

UN CAZ RAR DE SINDROM HUNTER – PREZENTARE DE CAZ

**Lorena Elena Meliț, Oana Mărginean, Duicu Carmen, Cristina Câmpean,
Maria Oana Mărginean**
Universitatea de Medicină și Farmacie, Târgu-Mureș

REZUMAT

Mucopolizaharidozele (MPZ) sunt un grup de boli genetice rare din marea familie de boli lizozomale. Tulburările (MPZ) sunt cauzate de o deficiență în activitatea unei enzime lizozomale specifice necesare pentru degradarea glicozaminoglicanilor (GAG). MPZ tip II, numită și sindromul Hunter, constă dintr-un deficit al unei enzime, iduronat-2-sulfataza.

Vă prezentăm un caz rar de sindrom Hunter cu prezentare atipică. Este vorba despre un băiat de 2,7 ani, care s-a prezentat la Clinica Pediatrie I cu simptome de infecție a tractului respirator, cu antecedente de multiple infecții ale otitei și respiratorii. Examenul clinic e evidențiat: statură mare, moderat supraponderal, dismorfism facial (caracteristici faciale grosiere, frunte proeminentă, nas lărgit și deprimat), degete mici butucănoase, cu flexie a articulațiilor interfalangiene distale, rigiditate articulară, abdomen proeminent cu hernie ombilicală, hepatomegalie și splenomegalie, precum și ușor retard mental. Aspectul clinic a fost sugestiv pentru MPZ tip I, II sau VII. Dozarea enzimelor cu rol în metabolismul mucopolizaharidelor lizozomale a relevat un nivel scăzut al iduronat-2-sulfatazei, modificări caracteristice pentru MPZ tip II. Diagnosticul enzimatic a fost confirmat prin analiza ADN-ului molecular care a arătat o mutație a genei hemizigote iduronate-2-sulfatazei la nivelul intronului 3 (c.419-2A>G). S-a instituit terapia de substituție enzimatică genetic recombinată de iduronat-2-sulfatază (Elaprase®).

Evoluția cazului, după aproape doi ani de tratament cu Elaprase este favorabilă, fără pierderi ale achizițiilor neurologice.

Cuvinte cheie: sindrom Hunter, copil

INTRODUCERE

Mucopolizaharidoza de tip II sau sindromul Hunter este o boală de stocare lizozomală, care rezultă din deficiența enzimei iduronat-2-sulfatază (IDS). Acest sindrom se transmite genetic, după modelul X-linkat recesiv și constă într-o mutație homozigotă a genei IDS localizată pe cromozomul Xq28, ducând astfel la compromiterea proteinei sintetizate. Această enzimă fiind responsabilă de degradarea heparan și dermatan sulfatului, absența sa va duce în cazul pacienților afectați la acumularea acestora în diferite țesuturi, determinând astfel și trăsăturile clinice ale acestei boli (1,2). Tabloul clinic al acestui sindrom include semne și simptome cardiovasculare, precum afectarea miocardului și îngroșare valvulară; afectare neuropsihică: tulburări de comportament, mielopatie cervicală, hidrocefalie, retard mintal, regresia achizițiilor, convulsii

și dificultăți de deglutiție; semne și simptome digestive: diaree, hepatosplenomegalie; afectare otică: otite medii recurente, pierderea auzului; oculară, și anume distrofie retiniană; semne și simptome musculo-scheletale: instabilitate atlanto-axială, sindrom de tunel carpian, dismorfism facial, displazie degenerativă de șold, disostoză multiplex, hernii, contracturi articulare, cifoză și macrocefalie; și de asemenea, simptome respiratorii: apnee obstructivă de somn, pneumopatie restrictivă, obstrucția căilor aeriene superioare (3-7). Deși diagnosticul acestei boli este predominant unul clinic, confirmarea lui presupune, de asemenea, mai multe investigații paraclinice (analize de sânge, radiografii, CT, IRM, DEXA, EKG, ecocardiografie, consult neurologic, consult ORL, consult oftalmologic), și nu în ultimul rând, analiza moleculară a genei IDS, cu importanță majoră. Tratamentul specific al mucopolizaharidozei de tip II este doar unul substitutiv,

Adresa de corespondență:

Oana Mărginean, Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu-Mureș, Str. Gh. Marinescu nr. 38, 540139, Târgu-Mureș

E-mail: marginean.oana@gmail.com

fără a fi curativ, și constă în administrarea enzimei iduronat-2-sulfatază.

