Šiuo metu nėra įrodymais pagrįstų rekomendacijų dėl vaisto nutraukimo, tačiau vaisto skyrimas turėtų būti sustabdytas, jeigu:

IV.4.1. Pacientė yra nėščia ir žindo.

IV.4.2. Per 12 vaisto skyrimo mėnesių nepastebėta būklės pagerėjimo ar stabilizacijos ženklų, atsižvelgiant į natūralų ligos progresą ir vertinant klinikinius parametrus, kuriais remiantis

vyresniam negu 5 metų amžiaus pacientui pradėtas gydymas PFT, arba stebimas akivaizdus būklės blogėjimas pacientui, kuriam gydymas pradėtas iki 5 metų amžiaus

IV.4.3. Sunki kartotinė alerginė reakcija į vaistą nepaisant adekvačių premedikacijos priemonių (19).

IV.4.4. Pacientas ir / ar jo įstatyminiai atstovai nemotyvuoti dalyvauti gydymo procese, nesilaiko numatyto vaisto vartojimo režimo (praleido 10% ir daugiau vaisto dozių per 6 mėnesius dėl nemedicininiių priežasčių), neatvyksta gydymo efektui įvertinti 2 kartus iš eilės.

IV.5. Galsulfazės (Naglazyme®) skyrimo būdas (6, 18)

IV.5.1. Rekomenduojama vaisto dozė yra 1 mg/kg kūno svorio 1 kartą per savaitę, leistinas vienkartinės dozės nukrypimas nuo rekomenduojamos yra 7±3 dienos (10%).

IV.5.2. Leistinas vienkartinis mėnesio dozės nukrypimas nuo standartinės yra 10%.

IV.5.3. Skiriama dozė turi būti peržiūrima kas 3 mėnesius.

IV.5.4. Vaistas yra skiriamas intravenine infuzija į periferinę veną arba ilgalaikį centrinės venos kateterį.

IV.5.5. Jei vaistas lašinamas į periferinę veną, būtina keisti venos punkcijos vietą.

VI.5.6. Vienkartinė vaistinio preparato dozė sulašinama per 4 valandas.

IV.5.7. Pradinis infuzijos greitis: 2,5% tirpalo tūrio per pirmą valandą, likusi infuzija – per kitas tris valandas (19).

IV.6. Atsargumo priemonės skiriant galsulfazę (Naglazyme®) (6)

IV.6.1. Prieš pradėdant vaisto infuziją, rekomenduojama premedikacija: neslopinantis antihistamininis preparatas ir antipiretikai maždaug 30-60 minučių prieš infuziją.

IV.6.2. Jeigu reakcija į vaistą pasireiškia nepaisant adekvačios premedikacijos antihistamininiais preparatais ir antipiretikais, rekomenduojama premedikacija. prednizolonu po 1mg/kg kūno svorio 12 valandų ir 1 valandą prieš infuziją.

IV.6.3. Po vaisto infuzijos pacientas turi būti stebimas stacionare bent 1 valandą pirmus 6 gydymo mėnesius.

IV.6.4. PFT diena turėtų būti atidėta, jei pacientas karščiuoja, serga ūmia kvėpavimo takų infekcija. Duomenis apie infuzijos atidėjimą ir priežastis gydytojas įrašo paciento medicininiuose dokumentuose.

IV.6.5. Jeigu preparato infuzijos metu pasireiškia pirma sunki alerginė reakcija, infuzija turi būti sustabdyta, kol simptomai išnyks paskyrus gydymą antihistamininiais preparatais ir paracetamoliu. Stabilizavus būklę, infuzija turėtų būti atnaujinta, tačiau greitis sumažintas iki 50 – 25% pradinio greičio, sukėlusio reakciją.

IV.6.6. Skubiam gaivinimui turi būti parengta įranga ir tinkamai apmokyti infuzijas atliekantys sveikatos priežiūros specialistai.

IV.6.7. Bendras kraujo tyrimas turėtų būti reguliariai (kas 3 mėnesius) atliekamas visiems gydomiems PFT pacientams dėl trombocitopenijos išsivystymo rizikos (C rekomendacijų klasė) (20).

V. PACIENTO PRIEŽIŪRA

V.1. Klinikinis PFT efektyvumo vertinimas ir ilgalaikis stebėjimas

V.1.1. Sergantieji MPS VI turi būti ištiriami ir prižiūrimi tretinio lygio gydymo įstaigoje, kurioje dirba patyręs personalas, užtikrintos diagnostikos ir gydymo galimybės bei daugiadisciplinė paciento priežiūra. Klinikinio ištyrimo planas prieš gydymą pateiktas 3 lentelėje.