Prin prezentarea acestui caz, dorim să subliniem trăsăturile clinice atipice ale acestui pacient, cu retard mental ușor și fără afectare corneană, respectiv problemele de diagnostic și tratament pe care le ridică acest caz.

PREZENTARE DE CAZ

Un copil de 2 ani și 7 luni s-a prezentat la Clinica Pediatrie din Târgu-Mureș, cu multiple infecții acute de căi aeriene superioare și otite frecvente în antecedente.

Elementele patologice întâlnite pe parcursul examenului obiectiv au fost: statură înaltă (SDS + 3,46), supraponderalitate moderată (+25,97%), gât scurt, dismorfism facial, frunte proeminentă, piramida nazală turtită, degete mici, groase, cu flexia articulațiilor interfalangiene distale, redoare articulară, abdomen peste planul xifo-pubian, cu hernie ombilicală, hepato-splenomegalie, retard mintal ușor.

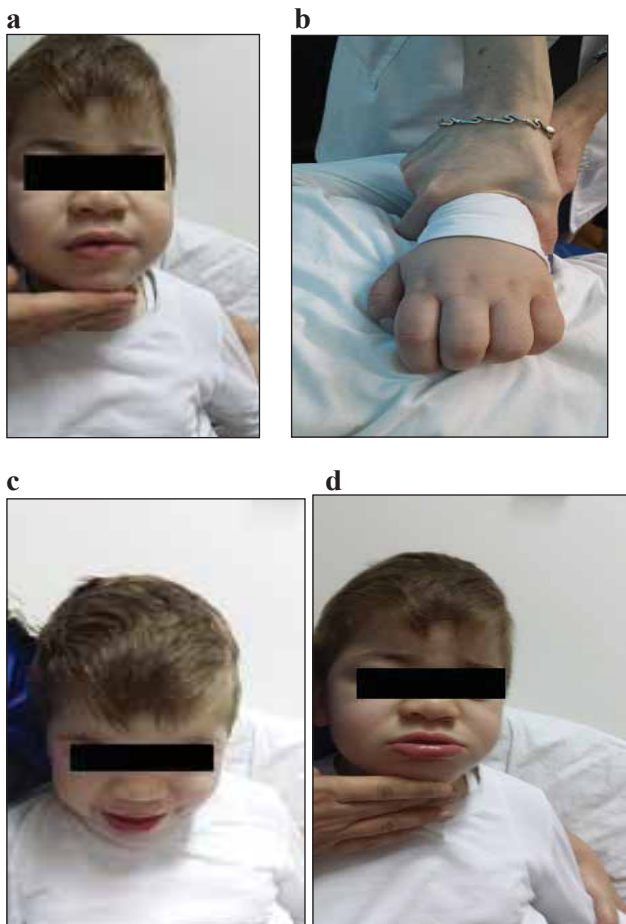


FIGURA 1. a, b, c, d. Trăsături fizice caracteristice pentru sindromul Hunter la cazul prezentat

Tabloul clinic al acestui pacient a fost sugestiv pentru mucopolizaharidoză tip I, II sau VII, motiv pentru care au fost efectuate investigații paraclinice pentru elucidarea diagnosticului. Astfel dozajul enzimatic a constatat în: Cl. Mainz iduronat sulfataza plasmatică cu o valoare de 6,7986 nM/ml/24h (valori de referință: 300-800 nM/ml/24h) și Cl. Rostock iduronat sulfataza plasmatică cu valoare de 1,3 μmol/l/h (valori de referință ≥ 2). Analiza moleculară a genei iduronat sulfatază a arătat o mutație homozigotă la nivelul intronului 3 (c.419-2^a>G). Astfel diagnosticul de mucopolizaharidoză tip II a fost confirmat. Singurul element patologic evidențiat de analizele biochimice și hematologice de laborator a fost o valoare a imunoglobulinei A de 0 mg/dl. Au fost efectuate, de asemenea, multiple radiografii, și anume: radiografia mâinii și a articulației a arătat o vârstă osoasă adecvată pentru 2 ani și metafize fațetate; radiografia toracică a fost fără modificări pleuro-pulmonare, fără modificări patologice ale cordului, cu arcuri costale mai subțiri la nivelul articulațiilor costo-vertebrale; radiografia coloanei vertebrale a subliniat o tendință spre lordoză, corpi vertebrale lombari cu aspect anterior de cioc; radiografia pelvisului cu următoarele aspecte patologice: pelvis în formă de „cupă”, cu oasele iliace mai dezvoltate decât cele ischio-pubiene, sprânceană cotiloidă orizontală, deformată, cu tendință de răsucire coxo-femurală bilaterală, mai evidentă pe stânga, coxa valga bilaterală; iar radiografia antebrațului și a mâinii a arătat oasele antebrațului cu diafize mai scurte, oasele carpiene cu diafiză angulară, falangele distale în flexie. Astfel, toate aceste elemente radiologice au fost sugestive pentru mucopolizaharidoză tip II. Examinările ultrasonografice, și anume ecocardiografia și ecografia abdominală au evidențiat insuficiență aortică grad I, insuficiență mitrală grad I, hipertrofie ventriculară ușoară și ușoară hepato-splenomegalie. Consultul oftalmologic cu fund de ochi a pus în evidență o papilă contractată, cu excoriație centrală mică a ochiului drept, vase de calibru normal, macula liberă, fără reflex, retină subțire cu vizibilitatea rețelei coroidiene. A fost efectuat de asemenea un consult ORL, care însă a fost fără elemente patologice. Medicul specialist neurolog psihiatru pediatru a stabilit diagnosticul de retard mental ușor.

Diagnosticul nostru de mucopolizaharidoză tip II a fost susținut pe baza tabloului clinic, a investigațiilor paraclinice și confirmat de testul genetic.

Odată cu stabilirea diagnosticului s-a inițiat tratamentul cu substitutiv enzimatic cu Elaprase (forma purificată a enzimei iduronat-2-sulfatază) cu o doză de 0,5 mg/kg/doză/săptămână, care se

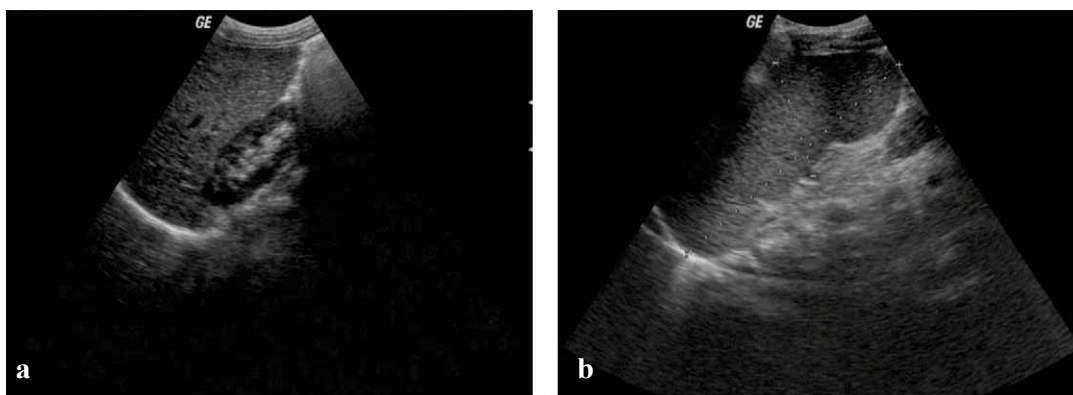


FIGURA 2. a, b. Hepatomegalie și splenomegalie evidențiate ecografic

administrează săptămânal în Clinica Pediatrie I a Spitalului Clinic de Urgență Târgu-Mureș. Evoluția acestui caz este staționară, însă cu toate acestea prognosticul cazului este nefavorabil deoarece această boală este fără tratament curativ, iar tratamentul substitutiv s-a început tardiv, după ce a s-a instalat retardul neuro-psihic și după apariția tulburărilor comportamentale.