V.1.2. Gydymo efektyvumo įvertinimas turi būti atliekamas tretinio lygio gydymo įstaigoje VRL KC arba RLDGS KC arba LSMU po 6 mėnesių gydymo galsulfaze (*Naglazyme*®) ir kartojamas kas 6-12 mėnesių.

V.1.3. Apie gydymo efektyvumą sprendžia ir išvadas pateikia VR LKC arba RLDGS KC arba LSMU sudarytas gydytojų konsiliumas. Ilgalaikis MPS VI paciento priežiūros planas pateiktas 4 lentelėje.

3 lentelė. MPS VI paciento klinikinio ištyrimo planas prieš skiriant galsulfazę (*Naglazyme*®)

	Specialistas	Tyrimai	Pastabos
Bendroji dalis	Vaikų ligų gydytojas/vidaus ligų gydytojas	Išsami anamnezė ir klinikinis ištyrimas	
	Vaikų endokrinologas	Ūgis, svoris (atžymos augimo kreivių lentelėje) Galvos apimtis Brendimas (pagal Tanner skalę, vaikams) Riešo rentgenograma	
Kvėpavimo sistema	Vaikų pulmonologas/ pulmonologas	Spirograma	Restrikciniai plaučių pakitimai
	Vaikų neurologas/ neurologas	Polisomnografija	Obstrukcinė miego apnėja
Kaulų ir raumenų sistema	Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas	6 ir 12 minučių ėjimo testas	
	Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas	Šąnarių judesių amplitudė, Barthel indeksas, funkcinis judėjimo testas pagal W. Keitel.	
	Ortopedas-traumatologas	Ortopedinis ištyrimas	
	Ortopedas-traumatologas	Kaklinės stuburo dalies šoninė retgenograma (ekstenzijoje ir fleksijoje) Klūbų rentgenograma	
Širdies ir kraujagyslių sistema	Vaikų kardiologas/ kardiologas	Širdies echoskopija	Vožtuvų burių sustorėjimas, išmetimo frakcija
	Vaikų kardiologas/ kardiologas	EKG	
Rega	Oftalmologas	Regos aštrumas, refrakcijos tyrimas, akispūdžio matavimas, akių dugno apžiūra, akies skaidriųjų terpių įvertinimas	Katarakta, akių dugno pakitimai

Klausa	Ausų, nosies ir gerklės gydytojas	Klinikinis ištyrimas, audiograma	
Nervų sistema	Vaikų neurologas/ neurologas	Neurologinė apžiūra	
	Gydytojas neurochirurgas	Galvos ir kaklinės stuburo dalies magnetinio rezonanso tomografija	Kaklo dalies stenozė
Kepenys ir blužnis	Gydytojas echoskopuotojas	Vidaus organų echoskopija	Kepenų ir blužnies matmenys

4 lentelė. Sergančio MPS VI paciento ilgalaikio stebėjimo planas (16):

	Specialistas	Tyrimai	Vertinimo dažnis
Bendroji dalis	Vaikų ligų gydytojas / vidaus ligų gydytojas	Anamnezė ir klinikinis ištyrimas	Kiekvieno vizito metu
		Ūgis, svoris (augimo kreivėse), brendimas (pagal Tanner skalę vaikams)	Kas 6-12 mėnesių
		Laboratoriniai tyrimai (žr. 6 lentelę)	Žr. 6 lentelę
		GAG šlapime	Kas 6 mėnesiai
		Antikūnų prieš ASRB tyrimas	Esant indikacijoms
Kvėpavimo sistema	Vaikų pulmonologas/ pulmonologas	Spirograma	Kas 6-12 mėnesių
	Vaikų neurologas/ neurologas	Polisomnografija	Esant klinikiniams požymiams
Kaulų raumenų sistema	Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas	6 ir 12 minučių ėjimo testas	Kas 6-12 mėnesių
	Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojas	Sąnarių judesių amplitudė, Barthel indeksas, funkcinis judėjimo testas pagal W. Keitel.	Kas 6-12 mėnesių
	Ortopedas-traumatologas	Ortopedinis ištyrimas	Kas 6-12 mėnesių
	Ortopedas-traumatologas	Kaklinės stuburo dalies šoninė retgenograma (ekstenzijoje ir fleksijoje) Klubų rentgenograma	Esant klinikiniams požymiams
Širdies ir kraujagyslių sistema	Vaikų kardiologas/ kardiologas	Širdies echoskopija	Kas 6-12 mėnesių
	Vaikų kardiologas/ kardiologas	EKG	Kas 6-12 mėnesių
Rega	Oftalmologas	Regos aštrumas, refrakcijos tyrimas, akispūdžio matavimas, akių dugno apžiūra, akies skaidriųjų terpių įvertinimas.	Kas 6-12 mėnesių
Klausa	Ausų, nosies ir gerklės gydytojas	Klinikinis ištyrimas, audiograma	Pagal klinikinius požymius