DISCUȚII

Mucopolizaharidozele reprezintă un grup de boli genetice rare, care aparțin mării familii a bolilor de stocare lizozomală. Au fost descrise 11 tipuri de mucopolizaharidoze, fiecare din ele constând într-o deficiență a unei enzime specifice de degradare a glicozaminoglicanilor, numiți, de asemenea, mucopolizaharide, ducând astfel la acumularea acestora în țesuturi, și prin urmare la moartea celulară progresivă și permanentă, reducând durata vieții (8,9). Mucopolizaharidoza de tip II este numită și sindrom Hunter după numele medicului canadian Charles Hunter, care în anul 1917, a descris o boală rară întâlnită la doi frați (3,4). Acest sindrom este unul din cele mai frecvente mucopolizaharidoze, cu o prevalență de 1 la 170.000 de nou-născuți, de sex masculin, pacientul prezentat în cazul nostru fiind tot de sex masculin. În România există 8 cazuri diagnosticate de sindrom Hunter, cel prezentat de noi fiind al șaptelea. Există două forme de mucopolizaharidoză de tip II, una ușoară și una severă, clasificate în funcție de afectarea sistemului nervos central (7). Astfel, în forma severă, moartea survine de obicei în prima sau a doua decadă de vârstă, iar principalele cauze sunt reprezentate de obstrucția căilor aeriene superioare sau insuficiența cardiacă (6), de aceea recunoașterea promptă a compromiterii căilor aeriene la pacienții cu sindrom Hunter este foarte importantă și poate ghida tratamentul (10). În ceea ce privește afectarea cardiacă, absența suflurilor precordiale nu exclude cardio-

patia, astfel ecocardiografia și electrocardiografia sunt metodele cheie în diagnosticarea acesteia (11). În cazul formelor ușoare, pacienții nu prezintă de obicei afectarea sistemului nervos central, sau dacă prezintă, aceasta este minoră, însă manifestările somatice devin foarte severe până în perioade de adult, ducând la probleme psihologice sau adaptare dificilă în societate (12). Conform tabloului clinic, pacientul nostru a fost încadrat în forma ușoară a sindromului Hunter, dar cu un prognostic nu foarte bun deoarece tratamentul substitutiv s-a început tardiv, după ce a s-a instituit retardul neuro-psihic.

Terapia de substituție enzimatică cu iduronat-2-sulfataza umană recombinantă ar duce la reducerea volumului splinei și ficatului (13) precum și la ameliorarea funcției respiratorii și a celei motorii (14,15). Deși tratamentul substitutiv enzimatic este unul specific, trebuie efectuat și un tratament suportiv în cazul acestor pacienți deoarece complicațiile acestei patologii sunt vaste și diverse.

CONCLUZII

Mucopolizaharidozele sunt boli multisistemice, pentru diagnosticul și managementul cărora este, fiind necesară o echipă multidisciplinară, și anume pediatru sau internist, radiolog, genetician, radiolog, specialist ORL, oftalmolog, neurolog, și în anumite cazuri extreme chiar chirurg și specialist de terapie intensivă. Diagnosticul precoce și respectiv tratamentul substitutiv instituit cât mai repede posibil, sunt recomandate pentru a preveni evoluția bolii și apariția complicațiilor. Cu toate că sindromul Hunter, ca și toate mucopolizaharidozele, nu beneficiază în prezent de un tratament curativ, îmbunătățirea calității vieții acestor pacienți trebuie să se numere printre principalele obiective ale managementului acestei boli genetice rare.

Notă: A fost obținut consimțământul informat al părinților pentru publicarea cazului.