Nervų sistema	Vaikų neurologas/ neurologas	Neurologinė apžiūra	Kas 6-12 mėnesių
	Vaikų neurologas/ Neurologas, Gydytojas neurochirurgas	Galvos ir kaklinės stuburo dalies magnetinio rezonanso tomografija	Pagal klinikinius požymius
Kepenys ir blužnis	Gydytojas echoskopuotojas	Vidaus organų echoskopija	Kas 6-12 mėnesių

V.2. Laboratorinis PFT vertinimas

V.2.1. Rekomendacija. Laboratoriniai tyrimai, kurių rezultatai bus naudojami vertinant PFT turi būti atliekami toje pačioje laboratorijoje ir rezultatai pateikiami tokiais pačiais matavimo vienetais. Nesant galimybės atlikti tyrimų toje pačioje laboratorijoje, tyrimai turėtų būti atliekami tokiu pačiu metodu ir analizatoriumi, kaip ir pradiniai tyrimai.

V.2.2. Laboratoriniai tyrimai, kurie privalo būti atlikti prieš PFT:

V.2.2.1. Biocheminiai ir bendraklinikiniai tyrimai, nurodyti 5 lentelėje

V.2.2.2. GAG koncentracija šlapime

V.2.2.3. Arilsulfatazės B aktyvumas

V.2.2.4. Molekuliniai *ARSB* geno tyrimai

V.2.3. Laboratoriniai tyrimai, reikalingi PFT efektyvumui vertinti (atliekami kas 3-6 mėnesius):

V.2.3.1. Biocheminiai ir bendraklinikiniai tyrimai, nurodyti 5 lentelėje

V.2.3.2. GAG koncentracija šlapime

V.2.3.3. Antikūnai prieš rekombinantinį fermentą, jeigu gydymas neefektyvus

V.2.4. Laboratorinis PFT efektyvumo vertinimo kriterijus: žymus (>50 proc.) GAG koncentracijos sumažėjimas per 3-6 mėnesius nuo PFT pradžios (7).

V.2.5. Naujagimių GAG ekskrecija yra labai didelė, todėl PFT efektyvumą pagal GAG koncentracijos šlapime sumažėjimą rekomenduojama vertinti nuo 30 parų amžiaus.

5 lentelė. Biocheminiai ir bendraklinikiniai tyrimai PFT vertinimui

Biocheminiai ir bendraklinikiniai tyrimai (koncentracija / aktyvumas / skaičius) *	
Prieš pakaitinę fermento terapiją	Skiriant pakaitinę fermento terapiją
Plazmoje (su ličio heparinu)/ serume	Plazmoje (su ličio heparinu) / serume
Natris	Natris
Kalis	Kalis
Kalcis	Kalcis
Magnis	Magnis
Chloridai	Chloridai
Kreatininas	Kreatininas
Šlapalas	Šlapalas
Šlapimo rūgštis	Šlapimo rūgštis
Fosfatai	Fosfatai
Alanino aminotransferazė (GPT/ALAT)	Alanino aminotransferazė (GPT/ALAT)

Aspartato aminotransferazė (GOT/ASAT)	Aspartato aminotransferazė (GOT/ASAT)
Šarminė fosfatazė	Šarminė fosfatazė
Gama gliutamilttransferazė (Gama-GT)	Gama gliutamilttransferazė (Gama-GT)
Bendras bilirubinas	Bendras bilirubinas
Laktato dehidrogenazė (LDH)	Laktato dehidrogenazė (LDH)
C reaktyvus baltymas (CRB)	C reaktyvus baltymas (CRB)
Bendras baltymas	Bendras baltymas
Albuminas	Plazmoje (su natrio citratu)
Tirotropinas (TTH)	Protrombino komplekso tyrimas (SPA) ar Protrombino laikas (PA)
Plazmoje (su natrio citratu)	SPA, PA Tarptautinis normalizuotas santykis (INR)
Protrombino komplekso tyrimas (SPA) ar Protrombino laikas (PA)	Aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL)
SPA, PA Tarptautinis normalizuotas santykis (INR)	EDTA kraujyje (Hematologiniai tyrimai)
Aktyvinto dalinio tromboplastino laikas (ADTL)	Leukocitai
Fibrinogenas	Eritrocitai
Antitrombinas	Hemoglobinas
	Hematokritas
EDTA kraujyje (Hematologiniai tyrimai)	Vidutinis eritrocitų tūris (MCV)
Leukocitai	Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocituose (MCH)
Eritrocitai	Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC)
Hemoglobinas	Eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį (RDW)
Hematokritas	Trombocitai
Vidutinis eritrocitų tūris (MCV)	Vidutinis trombocitų tūris (MPV)
Vidutinis hemoglobino kiekis eritrocituose (MCH)	Neutrofilai
Vidutinė eritrocitų hemoglobino koncentracija (MCHC)	Limfocitai
Eritrocitų pasiskirstymas pagal dydį (RDW)	Monocitai
Trombocitai	Eozinofilai
Vidutinis trombocitų tūris (MPV)	Bazofilai
Neutrofilai	Granulocitų peroksidazės reakcija
Limfocitai	Eritrocitų morfologija
Monocitai	Mikrocitiniai eritrocitai
Eozinofilai	Makrocitiniai eritrocitai
Bazofilai	Hipochrominiai eritrocitai
Granulocitų peroksidazės reakcija	Hiperchrominiai eritrocitai
Eritrocitų morfologija	
Mikrocitiniai eritrocitai	
Makrocitiniai eritrocitai	
Hipochrominiai eritrocitai	
Hiperchrominiai eritrocitai	
Serume (imunologiniai tyrimai)	
IgG	
IgM	
IgA	
IgE	

*Tyrimų rezultatų normų ribos ir matavimo vienetai priklauso nuo laboratorinių tyrimo metodų.

V.3. Kiti MPS VI gydymo būdai

V.3.1. Pacientams, kuriems pasireiškia nugaros smegenų kaklo srities kompresija, atliekamos dekompresinės operacijos.

V.3.2. MPS VI sergantiesiems turi būti atliekamos fizinės medicinos ir reabilitacijos procedūros.

V.4. Anestezijos ypatumai

V.4.1. Anesteziją MPS VI pacientams turėtų atlikti patyrę gydytojai po daugiadisciplinės gydytojų komandos konsiliumo (ausų, nosies, gerklės, krūtinės chirurgo ir intensyvosios terapijos gydytojo) sprendimo (21).

Literatūra:

1. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, and Thornton H. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence 2009. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
2. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 2010 5:5.
3. Hendriksz JC, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores MG et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). J Inher Metab Dis. 2011. DOI 10.1007/s10545-011-9410-9.
4. Blau N, et al. Physician's guide to the diagnosis, treatment, and follow-up of inherited metabolic diseases. 2014. DOI 10.1007/978-3-642-40337-8_27.
5. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992) Supplement. 2005;94(447):61-8; discussion 57.
6. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Pediatrics. 2005;115(6):e681-9.
7. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr. 2006;148(4):533-9.
8. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab. 2008;94(4):469-75.
9. Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Journal of pediatric rehabilitation medicine. 2010;3(2):89-100.
10. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Journal of inherited metabolic disease. 2010;33(1):51-60.
11. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme(R)) therapy. Journal of inherited metabolic disease. 2013;36(2):385-94.

12. Hendriksz CJ, Giugliani R, Harmatz P, Lampe C, Martins AM, Pastores GM, et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *Journal of inherited metabolic disease*. 2013;36(2):373-84.
13. Horovitz DD, Magalhaes TS, Acosta A, Ribeiro EM, Giuliani LR, Palhares DB, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab*. 2013;109(1):62-9.
14. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediach R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme(R)) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *Journal of inherited metabolic disease*. 2014;37:277-87.
15. Wood T, Bodamer OA, Burin MG, D'Almeida V, Fietz M, Giugliani R, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2012;106(1):73-82.
16. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalas O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and molecular biology*. 2010;33(4):589-604.
17. Brands Marion H-WM, Kroos Marian, Nobel Willemieke, Ruijter George, Ozkan Lale. Mucopolysaccharidosis type VI phenotypes-genotypes and antibody response to galsulfase. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(51).
18. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007;120(2):405-18.
19. Naglazyme® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (internet http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000640/WC500024289.pdf , peržiūrėta 2014 m. gegužės 21 d.).
20. Dogan M., Cesur Y., Peker E., Oner A. F., Dogan S. Z. Thrombocytopenia associated with galsulfase treatment. *Hum Exp Toxicol* July 2011 vol. 30no. 7 768-771.
21. Walker R, Belani KG, Braunlin EA, Bruce IA, Hack H, Harmatz PR, Jones S, Rowe R, Solanki GA, Valdemarsson B. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013 Mar;36(2):211-9.